

Efecto de milrinona versus levosimendán en la mortalidad de pacientes con cardiopatías congénitas complejas: revisión sistemática

Effect of milrinone versus levosimendan on mortality in patients with complex congenital heart disease: a systematic review

Angie Castro-Vera^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-9976-9909>

Sandy Drouet-de-la-Rosa²  <https://orcid.org/0009-0003-3551-1118>

Selena Cuvi-Quiroz²  <https://orcid.org/0009-0005-3285-1744>

¹ Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

² Ministerio de Salud Pública. Quito, Ecuador.

* Autora para la correspondencia: angie.castrov@ug.edu.ec

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cardiopatías congénitas complejas sometidos a cirugía tienen un alto riesgo de presentar complicaciones, así como alto riesgo de mortalidad, principalmente los pacientes pediátricos. Sin embargo, no existe un consenso internacional sobre el manejo postoperatorio de estos pacientes, en especial con relación a los inotrópicos.

Objetivo: Comparar el efecto que tienen la milrinona y el levosimendán en la mortalidad en el postoperatorio de cardiopatías congénitas complejas en pacientes pediátricos.



Métodos: En base a criterios de elegibilidad, se seleccionaron los artículos para el desarrollo de esta revisión y se empleó la fórmula de Mantel-Haenszel para el cálculo de resultados.

Resultados: Se obtuvo un *Odds ratio* combinado: 1,500, un intervalo de confianza 95 %: (0,2400; 9,4600) con valor p de 0,6662.

Conclusiones: No existen diferencias estadísticamente significativas en el efecto en la mortalidad de la milrinona versus levosimendán en el postoperatorio de cardiopatías congénitas complejas en pacientes pediátricos.

Palabras clave: cardiopatías congénitas, mortalidad, levosimendán, milrinona.

ABSTRACT

Introduction: Patients with complex congenital heart disease undergoing surgery are at high risk of complications and mortality, especially in pediatric patients. However, there is no international consensus on the postoperative management of these patients, especially with regard to inotropes.

Objective: To compare the effect of milrinone and levosimendan on postoperative mortality in pediatric patients.

Methods: The articles for the development of this review were chosen based on eligibility criteria, and the Mantel-Haenszel formula was used to calculate the results.

Results: A combined odds ratio was obtained: 1.500, a 95% confidence interval (0.2400, 9.4600), with a p-value of 0.6662.

Conclusions: There are no statistically significant differences in the mortality effect of milrinone versus levosimendan in the postoperative period for complex congenital heart disease in pediatric patients.

Key words: congenital heart disease, mortality, levosimendan, milrinone.

Recibido: 12/07/2025.

Aceptado: 05/09/2025.

Revisores: Silvio Faustino Soler-Cárdenas y Maritza Petersson Roldán.



INTRODUCCIÓN

A pesar del incremento en la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugías correctivas de cardiopatías congénitas,⁽¹⁾ aún presentan alto riesgo de desarrollar complicaciones, como *shock* cardiogénico,⁽²⁾ arritmias,^(3,4) síndrome de bajo gasto,⁽⁵⁻⁷⁾ fallo cardíaco,^(8,9) entre otras, las cuales podrían llegar a ser mortales.^(8,10)

La disminución en la mortalidad de los pacientes con cardiopatías congénitas está relacionada no solo a un diagnóstico y tratamiento oportunos, sino también a la atención pre y posquirúrgica.⁽¹¹⁾ Sin embargo, no existen protocolos internacionales en el manejo postoperatorio de estos pacientes. En particular, respecto al uso de inotrópicos, ya que, debido a la complejidad de estas cardiopatías, el 90 % de los pacientes posquirúrgicos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica, requerirán soporte inotrópico.⁽¹⁰⁾

Los inotrópicos más utilizados son dobutamina, vasopresina,⁽¹⁰⁾ norepinefrina,⁽¹²⁾ epinefrina, milrinona y dopamina.^(10,12) Otro inotrópico también usado, pero en menor frecuencia, es el levosimendán,⁽¹²⁾ debido a sus limitados estudios en la población pediátrica.⁽¹³⁾ Al no existir un consenso internacional sobre el uso de estos fármacos, ni en adultos, ni en la población pediátrica, su uso estará condicionado a las preferencias de cada médico e institución.^(10,14) De manera que, con el fin de mejorar la toma de decisiones en relación con los inotrópicos, este estudio tiene como objetivo comparar el efecto que tienen la milrinona y el levosimendán en la mortalidad en el postoperatorio de cardiopatías congénitas complejas en pacientes pediátricos.

MÉTODOS

La investigación se realizó en base a los estudios que se encuentran en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y Web of Science. Se filtraron estudios desde 2019 hasta la actualidad, en pacientes pediátricos hasta los 18 años de edad. Se buscaron artículos en inglés y español. Para la búsqueda se utilizaron términos como: "milrinona", "levosimendán", "inotrópicos", "postoperatorio", "cardiopatías congénitas complejas", "mortalidad", y sus equivalentes en inglés. No obstante, no se obtuvieron resultados en español.

Los criterios de exclusión fueron estudios que incluyen la administración de milrinona o levosimendán en el pre e intraoperatorio, ya que se deben estudiar en otro apartado; así como estudios que involucran cardiopatías congénitas no complejas y cirugías de trasplante cardíaco. Además, se excluyeron artículos duplicados, reportes de casos, cartas al editor, comentarios, revisiones sistemáticas, narrativas y metaanálisis.

Se obtuvieron un total de 34 estudios. Los artículos seleccionados fueron ingresados en Mendeley. Se excluyeron dos artículos duplicados, seis estudios en adultos, tres estudios en preoperatorios, un estudio en intraoperatorio, un artículo sobre trasplante cardíaco, dos que trataban las cardiopatías no complejas, cuatro donde no mencionan si hubo o no fallecimientos y 13 estudios con otros diseños metodológicos. Finalmente, se seleccionaron dos artículos para el desarrollo de esta investigación. (Fig. 1)



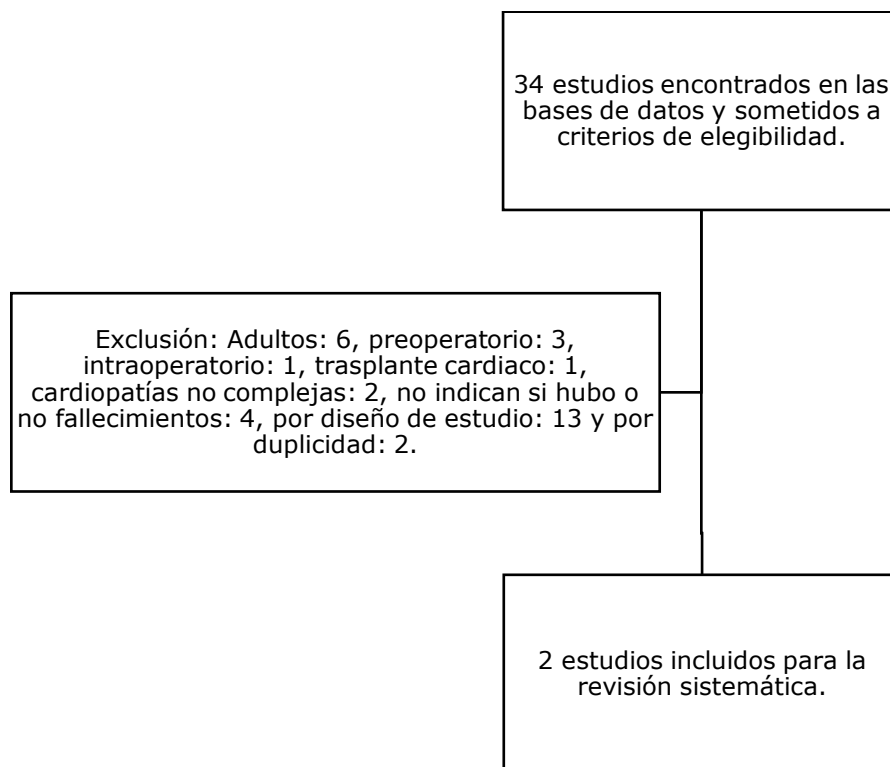


Fig. 1. Diagrama de flujo de estudios preferidos para la revisión sistemática.

RESULTADOS

De los dos artículos seleccionados, uno es publicado en 2021⁽⁵⁾ y el otro en 2024.⁽¹⁵⁾ El primero, es un estudio de tipo unicéntrico, aleatorizado, comparativo, que incluyó 40 pacientes —20 recibieron milrinona y 20 levosimendán—, con una edad promedio de 8,5 meses en el grupo que recibió levosimendán y de 6,8 meses en el grupo de milrinona. El objetivo del estudio era determinar el efecto de ambos medicamentos en la prevención del síndrome de bajo gasto cardiaco luego de una cirugía cardiaca. Como resultado, 4 pacientes del grupo de levosimendán desarrollaron este síndrome en el postoperatorio versus 6 pacientes del grupo de milrinona, y aunque hubo más casos de síndrome de bajo gasto cardiaco con el uso de milrinona, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Con respecto a la mortalidad, no se registraron muertes en ninguno de los dos grupos de estudio.⁽⁵⁾

En relación con el segundo estudio, de tipo retrospectivo, unicéntrico, involucró únicamente a neonatos menores de 3 kg de peso, sometidos a cirugía correctiva por trasposición de grandes arterias, desde 2017 a 2022. De manera similar, su objetivo fue evaluar la eficacia del levosimendán y la milrinona en la prevención del desarrollo de síndrome de bajo gasto cardiaco. Sin embargo, este estudio constó con un mayor número de pacientes. En total 85, de los cuales 42 recibieron milrinona y 43 levosimendán. Se registraron 3 muertes en el grupo de milrinona y 2 en el grupo de



levosimendán. En este estudio se concluye que no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad entre los dos grupos.⁽¹⁵⁾

Se recopilaron los datos de cada estudio (tabla), y usando la fórmula de Mantel-Haenszel a través del *software* Statistical Package for the Social Sciences, surgió como resultado un *Odds ratio* combinado: 1,576, un intervalo de confianza 95 %: (0,248, 10,0) con valor p de 0,98. (Fig. 2)

Aunque el *Odds ratio* es mayor a 1, lo que se interpretaría como un mayor riesgo de mortalidad en pacientes que reciben milrinona, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla. Datos de estudios seleccionados

Artículos	Milrinona		Levosimendán	
	Muerte	Total	Muerte	Total
Jothinath (2021)	-	20	-	20
Reena (2024)	3	42	2	43

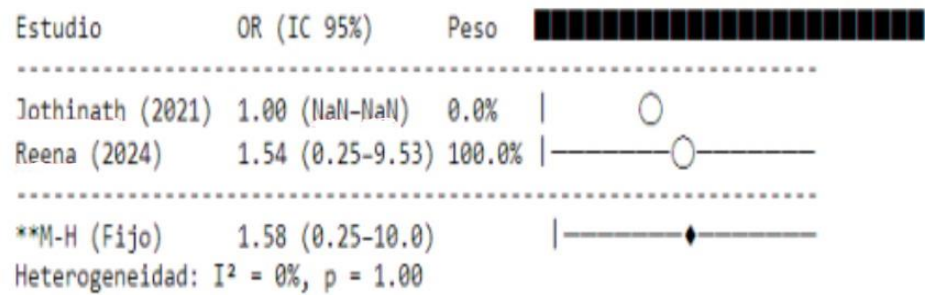


Fig. 2. Fórmula de Mantel-Haenszel aplicada a los datos de los estudios.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas, estos pacientes siguen teniendo gran riesgo de presentar complicaciones, y por ende, de mortalidad, sobre todo la población pediátrica;⁽¹⁶⁾ por lo que el manejo postoperatorio de estos pacientes representa un gran desafío para los médicos.⁽¹⁷⁾



Dentro del manejo postoperatorio de las cardiopatías congénitas complejas se incluyen los inotrópicos, de los cuales lo más estudiados últimamente son la milrinona y el levosimendán.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Sin embargo, estos estudios son escasos con relación a su eficacia en el posquirúrgico de cardiopatías congénitas en niños. Por lo tanto, no existe un consenso internacional que exponga el mejor inotrópico a usar.

En esta revisión sistemática se compara el efecto en la mortalidad de la milrinona y el levosimendán cuando son usados en el postoperatorio de cardiopatías congénitas complejas en la población pediátrica.

Considerando la naturaleza del estudio, se incluyó un artículo de tipo aleatorizado para una mejor evaluación del efecto de ambos inotrópicos, y uno retrospectivo, con el propósito de evaluar la mortalidad con un mayor tamaño muestral. Sin embargo, se reconoce que los estudios incluidos presentan heterogeneidad en cuanto al diseño (aleatorizado y retrospectivo) y las características de la población (edad, peso), lo cual puede influir en la estimación del efecto combinado. Por otro lado, cabe mencionar la escasez de estudios realizados en la población pediátrica.

Similarmente, en las revisiones sistemáticas actuales, se hace énfasis en la escasa información sobre este tema, además de que los estudios publicados constan de una pequeña muestra de pacientes. Sobre la prevención del desarrollo de complicaciones en el postoperatorio de cardiopatías congénitas, cuando se compara el levosimendán con la milrinona, se detallan ciertos estudios que favorecen al levosimendán, aunque en general concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. Asimismo, su efecto en la mortalidad no es inferior entre la milrinona y el levosimendán,^(9,10) lo cual es equivalente a los resultados aquí presentados.

CONCLUSIONES

Al comparar el efecto en la mortalidad entre la milrinona y el levosimendán en el postoperatorio de cardiopatías congénitas complejas en pacientes pediátricos, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos. Sin embargo, debido a los pocos estudios realizados donde se comparan ambos fármacos, en especial en la población pediátrica, se necesita mayor evidencia al momento de escoger el inotrópico a usar. Además, debido a la heterogeneidad de los estudios, se enfatiza que los resultados deben interpretarse con cautela. Por otro lado, es necesario que cada hospital realice sus propios estudios, con el fin de determinar la mejor opción; de esa forma se contarían con más estudios para el desarrollo de guías de prácticas clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dotson A, Covas T, Halstater B, et al. Congenital Heart Disease. Prim Care [Internet]. 2024 [citado 15/04/2025];51(1):125-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38278566/>



2. Roeschl T, Hinrichs N, Hommel M, et al. Systematic Assessment of Shock Severity in Postoperative Cardiac Surgery Patients. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2023 [citado 15/04/2025];82(17):1691-706. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37852698/>
3. Buckley JJ, Jackson JA. Postoperative Cardiac Arrhythmias. Anesthesiology [Internet]. 1961 [citado 15/04/2025];22:723-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13874320/>
4. Sahu MK, Das A, Siddharth B, et al. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. World J Pediatr Congenit Heart Surg [Internet]. 2018 [citado 15/04/2025];9(1):38-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310559/>
5. Jothinath K, Balakrishnan S, Raju V, et al. Clinical efficacy of levosimendan vs milrinone in preventing low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery. Ann Card Anaesth [Internet]. 2021 [citado 15/04/2025];24(2):217-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884979/>
6. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, et al. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2017 [citado 15/04/2025];31:291-308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671216/>
7. Beiras-Fernandez A, Kornberger A, Oberhoffer M, et al. Levosimendan as rescue therapy in low output syndrome after cardiac surgery: effects and predictors of outcome. J Int Med Res [Internet]. 2019 [citado 15/04/2025];47(8):3502-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909776/>
8. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Curr Opin Crit Care [Internet]. 2016 [citado 15/04/2025];22(4):386-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27309972/>
9. Burkhardt BE, Hummel J, Rücker G, et al. Inotropes for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality for paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024;11(11):CD013707. DOI: 10.1002/14651858.CD013707.pub2.
10. King CE, Thompson EJ, Foote HP, et al. An evidence-based review of the use of vasoactive and inotropic medications in post-operative paediatric patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass from 2000 to 2020. Cardiol Young [Internet]. 2020 [citado 15/04/2025];30(12):1757-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33213604/>
11. Vogt A, Meyer S, Schäfers HJ, et al. Standardized Treatment and Diagnostic Approach to Reduce Disease burden in the early postoperative phase in children with congenital heart defects—STANDARD study: a pilot randomized controlled trial. Eur J Pediatr [Internet]. 2023 [citado 15/04/2025];182(12):5325-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37733115/>



12. Pérez Navero JL. Inotrópicos en postoperatorio de cardiopatías congénitas. Rev Esp Pediatr [Internet]. 2017 [citado 15/04/2025];73(Supl 1):44-8. Disponible en: <https://secip.com/images/uploads/2018/04/5-inotropicos-versus-vasoconstrictores-en-el-manejo-postoperatorio-cardiaco.pdf>
13. Silveti S, Belletti A, Bianzina S, et al. Effect of Levosimendan Treatment in Pediatric Patients With Cardiac Dysfunction: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2022 [citado 15/04/2025];36(3):657-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656399/>
14. Shahin J, deVarenes B, Tse CW, et al. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. Crit Care [Internet]. 2011 [citado 15/04/2025];15(4):R162. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21736726/>
15. Joshi RK, Joshi R, Aggarwal N, et al. Comparison of Levosimendan Versus Milrinone After the Arterial Switch Operation for Infants ≤ 3 kg. World J Pediatr Congenit Heart Surg [Internet]. 2024 [citado 15/04/2025];15(5):588-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766718/>
16. Capecci L, Mainwaring RD, Collins RT, et al. The number of postoperative surgical or diagnostic procedures following congenital heart surgery correlates with both mortality and hospital length of stay. J Card Surg [Internet]. 2022 [citado 15/04/2025];37(10):3028-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917407/>
17. Ghasemi Shayan R, Fatollahzadeh Dizaji M, Sajjadian F. Surgical and postoperative management of congenital heart disease: a systematic review of observational studies. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2025 [citado 15/04/2025];410(1):113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40164780/>
18. Tang X, Liu P, Li R, et al. Milrinone for the Treatment of Acute Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2015 [citado 15/04/2025];117(3):186-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625413/>
19. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. Card Fail Rev [Internet]. 2020 [citado 15/04/2025];6:e19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714567/>
20. Quintero-Altare A, Flórez-Navas C, Robayo-Amortegui H, et al. Boosting the Beat: A Critical Showdown of Levosimendan and Milrinone in Surgical and Non-Surgical Scenarios: A Narrative Review. J Cardiovasc Pharmacol Ther [Internet]. 2024 [citado 15/04/2025];29:10742484241276431. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39246279/>



Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses entre los autores.

CÓMO CITAR EL ARTÍCULO

Castro-Vera A, Drouet-de-la-Rosa S, Cuvi-Quiroz S. Efecto de milrinona versus levosimendán en la mortalidad de pacientes con cardiopatías congénitas complejas: revisión sistemática. Rev Méd Electrón [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso];47:e6774. Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/6774/6355>

