

# Uso profiláctico de milrinona en el postoperatorio inmediato de la cirugía correctiva de la transposición de grandes arterias

DRES. DANTE PICARELLI<sup>1</sup>, DIEGO ABDALA<sup>2</sup>, SERRANA ANTÚNEZ<sup>3</sup>, GLADYS LEJBUSIEWICZ<sup>4</sup>, JUAN RIVA<sup>5</sup>, MAURICIO PASTORINO<sup>6</sup>, ALEJANDRO DODERA<sup>7</sup>, FERNANDO SILVERA<sup>8</sup>, WALTER PÉREZ<sup>9</sup>

## Resumen

**Objetivo:** en las primeras horas del postoperatorio de la corrección quirúrgica de la transposición de grandes arterias, suele aparecer una caída del gasto cardíaco. Con el fin de disminuir su impacto en un grupo de neonatos con extrema labilidad hemodinámica, presentamos nuestra experiencia clínica preliminar con el empleo profiláctico de milrinona.

**Material y métodos:** seis neonatos consecutivos portadores de transposición de grandes arterias y sometidos a corrección quirúrgica recibieron, antes de la separación de la circulación extracorpórea, una infusión intravenosa a dosis media (0,54 µg/kg/min) sin previa realización de dosis carga.

Se analizaron la mortalidad intrahospitalaria, la presencia de signos clínicos y hemodinámicos de bajo gasto cardíaco y la aparición de efectos adversos ligados a la milrinona.

**Resultados:** no hubo mortalidad, ni presencia de síndrome de bajo gasto cardíaco, así como tampoco detectamos efectos colaterales debido al fármaco en estudio.

**Conclusiones:** la milrinona, utilizada de acuerdo a nuestro protocolo, se reveló eficaz y confiable para evitar la caída del gasto cardíaco en 6 neonatos consecutivos sometidos a la cirugía correctiva de la transposición de grandes arterias.

**Palabras clave:** MILRINONA  
TRANSPOSICIÓN DE LOS  
GRANDES VASOS-cirugía  
RECIÉN NACIDO

## Summary

**Objective:** in the first hours, after the surgical correction of the transposition of the great arteries, frequently occurs a fall in cardiac output. To diminish their impact, in this group of high risk neonates, we reported our preliminary clinical experience with the prophylactic use of milrinone.

**Materials and methods:** six consecutive neonates undergoing surgical correction for transposition of the great arteries, received intravenous median-dose (0,54 µg/kg/min) without previous loading dose before weaning from cardiopulmonary bypass.

We evaluated hospital mortality, clinical and hemodynamics parameters of low cardiac output and the incidence of adverse events due to milrinone infusion.

**Results:** no patients died, and no low cardiac output syndrome was detected. No collateral effects due to milrinone were observed.

**Conclusions:** our milrinone protocol has been shown effective and safe to prevent low cardiac output, in 6 neonates undergoing surgical correction for transposition of the great arteries.

**Key words:** MILRINONE  
TRANSPOSITION OF  
GREAT VESSELS-surgery  
INFANT, NEWBORN

1. Cirujano cardíaco. Jefe del Departamento de Cirugía Cardíaca.  
2. Pediatra. Postgrado de Cardiología.  
3. Cardióloga pediatra. Jefe del Departamento de Cuidados Postoperatorios.  
4. Anestesiista. Prof. Adjunto Anestesia.  
5. Anestesiista. Prof. Adjunto Anestesia.  
6. Anestesiista. Asistente Anestesia  
7. Postgrado cirugía cardíaca.  
8. Pediatra. Asistente Departamento de Neonatología Básica.  
9. Pediatra. Profesor Agregado de Pediatría.  
Unidad de Cardiopatías Congénitas. Centro Cardiológico Americano.  
Fecha recibido: 22 de febrero 2005  
Fecha aprobado: 26 de abril 2005

## Introducción

La corrección anatómica, o “*switch arterial*” (SA), al restablecer la fisiología normal del corazón en pacientes con transposición de grandes arterias (TGA), es considerada en la actualidad como el procedimiento quirúrgico de elección <sup>(1)</sup>.

El éxito de dicha intervención, realizada en el período neonatal, está condicionado por una adecuada transferencia de las arterias coronarias <sup>(2)</sup> y una buena función del ventrículo izquierdo, que debe recuperarse de un clampeo aórtico y un período de circulación extracorpórea (CEC) más o menos prolongado <sup>(3)</sup>.

La caída del gasto cardíaco, lo que clínicamente se denomina síndrome de gasto bajo (SGB), es un hecho bien documentado <sup>(4,5)</sup> que se produce en las primeras horas del postoperatorio, luego del empleo de CEC para la corrección de cardiopatías congénitas complejas en recién nacidos y lactantes pequeños.

La perpetuación de dicho estado hemodinámico en pacientes extremadamente lábiles determina un aumento de la morbimortalidad quirúrgica. En consecuencia, las medidas que se tomen con el fin de prevenir un deterioro hemodinámico predecible contribuirán a mejorar el resultado final <sup>(5)</sup>.

Los fármacos inotrópicos convencionales (catecolaminas), empleados para incrementar la perfusión tisular en esas horas críticas, tienden a aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, las resistencias periféricas y en consecuencia la post carga del ventrículo izquierdo produciendo un círculo vicioso perjudicial <sup>(5)</sup>.

Si a eso le sumamos el hecho de que estos pacientes tienen saturados sus receptores adrenérgicos, haciendo poco eficaz el uso de estos agentes inotrópicos <sup>(5)</sup>, resulta fácil comprender que nuevos fármacos, los inhibidores de las fosfodiesterasas (amrinona y milrinona), hayan sido introducidos con el fin de optimizar el manejo hemodinámico de estos pacientes. Su modo de acción, inhibiendo selectivamente la fracción III de la fosfodiesterasa cardíaca, determina un aumento de los niveles de AMPc cíclico intramiocárdico. Además incrementa la corriente de Ca<sup>+</sup> en el sistema contráctil, lo que contribuye a aumentar la contractilidad miocárdica <sup>(6,7)</sup>.

El resultado de su acción es un aumento del gasto cardíaco y una reducción de las resistencias sistémicas y pulmonares, así como de las presiones de llenado <sup>(6-8)</sup>.

Con ese objetivo, y apoyados en las publicaciones alentadoras de Hoffman y colaboradores <sup>(5)</sup>, hemos empleado milrinona en forma profiláctica antes de la aparición de SGB en seis pacientes consecutivos sometidos a SA, previo a la separación de la CEC.

## Material y métodos

Seis recién nacidos consecutivos sometidos a SA (agosto 2003 – noviembre 2004) recibieron, en forma profiláctica antes de la salida de CEC y sin elementos de SGB, milrinona en infusión continua según el siguiente protocolo:

- Durante la fase de calentamiento de la CEC, al alcanzarse una temperatura esofágica de 30°C se comenzó la infusión intravenosa de milrinona (COROTROPE®) a dosis media (0,54 µg/kg/min) sin previa realización de la dosis carga, no prolongándose más allá de 36 horas después de su inicio. Con el fin de “modular” las resistencias sistémicas se realizó simultáneamente la infusión intravenosa de adrenalina a la dosis de 0,02 a 0,04 µg/kg/min.
- Se administró dopamina a la dosis de 3 µg/kg/min. Los diuréticos fueron administrados en función de la diuresis horaria. Los datos de los seis pacientes en el momento de realizarse la cirugía se encuentran en la tabla 1.

Dos transposiciones tenían el septum interventricular íntegro y cuatro presentaron comunicaciones interventriculares cerradas con parche de Haemashield (3) y pericardio de bovino (1) por vía transpulmonar (2) y/o transtricuspidéa (2).

Cuatro casos tenían una disposición coronaria favorable (tipo A según la clasificación de Yacoub <sup>(9)</sup>): dos ostium separados enfrentados a la neoaorta, y los dos restantes desfavorables (tipo B y D de la clasificación de Yacoub): ostium único naciendo del seno de Valsalva derecho con “*looping*” alrededor de los grandes vasos (B) y coronaria derecha naciendo del seno derecho y dando origen a la circunfleja con trayecto retropulmonar (D).

Con el fin de asegurar una buena mezcla de sangre y lograr una oxemia mayor del 80%, una vez efectuado el diagnóstico se comenzó con infusión de prostaglandina E1 (con el fin de mantener el ductus abierto) realizándose sistemáticamente una atrioseptostomía percutánea con catéter balón (maniobra de Rashkind). Todos fueron operados en las primeras dos semanas de vida (tabla 1).

La técnica quirúrgica fue la misma para los seis pacientes.

La CEC se realizó en hipotermia (25°C), el ductus se interrumpió inmediatamente de comenzada la misma; luego del clampeo aórtico se efectuó infusión de cardioplejia no sanguínea (de tipo extracelular: Na > 150 mEq/l), la cual se repitió cada 30 minutos. La aorta fue seccionada inmediatamente por encima de la unión sinotubular y la pulmonar a nivel de la bifurcación. Las coronarias fueron extraídas con un botón de pared aór-

**Tabla 1**

	Tipo de TGA	Disposición coronaria*	Peso (kg)	Edad (días)
1	TGA + CIV	TIPO A	4,65	14
2	TGA	TIPO A	3,4	10
3	TGA	TIPO D	3,4	13
4	TGA + CIV	TIPO A	3,9	14
5	TGA + CIV	TIPO B	3,8	14
6	TGA + CIV + CO.AO.	TIPO A	3,0	8

TGA: transposición de grandes arterias; CIV: comunicación interventricular; Co.Ao.: Coartación de aorta.  
Clasificación Yacoub – Radly Smith

tica, y transferidas a la neoaorta (arteria pulmonar) para ser suturadas con la técnica de “*trap door*”<sup>(10)</sup> excepto en el paciente con ostium único que debido al riesgo de torsión, el ostium no fue transferido y su flujo fue dirigido hacia la neoaorta mediante un flap “Técnica de Imai”<sup>(11)</sup>.

La neoaorta fue suturada a la aorta ascendente previa traslocación anterior de las arterias pulmonares (manobra de Lecompte).

La neopulmonar fue reconstituida con parche de pericardio autólogo en pantalón con el fin de cerrar los defectos dejados al extraer los botones coronarios y posteriormente anastomosada a la bifurcación pulmonar sin tensión para evitar la compresión de las coronarias.

Se consideró isquemia miocárdica perioperatoria a la aparición de alteraciones ECG (onda Q, sobredesnivel del segmento S-T) y/o ecocardiográficas (aquiesia sectorial o global, insuficiencia mitral) con o sin elementos de falla cardíaca.

El diagnóstico de SGB en las primeras 36 horas de postoperatorio se basó en elementos clínicos (taquicardia, extremidades frías, retardo en la reperfusión capilar), parámetros hemodinámicos (presión arterial media < 45 mmHg, presión auricular izquierda > 15 mmHg, diuresis < 1 ml/kg/h, y gasométricos (ph <7,3 con BE > -5).

Se analizó el tiempo de asistencia ventilatoria mecánica, de estadía en la unidad de cuidados postoperatorios y de tórax abierto, así como el tiempo de infusión de milrinona, el aumento de la dosis y/o la necesidad del agregado de otros agentes inotrópicos.

Se prestó especial énfasis en la presencia de efectos colaterales ligados a la administración de milrinona: hipotensión, trastornos del ritmo, trombocitopenia.

Por razones éticas, dado que se cuenta con evidencias clínicas previas<sup>(5-8)</sup> que demuestran claramente la

eficacia de la milrinona, no efectuamos un estudio randomizado y doble ciego.

Nuestro objetivo fue demostrar la eficacia de un protocolo nacional.

## Resultados

No tuvimos mortalidad intrahospitalaria (mayor o igual a 30 días de postoperatorio). El promedio de circulación extracorpórea fue de 240 minutos (205–280 minutos) y el de clampeo aórtico 111 minutos (90-130 minutos). Ningún paciente presentó evidencias de isquemia miocárdica perioperatoria. La fracción de eyección calculada por ecocardiograma fue en todos los casos  $\geq 60\%$ .

El cierre diferido de la esternotomía en forma profiláctica se efectuó en los primeros tres pacientes y en el paciente con TGA compleja (CIV + coartación de aorta). Únicamente en el primer caso el cierre del esternón se pospuso más de 24 horas, hasta el destete total de la milrinona (36 horas según protocolo previo).

Ningún paciente requirió aumentar a dosis máxima el goteo de milrinona (0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) ni tampoco del agregado de otros fármacos inotrópicos. En sólo dos casos la adrenalina se aumentó de 0,04  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para modular el tono vascular.

Ningún paciente presentó elementos clínicos, hemodinámicos, o gasométricos de SGB.

En las primeras 36 horas de postoperatorio los parámetros registrados fueron los siguientes: el promedio de la frecuencia cardíaca no superó los 160 latidos por minuto. Solamente un paciente presentó ph < 7,3 debido a acidosis respiratoria. Tres pacientes registraron un BE -5 en las primeras seis horas de postoperatorio, no repitiéndose posteriormente y con ph > 7,3. El promedio de la presión arterial media no descendió en ningún caso por debajo de 55 mmHg y el de la presión de aurícula izquierda no superó los 9 mmHg.

La diuresis se mantuvo en todos los casos por encima de 3 ml/kg/hora con un promedio de las cifras de azoemia y creatininemia de 0,4 g/l y 0,8 mg/dl respectivamente.

El promedio de AVM fue de 72 horas (60–86 horas), no requiriéndose en ningún caso de una nueva reconexión al ventilador.

Todos los pacientes fueron dados de alta de la unidad de cuidados postoperatorios antes de los siete días de postoperatorio.

La milrinona fue suspendida, previo pasaje a dosis mínima (0,358 µg/kg/min) en las primeras 36 horas. No se detectó la presencia de ningún efecto colateral ligado a su uso.

La única complicación postoperatoria fue la persistencia de un bloqueo auricular completo en un paciente que asoció una comunicación interventricular y que requirió de la implantación de un marcapaso epimiocárdico.

## Discusión

Evitar la aparición de trastornos hemodinámicos predecibles, tales como el SGB posreparación quirúrgica de la TGA, contribuye a disminuir la morbilidad quirúrgica de RN extremadamente lábiles<sup>(2,5)</sup>.

Los recién nacidos y lactantes pequeños, al tener una menor superficie corporal, son más vulnerables a inducir una respuesta inflamatoria cuando se ponen en contacto con una superficie artificial mayor (circuito de CEC)<sup>(12)</sup>. La magnitud de la misma está directamente relacionada con el peso y la edad del paciente, así como con el tiempo de CEC<sup>(3)</sup>.

En la corrección de cardiopatías congénitas complejas en el recién nacido, tales como el SA, que requieren de mayor tiempo de CEC, la respuesta inflamatoria puede adquirir una intensidad tal como para provocar una depresión miocárdica con SGB<sup>(13)</sup>.

A su vez, el tiempo de clampeo aórtico requerido (isquemia miocárdica) parcialmente contrarrestado por el empleo de cardioplejia, es mayor en reparaciones quirúrgicas como el SA, en la cual se corrigen, en el mismo acto, varias anomalías asociadas. Recordemos, que el miocardio inmaduro del neonato, al poseer menor reserva, es particularmente vulnerable a las injurias a las que se ve sometido durante el perioperatorio, causa principal de disfunción en el postoperatorio inmediato<sup>(3)</sup>.

Si a ello le sumamos el riesgo adicional de la traslación coronaria, resulta fácil comprender porqué este tipo de pacientes con reservas disminuidas tienen un riesgo particularmente aumentado de desarrollar, en la primeras horas de postoperatorio (6-18 horas), un SGB que puede resultar irreversible.

Gracias a los avances logrados en la técnica quirúrgica, preservación miocárdica y cuidados postoperatorios hoy es posible corregir cardiopatías complejas como el SA en el período neonatal.

Entre las medidas que se adoptan para disminuir este riesgo se encuentran: el tipo de técnica quirúrgica y de perfusión empleado, la utilización de hemofiltración (durante la CEC) para disminuir la concentración de factores inflamatorios por el uso de aprotinina y el manejo perioperatorio mediante la utilización de nuevos fármacos inotrópicos destinados a aumentar el gasto cardíaco<sup>(5,7,14)</sup>.

La milrinona, al ser un inhibidor de las fofodiesterasas, no emplea los receptores B adrenérgicos para ejercer su acción inotrópica (los cuales se encuentran saturados en dichos pacientes) ni tampoco aumenta el consumo de oxígeno del miocardio, ni las resistencias periféricas como lo hacen las catecolaminas<sup>(5-7)</sup>.

Los pocos efectos colaterales adversos reportados<sup>(5,15)</sup> y su efecto vasodilatador sistémico y pulmonar disminuyendo la poscarga de ambos ventrículos la hacen un inotrópico ideal para el manejo de estos pacientes con miocardios inmaduros y tendencia a aumentar las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas luego de una CEC prolongada<sup>(5-8,16)</sup>.

Publicaciones recientes sobre el uso profiláctico de milrinona en pacientes con riesgo aumentado de presentar SGB en el postoperatorio inmediato de la corrección quirúrgica de cardiopatías complejas, nos incitaron a su empleo<sup>(5-8)</sup>.

Los resultados obtenidos en estos seis primeros pacientes sometidos en el período neonatal a la corrección de una cardiopatía compleja, han resultado por demás alentadores en términos de morbilidad.

La ausencia de signos clínicos y paraclínicos mayores de SGB y la precocidad para lograr el cierre de la esternotomía en los pacientes que salieron de block con tórax abierto, hablan a favor de una buena función cardíaca.

En el mismo sentido, la fracción de eyección calculada ecocardiográficamente fue normal en todos los casos, no habiendo sido necesario apartarse del protocolo establecido, en cuanto al aumento de la dosis o adición de nuevos agentes inotrópicos.

La disminución de la poscarga de ambos ventrículos y el aumento del gasto cardíaco, obtenido con el empleo de milrinona demostrado en estudios previos<sup>(5-8)</sup>, fueron puestos de manifiesto también en nuestra experiencia preliminar. Los seis pacientes en el período más crítico del postoperatorio (6-18 primeras horas) presentaron una presión arterial media > 55 mmHg y una presión de aurícula izquierda que no superó los 9 mmHg.

Si bien en el resultado quirúrgico de la reparación de

una cardiopatía compleja intervienen varios factores (técnica quirúrgica, circulación extracorpórea, anestesia y cuidados perioperatorios), el SGB siempre se hace presente en mayor o menor grado en esas primeras horas críticas.

Como quedó demostrado en el estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego efectuado por Hoffman y colaboradores<sup>(5)</sup> en el cual se estudiaron tres grupos de pacientes, el uso profiláctico de milrinona fue la única variable que se reveló eficaz y confiable para prevenir el SGB.

A diferencia de los demás protocolos, en el nuestro (similar al del Hospital Necker de París) no empleamos la dosis carga antes de la administración de la dosis de mantenimiento. Esto es debido a que nuestra técnica de perfusión y anestesia permite que los pacientes salgan de CEC sin resistencias periféricas demasiado aumentadas.

Los efectos colaterales descritos en la literatura<sup>(15)</sup> (arritmias, hipotensión y trombocitopenia) no fueron observados con el protocolo empleado.

En suma, hemos querido presentar en forma preliminar los primeros datos alentadores de una experiencia clínica nacional con el uso de un nuevo agente inotrópico.

El mismo confirmó su eficacia, y la ausencia de efectos adversos, en un grupo de neonatos extremadamente lábiles y de muy difícil manejo.

Es necesario, por supuesto, continuar con el estudio clínico incluyendo un mayor número de pacientes que nos permita extraer conclusiones definitivas.

## Bibliografía

1. **Von Bernuth G.** 25 years after the first arterial switch procedure: mid-term results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 228-32.
2. **Wernovsky G, Mayer JE, Jonas RA, Hanley FL, Blackstone EH, Kirklin JW, et al.** Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 289-302.
3. **Hasegawa T, Yamaguchi M, Yoshimura N, Okita Y.** The dependence of myocardial damage on age and ischemic time in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 192-8.
4. **Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, et al.** Postoperative course and hemodynamic profile alter the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226-35.
5. **Hoffman T, Wernovsky G, Atz A, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al.** Efficacy and safety of Milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107: 996-1002.
6. **Bailey J, Miller B, Lu W, Tosone SR, Kanter KR, Tam VK.** The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1012-8.
7. **Kikura M, Levy J, Michelsen L et al.** The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997; 85: 16-22.
8. **Chang A, Atz A, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL.** Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23: 1907-14.
9. **Yacoub M, Radley-Smith R.** Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical operation. *Thorax* 1978; 33: 418-24.
10. **Brawn W, Mee R.** Early results for anatomic correction of transposition of the great arteries and double outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 230-8.
11. **Ahmed F, Robida A, Mc Kay R.** Imai technique for management of the coronary arteries arising from a solitary sinus in discordant ventrículo-arterial connections. *Cardiol Young* 2001; 11: 578-9.
12. **Sonntag J, Dahmert I, Stiller B, Hetzer R, Lange PE.** Complement and contact activation during Cardiovascular operations in infants. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 525-31.
13. **Levy J, Tanaka K.** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 5715-20.
14. **Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Chen H, Fu W.** Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 136-40.
15. **Ramamoorthy C, Anderson G, Williams G, Lynn AM.** Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 283-9.
16. **Sculze-Neick I, Li J, Penny D, Redington AN.** Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1033-9.

**Correspondencia:** Dr. Dante Picarelli  
Centro Cardiológico Americano. Unidad de  
Cardiopatías Congénitas. Sanatorio Americano.  
Isabelino Bosch 2469. Montevideo, Uruguay  
E-mail: picarelli54@hotmail.com