

Fármacos inotrópicos y vasoconstrictores utilizados en cirugía cardíaca: revisión narrativa

(Inotropic and Vasopressor Drugs Used in Cardiac Surgery: a Narrative Review)

Fernando Zeledón-Sánchez¹, Amanda Chavarría-Rojas², Susimar Picado-Loaiza³

Afiliación Institucional:

¹Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital México, Servicio de Cirugía Cardíaca San José, Costa Rica. x0000-0001-7895-0020

²Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital México, Servicio de Cirugía Cardíaca, San José, Costa Rica.  0000-0001-9125-3211

³Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital México, Servicio de Cirugía Cardíaca, San José, Costa Rica.  0000-0002-1180-5766

Abreviaturas:

DMP; Diferencia de medias ponderada.

LCOS; Low Cardiac Output Syndrome (síndrome de bajo gasto cardíaco).

MB; Azul de Metileno.

NE; Norepinefrina.

PAM; Presión arterial media.

RR; Riesgo Relativo.

SVR; Resistencia Vascular Sistémica.

Fuentes de apoyo: No existe financiamiento externo para esta investigación y no representa gastos adicionales para la Caja Costarricense de Seguro Social.

Conflictos de interés: Los autores no tienen conflictos de interés.

Declaración de contribución de autoría (CRediT)

Fernando Zeledón-Sánchez: Conceptualización, investigación, redacción, revisión crítica del contenido intelectual.

Amanda Chavarría-Rojas: Curación de datos, redacción del borrador original, visualización.

Susimar Picado-Loaiza: Metodología; redacción – revisión y edición; supervisión.

Financiamiento: No aplica.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

✉ fzzeledon@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Resumen

En cirugía cardíaca, el uso de inotrópicos positivos y vasoconstrictores constituye un pilar para el tratamiento de diversos fenotipos de hipotensión arterial o del síndrome de bajo gasto cardíaco posterior a la circulación extracorpórea. Sin embargo; la ventana terapéutica de estos fármacos es estrecha y su uso se asocia con una morbilidad alta con consecuencias catastróficas para los pacientes. Por ello, la escogencia de estos medicamentos debe individualizarse y apoyarse en aspectos fisiológicos y clínicos basados en la mayor evidencia científica disponible a la fecha y siempre sopesando la balanza entre riesgo-beneficio. Este artículo tiene como propósito ofrecer información esencial a los médicos que atienden el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que se ven expuestos al uso de estos fármacos.

Esta revisión narrativa fue llevada a cabo mediante la búsqueda en PubMed, Embase y Scielo, utiliza términos MeSH y operadores booleanos relacionados con agentes inotrópicos y fármacos vasoconstrictores utilizados en cirugía cardíaca de pacientes adultos. Fueron incluidos artículos originales revisados por pares, revisiones, metaanálisis y guías clínicas publicadas entre 1959 y 2024, evaluados según su rigor metodológico y pertinencia clínica perioperatoria.

Descriptores: cirugía cardiovascular, farmacología, catecolaminas, vasoconstrictores, agentes inotrópicos

Abstract

In cardiac surgery, the use of positive inotropes and vasopressors is a cornerstone for treating various phenotypes of arterial hypotension or low cardiac output syndrome. However, these drugs have a narrow therapeutic window and are associated with high morbidity, with potentially catastrophic consequences for patients. Therefore, the selection of these drugs must be individualized and grounded in physiological and clinical considerations supported by the best available scientific evidence, always weighing the risk-benefit balance. This article aims to provide essential information for physicians who manage the postoperative care of cardiac surgery patients and who routinely use these agents.

A narrative review was conducted searching PubMed, Embase and Scielo using MeSH terms and Boolean operators related to inotropic agents and vasopressor (vasoconstrictor) agents in adult cardiac surgery. Peer reviewed original articles, reviews, meta-analyses

and Clinical guidelines published between 1959 and 2024 were included and appraised by methodological rigor and perioperative clinical relevance.

Keywords: cardiovascular surgical procedures, pharmacology, catecholamines, vasoconstrictor agents, inotropic agents

Fecha recibido: 05, diciembre, 2025

Fecha de aceptado: 26, febrero, 2026

Se estima que cerca del 25% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos reciben tratamiento con agentes inotrópicos o vasopresores, porcentaje que puede incrementarse hasta en un 90% en situaciones de choque cardiogénico.¹ Tras la publicación del estudio IABP-SHOCK II, el cual no demostró beneficios clínicos con el uso del balón de contrapulsación intraaórtica,² su empleo ha disminuido de forma considerable. A esto se añade la limitada disponibilidad y la controversia en torno a la eficacia de los dispositivos de asistencia circulatoria,³ lo que ha llevado a que las catecolaminas continúen siendo la intervención farmacológica predominante para el manejo del choque circulatorio, incluso en el contexto de la cirugía cardíaca.

No obstante, el empleo de catecolaminas conlleva riesgos importantes. Diversas investigaciones han vinculado su uso con un aumento en la morbilidad y la mortalidad a corto plazo.⁴ En la práctica clínica diaria, es común observar una administración que se aparta de los fundamentos fisiológicos y farmacológicos, lo que puede desencadenar en efectos adversos significativos.

Entre los errores más frecuentes se encuentran la preparación de soluciones excesivamente concentradas y la dosificación basada en mililitros por hora en lugar de unidades estandarizadas como mcg/min o mcg/kg/min, ajustes abruptos que superan las dosis recomendadas y la falta de reducción oportuna de la infusión una vez que ha dejado de ser necesaria.

El presente artículo examina los principales fármacos inotrópicos y vasopresores empleados en el perioperatorio de cirugía cardíaca, incluyendo adrenalina, norepinefrina, dobutamina, levosimendán y azul de metileno. Se abordan sus mecanismos de acción, evidencia clínica y aspectos prácticos para optimizar su uso y minimizar efectos adversos.

Métodos

Para la presente revisión, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase y Scielo, en idioma inglés y español, empleando términos MeSH y palabras clave combinadas con operadores booleanos

(AND, OR), tales como “cardiac surgery”, “cardiopulmonary bypass”, “low cardiac output syndrome”, “inotropic agents”, “vasopressors”, “noradrenaline”, “dobutamine”, “methylene blue” y sus equivalentes en español.

La búsqueda abarcó el período entre 1959 a 2024, con criterios de inclusión que contemplaron artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas, metaanálisis, guías de práctica clínica y estudios observacionales que se hayan publicado en revistas con revisión por pares, cuyo objeto de estudio haya sido el uso de inotrópicos o vasoconstrictores en población adulta sometida a cirugía cardíaca.

Adrenalina

La adrenalina, una catecolamina clave en la respuesta fisiológica al estrés, fue identificada por primera vez en 1894 por George Oliver y Edward Schafer, quienes observaron potentes efectos cardiovasculares tras la administración de extracto suprarrenal en modelos animales.⁵ Posteriormente, John J. Abel logró una purificación parcial de su componente activo y Jokichi Takamine consiguió su aislamiento completo, al que denominó “adrenalina”. La fórmula definitiva fue desarrollada por Aldrich y registrada por la farmacéutica Parke-Davis en 1901.⁶ Actualmente, el término “adrenalina” es de uso común en Europa, mientras que en Estados Unidos se prefiere “epinefrina”.⁵

En 1939, Blaschko y Holtz describieron la ruta biosintética que transforma la tirosina en adrenalina y, en 1948 se identificaron los receptores adrenérgicos: alfa, con efecto vasoconstrictor, y beta, responsables de efectos cronotrópicos e inotrópicos.⁵ La médula suprarrenal libera principalmente adrenalina (80%) y, en menor proporción, noradrenalina (20%). La acción sobre los tejidos está determinada tanto por la estimulación simpática como por la interacción con receptores adrenérgicos a nivel sistémico.⁷ En comparación con la noradrenalina, la adrenalina produce un incremento más marcado en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la tasa metabólica global.⁷

Los niveles plasmáticos basales de adrenalina suelen situarse entre 10 y 70 pg/ml, aunque pueden elevarse hasta 700 pg/ml en casos de cetoacidosis

diabética y alcanzar 1000 pg/ml durante un infarto agudo de miocardio.⁸ De acuerdo con los datos de Cohen et al., una infusión de 0.1 mcg/kg/min genera concentraciones comparables a las observadas en cetoacidosis, mientras que dosis de 0.4 mcg/kg/min pueden elevar los niveles plasmáticos hasta 2500 pg/ml en pocos minutos.⁹ Estas cifras exceden con creces los valores fisiológicos normales y se asocian con riesgo de disfunción orgánica.

En el entorno clínico es frecuente encontrar errores como la utilización de soluciones altamente concentradas (por ejemplo, 10 mg en 90 ml de solución salina, lo que equivale a una concentración de 100 mcg/ml) y la dosificación en mililitros por hora, en lugar de unidades farmacológicas estandarizadas como mcg/kg/min o mcg/min. La dilución considerada adecuada es de 1 mg en 1000 ml de dextrosa al 5%.¹⁰ Por ejemplo, un paciente de 70 kg que reciba 5 ml/h de la dilución concentrada estaría recibiendo aproximadamente 0.119 mcg/kg/min (~750 pg/ml), y si la velocidad se aumenta a 20 ml/h, la dosis se incrementa a 0.476 mcg/kg/min (~3000 pg/ml), lo cual representa un riesgo importante de toxicidad.⁹

Adicionalmente, en muchos casos la titulación se realiza con el objetivo de alcanzar una presión arterial media (PAM) superior a 70 mmHg, sin tener en cuenta la dosis efectiva ni el contexto fisiopatológico del paciente, basándose meramente en un aspecto numérico. En nuestra práctica, hemos observado que al reducir la infusión titulada en ml/h muchas veces no se producen alteraciones hemodinámicas significativas, lo cual sugiere una sobreexposición innecesaria. Esta problemática se agrava cuando se emplean soluciones concentradas y la titulación se basa exclusivamente en volumen por hora, sin respetar principios fisiológicos básicos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, la adrenalina ejerce su efecto principalmente sobre los receptores β a dosis bajas (0.01–0.03 mcg/kg/min), mientras que a concentraciones superiores a 0.03 mcg/kg/min predomina la estimulación de los receptores α .¹¹ Se recomienda no exceder una dosis de 0.1 mcg/kg/min.

En pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco tras circulación extracorpórea (CEC) acompañado de hipotensión, la administración de adrenalina en dosis bajas puede resultar beneficiosa.¹² No obstante, su uso ha sido vinculado a una mayor incidencia de mortalidad y efectos adversos en comparación con otros agentes inotrópicos.^{4,13} Cabe destacar que esta asociación proviene mayoritariamente de estudios observacionales, lo que limita la calidad de la evidencia disponible.¹⁴ Un metaanálisis reciente no demostró una inferioridad significativa de la adrenalina respecto a otros fármacos vasoactivos.¹⁵

Desde una perspectiva fisiológica, la adrenalina incrementa el gasto cardíaco, eleva moderadamente la presión arterial, aumenta los niveles de glucosa por

inhibición de la secreción de insulina, y eleva el lactato al utilizarlo como fuente energética.⁷ Su empleo debe limitarse siempre a la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible, preferiblemente dentro de un protocolo clínico estandarizado que se base en principios fisiopatológicos y farmacológicos sólidos.

A fin de establecer con mayor claridad su posición frente a otras opciones terapéuticas, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que cuenten con poder estadístico adecuado y estén dirigidos a pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Norepinefrina

La norepinefrina es una catecolamina ampliamente reconocida como el vasopresor de primera elección para el tratamiento de la hipotensión y del choque vasopléjico en el entorno perioperatorio de la cirugía cardíaca.¹⁶ No obstante, su uso inapropiado se ha relacionado con errores frecuentes, entre ellos la preparación de soluciones excesivamente concentradas, la dosificación en mililitros por hora en lugar de unidades estandarizadas como mcg/kg/min, incrementos bruscos en la velocidad de infusión, y tratamientos prolongados que pueden inducir desensibilización de los receptores adrenérgicos y supresión de la producción endógena de catecolaminas.

La formulación estándar aprobada para la norepinefrina consiste en 4 mg diluidos en 1000 ml de dextrosa al 5%.¹⁰ Para reducir el volumen total de infusión, se han propuesto concentraciones alternativas de 4 a 8 mg en 250 ml; sin embargo, concentraciones superiores a estas no cuentan con respaldo en la literatura científica.¹⁰ Preparaciones más concentradas conllevan un riesgo significativo de toxicidad si se ajustan únicamente en ml/h sin calcular la dosis real, o si se titulan de manera abrupta, incluso cuando se expresan correctamente en mcg/min o mcg/kg/min.

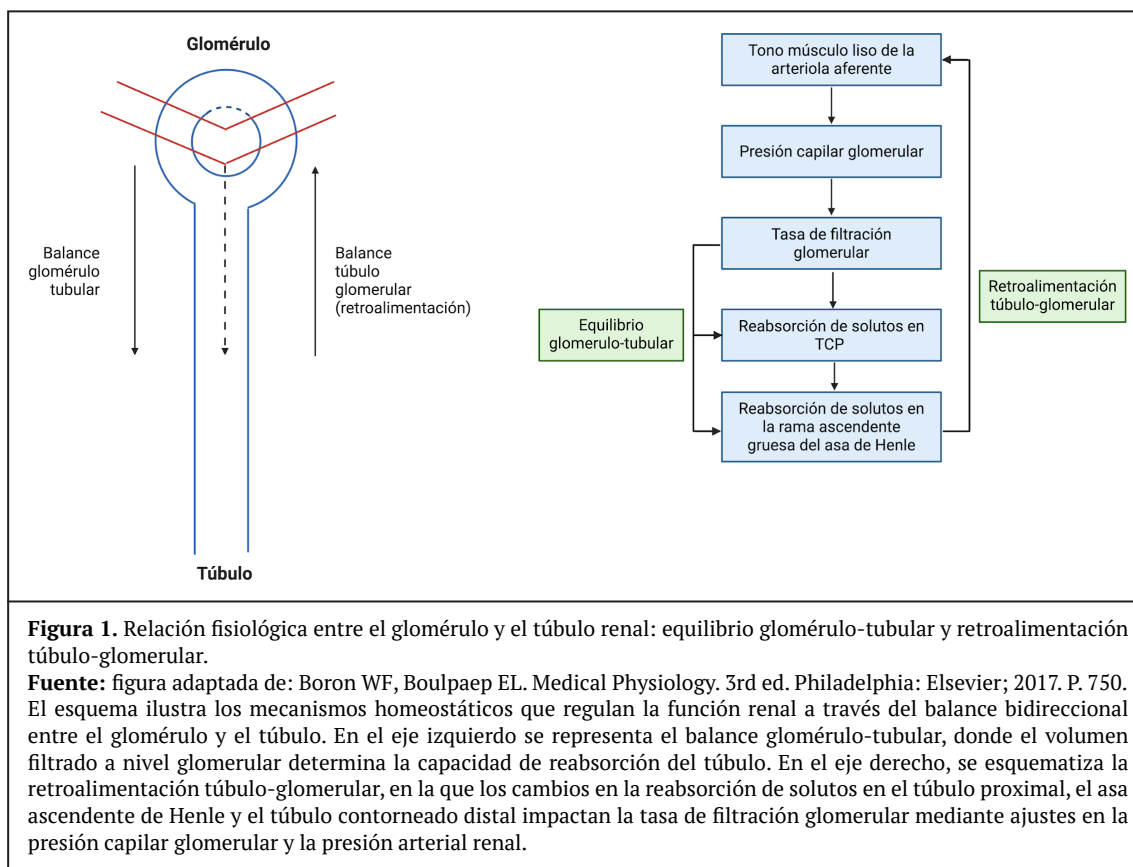
Recientemente, se ha planteado una crítica sobre la variabilidad en la composición de las distintas formulaciones de norepinefrina, especialmente en lo referente a las sales utilizadas. Esta crítica no se refiere a la necesidad de ajustar la dosis según la composición, sino al hecho de que la mayoría de los estudios clásicos sobre norepinefrina se realizaron con una formulación específica: Levophed®, que emplea la sal bitartrato del ácido tartárico, disponible desde los años 50. Esta diferencia de composición puede tener implicaciones en la estandarización de las dosis clínicamente efectivas.

Como ejemplo ilustrativo, un paciente de 70 kg que recibe una infusión de norepinefrina a una concentración de 64 mcg/ml administrada a 10 ml/h estaría recibiendo una dosis de aproximadamente 0.15 mcg/kg/min, lo cual se traduce en una concentración plasmática cercana a 2100

pg/ml, es decir, unas siete veces el valor basal fisiológico estimado de 300 pg/ml.⁸ Si esta tasa se incrementa a 25 ml/h, la dosis subiría a 0.38 mcg/kg/min, con niveles plasmáticos que rondarían los 4000 pg/ml, valores que superan ampliamente los observados incluso en condiciones de estrés fisiológico intenso.^{8,9} Estos niveles elevados pueden afectar rápidamente la perfusión de órganos vulnerables como la médula renal y el lecho esplácnico.¹⁷

Desde una perspectiva fisiológica, la norepinefrina genera vasoconstricción en las arteriolas aferentes y eferentes del riñón, alterando mecanismos clave de autorregulación como la retroalimentación túbulo-glomerular (ver Figura 1), cuyo objetivo es mantener una perfusión medular adecuada en condiciones de hipoperfusión moderada. En un paciente con altas dosis de vasoconstrictores, el radio de la arteriola aferente y

eferente se reducirá significativamente, disminuyendo, por lo tanto, la presión hidrostática glomerular, la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal; lo que puede provocar una lesión renal aguda. La caída de la llegada de sodio y cloro a la mácula densa inicialmente produce una vasodilatación de la arteriola aferente, la cual es abolida por el sistema simpático y las catecolaminas exógenas. La isquemia severa de las células del túbulo contorneado proximal produce disminución de la reabsorción de cloruro de sodio y, por lo tanto, llega más a la mácula densa, en tal caso, se exacerbaría la vasoconstricción de la arteriola aferente y una retroalimentación positiva con consecuencias nefastas para la fisiología renal.⁷ A nivel sistémico, aunque la norepinefrina eleva la PAM, puede provocar una disociación entre la macro y la microcirculación, al favorecer así la aparición de disfunción orgánica múltiple.¹⁸



El argumento frecuentemente utilizado para justificar la concentración excesiva de norepinefrina con el fin de reducir la carga hídrica no siempre se sostiene clínicamente. Por ejemplo, una infusión a 10 ml/h de una solución con 32 mcg/ml representa un volumen de 240 ml en 24 horas, mientras que 5 ml/h de una solución de 64 mcg/ml equivale a 120 ml en el mismo período. Esta diferencia de 120 ml es clínicamente marginal en pacientes que ya reciben otros aportes significativos de líquidos, como soluciones de mantenimiento. En la

práctica, la dosis recomendada de norepinefrina suele variar entre 0.01 y 0.2 mcg/kg/min.¹¹

Numerosos estudios respaldan su utilidad clínica. Una revisión sistemática que incluyó 13 ensayos aleatorizados (n = 719) comparó norepinefrina con otros vasopresores como vasopresina, terlipresina y ornipresina en el tratamiento de la hipotensión perioperatoria.¹⁶ De estos estudios, ocho (n = 585) incluyeron pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La vasopresina se asoció con

una menor incidencia de lesión renal aguda, fibrilación auricular y menor duración de la estancia hospitalaria, aunque sin diferencias significativas en la mortalidad global, si bien otros autores han señalado las repercusiones a nivel hepático y renal de la vasopresina.¹⁹

En un ensayo clínico aleatorizado con 80 pacientes sometidos a CEC, se evaluó el efecto de infusiones de norepinefrina entre 0.05 y 0.2 mcg/kg/min. Se observó mayor estabilidad hemodinámica, reducción en la necesidad de bolos de rescate y niveles de lactato similares a los del grupo placebo, aunque con mayor sangrado intraoperatorio.²⁰

Actualmente, el estudio NORAHPI está evaluando si una estrategia de retiro guiado por el índice de predicción de hipotensión puede reducir la duración del tratamiento con NE y mejorar la estabilidad hemodinámica en pacientes con choque vasopléjico postoperatorio.²¹

En un análisis multicéntrico prospectivo que incluyó 2541 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC,

se observó que el 61% recibió norepinefrina, con una dosis promedio de 0.11 mcg/kg/min durante 10 horas. Su uso se asoció con mayor incidencia de lesión renal aguda, accidente cerebrovascular, mortalidad intrahospitalaria (3% vs. 0.5%) y estancias prolongadas en UCI y hospital.²²

Adicionalmente, un estudio realizado en 30 pacientes con vasoplejia postoperatoria evaluó el efecto de la norepinefrina sobre la cascada vascular (“vascular waterfall”) y la perfusión tisular. Solo el 63% de los pacientes mostró mejoría en la PAM y la presión de cierre crítica; el resto no presentó cambios relevantes en el índice cardíaco ni en la perfusión tisular, lo que sugiere una respuesta heterogénea entre individuos.²³

Las diferencias entre adrenalina y norepinefrina en cuanto a mecanismos de acción, efectos metabólicos, perfil hemodinámico y riesgos asociados se encuentran sintetizadas en el cuadro 1, que ofrece una comparación fisiológica integral.^{13,24}

Cuadro 1. Diferencias fisiológicas entre la adrenalina y la noradrenalina

Característica	Adrenalina (epinefrina)	Noradrenalina (norepinefrina)
Mecanismo de acción	Agonista potente de los receptores β , con efectos dependientes de la dosis en la frecuencia cardíaca, volumen sistólico y presión arterial.	Agonista α_1 con fuerte efecto vasoconstrictor y débil agonista β , genera estimulación cardíaca leve.
Uso principal	Fármaco de elección en el choque anafiláctico y en la reanimación cardiopulmonar; agente de segunda línea en choque séptico.	Fármaco de primera línea en el choque séptico.
Dosis recomendada	0.01–0.1 mcg/kg/min en infusión continua, sin dosis de carga.	0.01–0.2 mcg/kg/min en infusión continua, comenzando con la menor dosis y titulando según necesidad.
Efectos adversos	Estimulación cardíaca excesiva (taquicardia, arritmias), hipoperfusión esplácnica que puede dañar la barrera mucosa intestinal.	Eventos isquémicos (miocárdicos, cerebrales o en extremidades), arritmias (taquicardia o bradicardia).
Efectos metabólicos	Aumenta la tasa metabólica, induce hiperglucemia (por inhibición de la secreción de insulina) y eleva los niveles de lactato plasmático.	Posible efecto inmunosupresor al suprimir la activación de leucocitos por productos bacterianos.
Síntesis	Se sintetiza a partir de la noradrenalina mediante la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT), localizada en el citosol de las células cromafines de la médula suprarrenal.	Se sintetiza a partir de la dopamina mediante la enzima dopamina β -hidroxilasa, localizada en los gránulos de las células cromafines y en terminales nerviosos simpáticos.
Regulación	La síntesis es estimulada por el eje CRH-ACTH-cortisol, prolongando la respuesta al estrés.	La síntesis depende del estímulo simpático y de la disponibilidad de tirosina.
Metabolismo y degradación	Es degradada principalmente por la catecol-O-metiltransferasa en metanefrina y por la monoaminoxidasa en ácido vanililmandélico.	Es degradada por las mismas enzimas, convirtiéndose en normetanefrina y luego en ácido vanililmandélico.
Receptores principales	Actúa sobre receptores α y β , con predominio de β a dosis bajas y α a dosis altas.	Predomina su acción en receptores α_1 , con un efecto vasoconstrictor marcado y menor actividad β .
Comentarios adicionales	El aumento de lactato puede ser engañoso en el manejo del choque.	Es el vasopresor más utilizado en el choque séptico; A dosis bajas–moderadas puede preservar perfusión global al aumentar PAM; a dosis altas puede comprometer microcirculación y perfusión medular, especialmente en pacientes vulnerables.
Fuente: 24. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 334. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;72:173–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.051		

En conclusión, aunque la norepinefrina sigue siendo el vasopresor más frecuentemente utilizado en cirugía cardíaca, su uso debe guiarse por un enfoque racional y fisiopatológicamente fundamentado.

Azul de metileno

El azul de metileno (MB, por sus siglas en inglés) se ha empleado como tratamiento coadyuvante en casos de síndrome vasopléjico refractario tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, debido a su capacidad para contrarrestar la vasodilatación mediada por óxido nítrico. Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la guanilil ciclase soluble, la reducción en la síntesis de óxido nítrico y su eliminación directa, permitiendo así restablecer el tono vascular y mejorar la PAM.²⁵

Desde el punto de vista hemodinámico, el MB actúa como un vasoconstrictor no selectivo en arteriolas y vénulas, incrementando las resistencias vasculares sistémicas (SVR, por sus siglas en inglés).²⁶ Sin embargo, su efecto clínico puede ser impredecible, por lo que su uso debe limitarse a escenarios con una base fisiopatológica compatible. Por ejemplo, en pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco (LCOS, por sus siglas en inglés), donde algunos territorios como el renal y el esplácnico ya presentan vasoconstricción marcada, el uso de MB podría resultar perjudicial.²⁷

La evidencia clínica sobre MB es aún limitada y heterogénea. Algunos estudios retrospectivos han reportado resultados desfavorables.^{27,28} No obstante, un metaanálisis que incluyó 11 ensayos aleatorizados (n = 556) mostró que el MB reduce la mortalidad (RR 0.60; IC 95%: 0.43–0.84; p = 0.003), así como la duración de la estancia en UCI (–0.9 días) y hospitalaria (–2.2 días). También se observó un aumento significativo en PAM y SVR, sin comprometer el gasto cardíaco.²⁵

Estudios clínicos individuales respaldan estos hallazgos. En una cohorte de 25 pacientes con vasoplejía posoperatoria, el MB administrado a una dosis de 1.5 mg/kg mejoró la perfusión microvascular y la reactividad vasomotora, aunque sin efecto sobre el tiempo de recarga capilar.²⁹ Otro ensayo controlado reportó que la administración preoperatoria de 2 mg/kg redujo la incidencia de vasoplejía (0% vs. 26%, p < 0.001) y acortó la estancia hospitalaria.³⁰ Asimismo, Levin et al. describieron una menor mortalidad cuando se administró MB de forma temprana en el postoperatorio inmediato (0% vs. 21.4%, p = 0.01).³¹

También se han identificado preocupaciones relevantes respecto a su seguridad. Un estudio retrospectivo de gran escala (n = 8716) halló una mayor mortalidad a 30 días en los pacientes tratados con MB (18% vs. 5%, p < 0.001) a pesar de observarse una reducción en los requerimientos de norepinefrina.³² Además, su uso se ha asociado con toxicidad serotoninérgica grave —incluyendo

casos de coma— en pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).^{33,34}

Otro metaanálisis, que integró tanto estudios retrospectivos como aleatorizados (6 estudios) encontró efectos beneficiosos del MB en la reducción de la incidencia de lesión renal aguda (OR 0.25), fallo multiorgánico (OR 0.09) y mortalidad (OR 0.12); sin embargo, no se observaron mejoras significativas en PAM, SVR ni frecuencia cardíaca.³⁵ Adicionalmente, se reportaron numerosos efectos adversos, como angina, hipoxemia severa por vasoconstricción pulmonar, arritmias, depresión del gasto cardíaco y anemia hemolítica, especialmente cuando se emplearon dosis superiores a 2 mg/kg.³⁰

El MB también presenta efectos pleiotrópicos con posibles consecuencias negativas. En un estudio in vitro, su aplicación como marcador quirúrgico sobre vena safena humana alteró la reactividad vascular incluso a bajas concentraciones.²⁶ En modelos animales, se ha observado rápida acumulación en órganos como el corazón, los riñones, el hígado y los pulmones.³⁶ En humanos, el fármaco tiene una vida media de 5 a 10 horas, presenta una alta biodisponibilidad oral (>70%) y se elimina principalmente por vía urinaria en forma de leucometileno azul.³⁷ En pacientes con deficiencia de G6PD o en uso concomitante de ISRS puede inducir efectos oxidativos y metahemoglobinemia.³⁸

Desde la perspectiva hemostática, el MB interfiere con los efectos antitrombóticos del óxido nítrico. En estudios experimentales bloqueó la acción antiagregante de la nitroglicerina,³⁹ mostró propiedades procoagulantes dependientes de la dosis y ha sido utilizado como antagonista de la heparina en contextos específicos.⁴⁰

En resumen, el azul de metileno puede ser una opción terapéutica útil en el manejo del síndrome vasopléjico refractario, siempre que se utilice en situaciones bien seleccionadas. Sus beneficios hemodinámicos y clínicos están documentados, pero deben sopesarse cuidadosamente frente a su potencial tóxico y a la imprevisibilidad de sus efectos secundarios. Se requieren estudios multicéntricos, aleatorizados y de alta calidad para definir con mayor claridad su perfil de riesgo-beneficio.

Levosimendán

Durante la década de 1990 surgió el interés por desarrollar un nuevo fármaco capaz de mejorar los síntomas de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Este esfuerzo condujo a la síntesis de levosimendán, un compuesto con propiedades inotrópicas y vasodilatadoras, cuyo mecanismo se basa en la sensibilización del complejo troponina C al calcio y en la apertura de canales de potasio sensibles al ATP.^{41,42} Posteriormente, Nieminen et al. determinaron su dosificación en pacientes con insuficiencia cardíaca y, a partir de allí se fueron estableciendo sus beneficios clínicos y efectos hemodinámicos.⁴³

A diferencia de las catecolaminas tradicionales, el levosimendán actúa mediante un mecanismo único, lo que le ha permitido demostrar eficacia en el tratamiento del LCOS en el período perioperatorio. Tiene una alta biodisponibilidad oral (85%), bajo volumen de distribución (0.2 L/kg), fuerte unión a proteínas plasmáticas (97–98%) y metabolismo extenso. Se elimina mayoritariamente por vía urinaria (54%) y, en menor proporción, por vía fecal (44%).⁴¹

En el tracto gastrointestinal, aproximadamente el 6% de la dosis se convierte en el metabolito activo OR-1896 que posee una vida media prolongada (~80 horas) y efectos farmacológicos similares al fármaco original. Aunque la vida media del levosimendán en sí es corta (~1 hora), este metabolito prolonga la acción terapéutica durante varios días. En pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis, los niveles del metabolito pueden duplicarse y su eliminación ralentizarse, lo cual puede requerir ajuste de dosis. A diferencia del compuesto original, este metabolito presenta menor unión a proteínas (30–37%) y es dializable.⁴¹

El efecto inotrópico del levosimendán se basa en dos mecanismos complementarios: (1) aumentar la sensibilidad del sistema actina-miosina al calcio sin aumentar el consumo de oxígeno y (2) generar vasodilatación mediante la apertura de canales de potasio en el músculo liso vascular.⁴⁴ Adicionalmente, inhibe selectivamente la fosfodiesterasa tipo III (PDE-III) con una relación de selectividad PDE-III/PDE-IV de 10,000, significativamente mayor a la observada con milrinona, lo cual refuerza su perfil de seguridad hemodinámica.⁴²

Una de las ventajas distintivas del levosimendán es su eficacia en pacientes tratados con betabloqueadores, ya que no depende de la estimulación de receptores β -adrenérgicos.⁴⁵ Estudios preclínicos han evidenciado que, incluso en presencia de atenolol, su combinación con adrenalina puede mejorar la recuperación tras un paro cardíaco.^{44,45} Desde su introducción ha demostrado consistentemente efectos beneficiosos como el aumento del gasto cardíaco, la reducción de la presión capilar pulmonar y una mejoría clínica sostenida sin incremento en el consumo de oxígeno.^{41,42,46}

Sin embargo, los ensayos REVIVE I y II identificaron eventos adversos asociados a su uso, incluyendo hipotensión, cefalea, taquicardia y arritmias, aunque sin aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.^{41,47}

En relación con el sangrado postoperatorio, un metaanálisis de 15 ensayos aleatorizados (n = 1528) no encontró diferencias significativas en la tasa de reintervención por sangrado (OR 1.01; IC 95%: 0.57–1.79), en la pérdida sanguínea (DMP 28.25 ml; p = 0.24), ni en la

necesidad de transfusión de glóbulos rojos (OR 0.97; p = 0.83).⁴⁸

Otro metaanálisis que evaluó su eficacia clínica concluyó que el levosimendán es el inotrópico con mayor evidencia para prevenir el LCOS y reducir la mortalidad perioperatoria. En comparación con placebo, disminuyó el riesgo de LCOS (RR 0.43; IC 95%: 0.25–0.74) y de mortalidad (RR 0.65; IC 95%: 0.43–0.97), con un número necesario para tratar de 8 para prevenir LCOS y 44 para evitar una muerte a 30 días.⁴⁹ También se observó una reducción de un día en la estancia en UCI, 8 horas menos de ventilación mecánica y menor requerimiento de soporte circulatorio mecánico (RR 0.47; IC 95%: 0.24–0.91).⁴⁹

En comparación, la dobutamina no mostró beneficio significativo en la prevención de LCOS (RR 0.95; IC 95%: 0.66–1.38) ni en la reducción de la mortalidad, y se asoció con un mayor riesgo de arritmias ventriculares (RR 1.34; IC 95%: 1.00–1.79).⁴⁹ La milrinona tampoco logró reducir estos desenlaces (RR para LCOS 0.88; RR para mortalidad 0.93), y se vinculó con un aumento en la incidencia de fibrilación auricular (RR 1.27; IC 95%: 1.04–1.55). La dopamina, por su parte, fue la menos favorable, mostrando un mayor riesgo de arritmias ventriculares (RR 1.45) y fibrilación auricular (RR 1.38), sin beneficios clínicos significativos.⁴⁹

Aunque muchos de estos estudios eran ensayos de pequeña escala o metaanálisis sin poder estadístico robusto para evaluar efectos sobre la supervivencia, varios mostraron una tendencia consistente hacia una menor mortalidad con levosimendán, especialmente en pacientes con fracción de eyección reducida.^{41,42} No obstante, dos ensayos aleatorizados de gran tamaño, LEVO-CTS y CHEETAH, no demostraron beneficios significativos en mortalidad ni en la necesidad de asistencia circulatoria, infarto de miocardio o requerimientos de terapia de reemplazo renal cuando se utilizó levosimendán, tanto de forma profiláctica como terapéutica.^{47,51}

Comparación de fármacos

Tras revisar la evidencia disponible, el levosimendán parece ofrecer ciertas ventajas frente a otros agentes inotrópicos en el manejo del síndrome de bajo gasto posterior a la circulación extracorpórea, especialmente en pacientes sin hipotensión significativa.⁴⁹

En contraste, la dobutamina no ha demostrado eficacia en la prevención del LCOS (RR 0.95; IC 95%: 0.66–1.38) ni en la reducción de la mortalidad. Si bien puede mejorar el gasto cardíaco y disminuir las presiones de llenado ventricular, estos efectos hemodinámicos no se han traducido en beneficios clínicos claros como menor incidencia de complicaciones o reducción en la

estancia hospitalaria. Además, su uso se ha relacionado con un incremento en el riesgo de arritmias ventriculares (RR 1.34; IC 95%: 1.00–1.79).⁴⁹

La milrinona, por su parte, ha mostrado una modesta reducción en la resistencia vascular sistémica y pulmonar, aunque no logró prevenir el LCOS (RR 0.88; IC 95%: 0.62–1.25) ni disminuir la mortalidad perioperatoria (RR 0.93; IC 95%: 0.57–1.51). Su empleo se asocia, sin embargo, con una mayor frecuencia de fibrilación auricular (RR 1.27; IC 95%: 1.04–1.55), lo que genera incertidumbre respecto a su uso rutinario en cirugía cardíaca en adultos.⁴⁹

En cuanto a la dopamina, no se ha evidenciado efecto beneficioso en la prevención del LCOS (RR 1.07; IC 95%: 0.77–1.49) ni en la disminución de la mortalidad (RR 1.11; IC 95%: 0.71–1.73). Al contrario, su uso se asocia con un incremento significativo en la incidencia de arritmias ventriculares (RR 1.45; IC 95%: 1.11–1.89) y fibrilación auricular (RR 1.38; IC 95%: 1.07–1.78), lo cual plantea la necesidad de reevaluar su indicación como fármaco de primera línea.⁴⁹ En el contexto costarricense, cabe señalar que la dopamina ha sido retirada de la práctica clínica en pacientes críticos sometidos a cirugía cardíaca desde hace varios años.

El uso de inotrópicos y vasopresores en cirugía cardíaca es esencial, pero debe basarse en criterios fisiopatológicos y ajustarse a la respuesta individual del paciente. Su administración inadecuada puede asociarse a complicaciones como lesión renal aguda, disfunción orgánica y mayor mortalidad. Levosimendán podría ofrecer ventajas en ausencia de hipotensión, mientras que la adrenalina puede ser útil en disfunción ventricular severa si se utiliza en dosis bajas. La norepinefrina sigue siendo el vasopresor más utilizado, pero requiere un enfoque racional. Fármacos como dopamina y milrinona presentan menor eficacia y mayor riesgo de arritmias, y el azul de metileno, aunque útil en casos seleccionados, debe emplearse con precaución. La selección del fármaco, su dosis y duración deben individualizarse, priorizando estrategias seguras, eficaces y personalizadas para optimizar los resultados clínicos.

Referencias

- Bloom JE, Chan W, Kaye DM, Stub D. State of Shock: Contemporary Vasopressor and Inotrope Use in Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029787. DOI: [10.1161/JAHA.123.029787](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029787)
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287–96. DOI: [10.1056/NEJMoa1208410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410)
- Rao SV. Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock — Persistence and Progress. *N Engl J Med.* 2024;390:1436–8. DOI: [10.1056/NEJMe2402310](https://doi.org/10.1056/NEJMe2402310)
- Jentzer JC, Wiley B, Bennett C, Murphree DH, Keegan MT, Kashani KB, et al. Temporal Trends and Clinical Outcomes Associated with Vasopressor and Inotrope Use in the Cardiac Intensive Care Unit. *Shock.* 2020;53:452–9. DOI: [10.1097/SHK.0000000000001415](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001415)
- Starke K. History of Catecholamine Research. In: Bergmann KC, Ring J, eds. *Chemical Immunology and Allergy.* Basel: Karger; 2014. p. 288–301. DOI: [10.1159/000358740](https://doi.org/10.1159/000358740)
- Arthur G. Epinephrine: a short history. *Lancet Respir Med.* 2015;3:350–1. DOI: [10.1016/S2213-2600\(15\)00123-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00123-1)
- Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- Bleich HL, Moore MJ, Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med.* 1980;303:436–44. DOI: [10.1056/NEJM198008213030805](https://doi.org/10.1056/NEJM198008213030805)
- Cohen G, Holland B, Sha J, Goldenberg M. Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine during intravenous infusions in man. *J Clin Invest.* 1959;38:1935–1941. DOI: [10.1172/JCI103984](https://doi.org/10.1172/JCI103984)
- Gahart BL, Nazareno AR. *Gahart's 2018 Intravenous Medications: A Handbook for Nurses and Health Professionals.* 34th ed. St. Louis: Elsevier; 2017.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:291–308. DOI: [10.1053/j.jvca.2016.05.029](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.05.029)
- Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, De La Cal López MA, Hinojosa Pérez R, Sagredo Meneses V, et al. Guías de práctica clínica para el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca. *Med Intensiva.* 2012;36:e1–44. DOI: [10.1016/j.medin.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.01.004)
- Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(2):173–82. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.04.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051)
- Unverzagt S, Hirsch K, Buerke M, Thiele H, Haerting J, Werdan K, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD009669. DOI: [10.1002/14651858.CD009669.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009669.pub2)
- Belletti A, Nagy A, Sartorelli M, Mucchetti M, Putzu A, Sartini C, et al. Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2020;48:398–405. DOI: [10.1097/CCM.0000000000004145](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004145)
- Heybati K, Xie G, Ellythy L, Poudel K, Deng J, Zhou F, et al. Outcomes of vasopressin-receptor agonists versus norepinephrine in adults with perioperative hypotension: a systematic review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38:1577–86. DOI: [10.1053/j.jvca.2024.03.014](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.03.014)
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla — its implications for disease. *N Engl J Med.* 1995;332:647–55. DOI: [10.1056/NEJM199503093321006](https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321006)
- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13:R92. DOI: [10.1186/cc7922](https://doi.org/10.1186/cc7922)

19. Bracht H, Asfar P, Radermacher P, Calzia E. Vasopressin in vasodilatory shock: hemodynamic stabilization at the cost of the liver and the kidney? *Crit Care*. 2007;11:R178. DOI: [10.1186/cc6160](https://doi.org/10.1186/cc6160)
20. Khalil MA, El Tahan MR, Khidr AM, Fallatah S, Abohamar AD, Amer MM, et al. Effects of norepinephrine infusion during cardiopulmonary bypass on perioperative changes in lactic acid level. *Perfusion*. 2023;38:1584–99. DOI: [10.1177/02676591231156767](https://doi.org/10.1177/02676591231156767)
21. Beyls C, Lefebvre T, Mollet N, Boussault A, Meynier J, Abou-Arab O, et al. Norepinephrine weaning guided by the Hypotension Prediction Index in vasoplegic shock after cardiac surgery: protocol for the NORAHPI study. *BMJ Open*. 2024;14:e084499. DOI: [10.1136/bmjopen-2024-084499](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084499)
22. Guinot PG, Durand B, Besnier E, Mertes PM, Bernard C, Nguyen M, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of norepinephrine use in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multicentric prospective study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2023;42:101200. DOI: [10.1016/j.accpm.2023.101200](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2023.101200)
23. Andrei S, Bar S, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Effect of norepinephrine on the vascular waterfall and tissue perfusion in vasoplegic hypotensive patients: a prospective observational applied physiology study. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11:52. DOI: [10.1186/s40635-023-00541-9](https://doi.org/10.1186/s40635-023-00541-9)
24. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
25. Pruna A, Bonaccorso A, Belletti A, Turi S, Di Prima AL, D'Amico F, et al. Methylene blue reduces mortality in critically ill and perioperative patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38:268–74. DOI: [10.1053/j.jvca.2023.11.018](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.11.018)
26. Barber DA, Rubin JW, Zumbro GL, Tackett RL. The use of methylene blue as an extravascular surgical marker impairs vascular responses of human saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:21–9. DOI: [10.1016/S0022-5223\(95\)70417-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70417-0)
27. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:1233–8. DOI: [10.1053/j.jvca.2013.02.002](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.02.002)
28. Porizka M, Kopecky P, Dvorakova H, Kunstyr J, Lips M, Michalek P, et al. Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock – a retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10:1828. DOI: [10.1038/s41598-020-58828-4](https://doi.org/10.1038/s41598-020-58828-4)
29. Maurin C, Portran P, Schweizer R, Allaouchiche B, Junot S, Jacquet-Lagrèze M, et al. Effects of methylene blue on microcirculatory alterations following cardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39:333–41. DOI: [10.1097/EJA.0000000000001655](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001655)
30. Özal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1615–9. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2004.09.020](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.09.020)
31. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:496–9. DOI: [10.1016/S0003-4975\(03\)01555-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01555-3)
32. Petermichl W, Gruber M, Schoeller I, Allouch K, Graf BM, Zausig YA. The additional use of methylene blue has a decatecholaminisation effect on cardiac vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:205. DOI: [10.1186/s13019-021-01615-4](https://doi.org/10.1186/s13019-021-01615-4)
33. Martino EA, Winterton D, Nardelli P, Pasin L, Calabrò MG, Bove T, et al. The blue coma: the role of methylene blue in unexplained coma after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:423–7. DOI: [10.1053/j.jvca.2015.09.011](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.09.011)
34. Johnson N, Soar J, Robinson S. Concurrent administration of methylene blue and a selective serotonin reuptake inhibitor: a recipe for serotonin syndrome. *J Intensive Care Soc*. 2012;13:256–8. DOI: [10.1177/175114371201300318](https://doi.org/10.1177/175114371201300318)
35. Perdhana F, Kloping NA, Witarto AP, Nugraha D, Yogiswara N, Luke K, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome in cardiopulmonary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021;29:717–28. DOI: [10.1177/02184923211024658](https://doi.org/10.1177/02184923211024658)
36. Disanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of Highly Ionized Drugs III: Methylene Blue-Blood Levels in the Dog and Tissue Levels in the Rat following Intravenous Administration. *J Pharm Sci*. 1972;61:1090–4. DOI: [10.1002/jps.2600610721](https://doi.org/10.1002/jps.2600610721)
37. Schirmer RH, Adler H, Pickhardt M, Mandelkow E. Lest we forget you — methylene blue. *Neurobiol Aging*. 2011;32:2325.e7–2325.e16. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.012](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.012)
38. Lo JCY, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *J Emerg Med*. 2014;46:670–9. DOI: [10.1016/j.jemermed.2013.11.086](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.11.086)
39. Johnstone MT, Lam JYT, Lacoste L, Baribeau J, Thérioux P, Waters D. Methylene blue inhibits the antithrombotic effect of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:255–9. DOI: [10.1016/0735-1097\(93\)90757-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90757-6)
40. Sloand EM, Kessler CM, McIntosh CL, Klein HG. Methylene blue for neutralization of heparin. *Thromb Res*. 1989;54:677–86. DOI: [10.1016/0049-3848\(89\)90116-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(89)90116-0)
41. Conti N, Gatti M, Raschi E, Diemberger I, Potena L. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3391–409. DOI: [10.2147/DDDT.S300664](https://doi.org/10.2147/DDDT.S300664)
42. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76:4–22. DOI: [10.1097/FJC.0000000000000868](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000868)
43. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1903–1912. DOI: [10.1016/S0735-1097\(00\)00961-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00961-X)
44. 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. DOI: [10.1023/A:1007784606645](https://doi.org/10.1023/A:1007784606645)
45. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Rokas G, Goulas S, Dontas I, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2009;27:651–9. DOI: [10.1016/j.ajem.2008.04.022](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.04.022)

46. Weber C, Esser M, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Djordjevic I, Maier J, et al. Levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68:401–9. DOI: [10.1055/s-0039-3400496](https://doi.org/10.1055/s-0039-3400496)
47. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:103–11. DOI: [10.1016/j.jchf.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.01.005)
48. Yao Y, He L, Zhao Y. The effect of levosimendan on postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* 2021;36:694–703. DOI: [10.1177/0267659121997722](https://doi.org/10.1177/0267659121997722)
49. Gayatri D, Tongers J, Efremov L, Mikolajczyk R, Sedding D, Schumann J. Prophylactic use of inotropic agents for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;CD013781.pub2. DOI: [10.1002/14651858.CD013781.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013781.pub2)
50. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Porreca E, Harrell FE Jr, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:2032–42. DOI: [10.1056/NEJMoa1616218](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616218)
51. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:2021–31. DOI: [10.1056/NEJMoa1616325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616325)