

# Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen  
Volume **29**

Número  
Number **1**

Enero-Marzo  
January-March **2006**

*Artículo:*

## Uso de milrinona en circulación extracorpórea

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 29, No. 1 Enero-Marzo 2006  
pp 31-35

## Uso de milrinona en circulación extracorpórea

Dr. Héctor Sánchez-Zurita,\* Dra. Sonia Isabel Flores-Kim,\* Dra. Xenia Serrano-Valdez\*\*

\* Médico Anestesiólogo Cardiovascular.

\*\* Médico adscrito del Servicio de Anestesia Cardiovascular.

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

*Solicitud de sobretiros:*

Dr. Héctor Sánchez-Zurita  
Av. Jalisco Nte. 206 Dpto. 7. Cd. Madero,  
Tamaulipas, 89410  
Teléfono: 01 833 1000245

Recibido para publicación: 24-01-05

Aceptado para publicación: 20-05-05

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar si la administración de milrinona de forma preventiva mejora el perfil hemodinámico después de la circulación extracorpórea. **Material y métodos:** Se estudiaron 25 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, divididos en 2 grupos, milrinona ( $n = 15$ ) y control ( $n = 10$ ). Se administró anestesia general de forma similar en ambos grupos. Al grupo de milrinona se le impregnó con  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  y mantenimiento de  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  después de la inducción anestésica y antes del inicio de la cirugía. El grupo control fue manejado sin milrinona. Se monitorizó de forma invasiva y se midieron presión arterial pulmonar media (PAPM), gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), volumen latido (VL), índice sistólico (IS) e índice de trabajo de ventrículo izquierdo (ITVI) en seis tiempos: basal, impregnación, inicio de cirugía, postesternotomía, final de cirugía y 5 horas posteriores a la misma. El análisis estadístico se realizó con promedio, desviación estándar, t de Student, ANOVA y corrección de Bonferroni. **Resultados:** Los datos demográficos fueron estadísticamente similares en ambos grupos. Respecto a los parámetros hemodinámicos, en la PAPM no hubo diferencias significativas en ambos grupos en todos los tiempos ( $p < 0.0085432$ ). Hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mejoría en el perfil hemodinámico del grupo de milrinona en GC ( $p < 0.0001$ ), IC ( $p < 0.0001$ ), VL ( $p < 0.0001$ ), IS ( $p < 0.0001$ ), e ITVI ( $p < 0.0001$ ) con respecto al grupo control en todos los tiempos. **Conclusiones:** La impregnación con milrinona a  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  y dosis de mantenimiento de  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  desde antes del estímulo quirúrgico hasta las primeras 5 h de postoperatorio reflejó una mejoría sobre el perfil hemodinámico con respecto al grupo control.

**Palabras clave:** Milrinona, circulación extracorpórea.

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate if the prophylactic administration of milrinone improves the hemodynamic profile after heart surgery under extracorporeal circulation. **Materials and methods:** Twenty-five patients undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass were divided into two groups: Group I, milrinone ( $n = 15$ ) and Group II, control ( $n = 10$ ). General anesthesia was given in a similar fashion to both groups. Group I was impregnated with milrinone  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  and received a maintenance dose of  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  after anesthetic induction and before starting surgery. Group II was managed with no milrinone. Invasive monitoring was performed. Pulmonary artery mean pressure (PAMP), cardiac output (CO), cardiac index (CI), stroke volume (SV), systolic index (SI), and left ventricle work index (LVWI) were measured at six time points: preoperatively, milrinone impregnation, beginning of surgery, after sternotomy, end of surgery, and five hours postoperatively. Statistical analysis was performed using average, standard deviation, Student's t test, ANOVA and Bonferroni correction. **Results:** Demographic data were statistically similar in both groups. A

*statistically significant difference, in terms of a better hemodynamic profile, was seen in Group I in CI ( $p < 0.0001$ ), SV ( $p < 0.0001$ ), SI ( $p < 0.0001$ ), and LVVI ( $p < 0.0001$ ) compared to Group II at all time points. Conclusions: Impregnation with milrinone 50 µg/kg plus a 0.5-µg/min maintenance dose since before the surgical stimulus and until the fifth postoperative hour improved the hemodynamic profile in these patients throughout surgery, reducing the need for other inotropic drugs compared to the control group.*

**Key words:** Milrinone, cardiopulmonary bypass.

## INTRODUCCIÓN

Se ha documentado bien por muchos años que la circulación extracorpórea (CEC) produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica atribuible a la liberación de mediadores proinflamatorios como citocinas. De estos mediadores el FNT  $\alpha$ , interleucina 1 $\beta$ , interleucina-6 e interleucina-8 son una clase endógena de proteínas que ejercen influencias sobre el sistema inmune, hematológico y metabólico. El grado de liberación de mediadores se ha asociado con la incidencia de falla orgánica y mortalidad.

La cirugía da como resultado la activación de forma importante del sistema simpático adrenal con las elevadas concentraciones de catecolaminas y otras hormonas de estrés<sup>(1)</sup>. La cirugía cardíaca incluye el uso de CEC que es un potente estímulo para la liberación de estos mediadores. La exposición a altas concentraciones de catecolaminas puede dar como resultado la desensibilización (disminución de la respuesta fisiológica a los agonistas) y/o el llamado “down regulation” (disminución en el número de receptores) en muchos tejidos<sup>(2)</sup>. La desensibilización del sistema  $\beta$  adrenérgico del corazón puede incrementar los requerimientos de catecolaminas, inotrópicos o cronotrópicos en el período perioperatorio. La desensibilización del sistema adrenérgico perioperatoriamente podría ser protector o benéfico si el objetivo es el de evitar la sobreestimulación de un paciente quien no puede tolerar la respuesta al estrés debido a enfermedad cardíaca o respiratoria<sup>(3)</sup>, pero podría ser deletéreo en el paciente con inestabilidad metabólica, inmunológica y en la demanda de recuperación cardiovascular posquirúrgica<sup>(4)</sup>.

La CEC es un proceso utilizado rutinariamente en cirugía cardíaca y es uno de los más potentes estimuladores de la liberación de catecolaminas. Los altos niveles de catecolaminas tienden a ocurrir tardíamente a lo largo de la CEC, cuando el corazón y los pulmones están excluidos de la circulación y mientras el paciente se recalienta puede manifestarse así como una respuesta inflamatoria de fase aguda; ésta se refiere a una amplia gama de cambios fisiológicos después de una infección o un trauma que fisiológicamente ocurre en un par de horas después de la inflamación primaria en respuesta a la endotoxemia y a la secreción de citocinas. La fase de respuesta aguda está caracterizada por fiebre,

cambios en la permeabilidad vascular, cambios en la biosíntesis, función metabólica y catabólica de muchos órganos. La respuesta de la fase aguda que ocurre después de la CEC normalmente es temporal y solamente de importancia clínica menor. Sin embargo, en casos severos, esto podría llevar al síndrome de bajo gasto, síndrome de falla orgánica múltiple o ambos<sup>(5)</sup>.

Esta cascada inflamatoria puede contribuir al desarrollo de complicaciones postoperatorias como la insuficiencia respiratoria, disfunción renal, trastornos de la coagulación, disfunción neurológica, alteración de la función hepática y finalmente falla orgánica múltiple.

El daño isquémico puede ser además exagerado por la activación de la cascada de complemento por la CEC “daño por reoxigenación” o “daño por reperfusión” después de remover el clipaje aórtico o de la administración excesiva o prematura de inotrópicos. La disfunción ventricular postoperatoria después de cirugía cardíaca es comúnmente encontrada tanto clínica como experimentalmente. La disfunción miocárdica postoperatoria puede ser similar al miocardio contundido, el cual se define como una disfunción sistólica y diastólica postisquémica que no está asociada con un daño morfológico en sí (necrosis) y es reversible después de un período de convalecencia.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo milrinona es usado para tratar la falla cardíaca congestiva y síndrome de bajo gasto, especialmente después de la cirugía cardíaca. La administración de milrinona aumenta el gasto cardíaco, el volumen latido, disminuye las presiones intracardíacas y disminuye las resistencias vasculares sistémicas sin cambios significantes en la frecuencia cardíaca o en el consumo miocárdico de oxígeno<sup>(6)</sup>. Estas acciones son atribuidas a una inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III, principalmente por aumento de los niveles de AMPc en el miocardio y endotelio vascular con efecto inotrópico positivo y vaso-dilatación. En recientes estudios, se ha sugerido que la elevación de AMPc intracelular por los inhibidores de la fosfodiesterasa reduce la producción de citocinas en lipopolisacáridos estimulados por las células mononucleares humanas. Sin embargo, se desconoce si los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen el potencial de disminuir la producción de citocinas proinflamatorias en pacientes sometidos a CEC<sup>(7)</sup>. Aunque se ha demostrado que los inhibidores de la

fosfodiesterasa puede proveer soporte inotrópico adicional por vías no  $\beta_1$ -adrenérgico para mejorar la función ventricular<sup>(8)</sup>. Hay un par de estudios que han evaluado específicamente el efecto de la milrinona sobre la hemodinámica y la función ventricular izquierda después de la CEC. El objetivo de este estudio es evaluar si la administración de milrinona de forma preventiva mejora el perfil hemodinámico después de la circulación extracorpórea.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Después de la aprobación por el Comité de Ética del hospital y el consentimiento informado y escrito de los pacientes, se estudiaron 25 pacientes adultos programados para cirugía cardíaca y que requirieron CEC. Se dividieron en dos grupos. El grupo I de milrinona de 15 pacientes y el grupo II de 10 pacientes como grupo control. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular más isquémica, fracción de eyección > 35% y con bomba centrífuga (biobomba). Los criterios de exclusión fueron pacientes < de 18 años, con infusión de inotrópicos previos a cirugía, pacientes con asistencia mecánica del tipo balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC) durante la separación de la CEC y trombocitopenia.

Todos los pacientes fueron premedicados con diacepam a (0.1 mg/kg) y ranitidina (1 mg/kg). La anestesia fue inducida con fentanyl (30-75  $\mu$ /kg), diacepam (300  $\mu$ /kg) y pancuronio (100  $\mu$ /kg) y ventilados con oxígeno inspirado al 100% en ambos grupos. Todos los pacientes fueron monitoreados de forma invasiva con catéter arterial, catéter de flotación, saturación arterial de oxígeno, ETCO<sub>2</sub>, EKG en DII y V5 y se midieron las siguientes variables hemodinámicas mediante un monitor de gasto continuo (Hewlett Packard): GC, IC, VL, IS e ITVI. Al grupo I se le inició desde su llegada a sala quirúrgica y posterior a la monitorización del paciente, milrinona a dosis de impregnación de 50  $\mu$ /kg y a dosis de mantenimiento de 0.5  $\mu$ /kg/min diluidos en 10 ml de solución fisiológica administrados en bolo durante 10 minutos. Al grupo II se le realizó el mismo tipo de monitorización, las mismas mediciones pero sin la administración de milrinona; y aquí el manejo inotrópico fue llevado a cabo por anestesiólogo ciego al estudio. Las variables hemodinámicas se midieron en los siguientes tiempos: basal, a los 15 minutos de la impregnación, inicio de cirugía, postesternotomía, postprotamina, término de la cirugía y a las 5 h. posterior a la cirugía. El cebado de la bomba se realizó con 1,500 de solución fisiológica al 0.9%, manitol a 1 g/kg y paquete globular. A todos los pacientes se les realizó hipotermia (28-32°C) Se utilizó oxigenador de membrana y biobomba además de cardioplejía sanguínea anterógrada y retrógrada cada 20 minutos. Para el manejo del pH se utilizó la corrección por alfa Stat y manejo de la anticoagulación

con celite manteniendo TCA > 300". El corazón fue desfibrilado después de la reperfusión si había fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. Se colocó marcapasos epicárdico y se utilizó en bradicardia sinusal o alteraciones atrioventriculares.

El análisis estadístico se realizó con promedio aritmético, desviación estándar, media aritmética y se compararon resultados mediante ANOVA y Bonferroni y se consideró como P > 0.05 como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Durante el estudio fueron captados 35 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las características demográficas son mostradas en el cuadro I.

En el grupo I, se obtuvieron 15 pacientes donde 6 (30%) fueron del sexo masculino y 9 (60%) del sexo femenino. La edad promedio fue de  $52.2 \pm 11.29$  años. La talla de  $161.6 \pm 9.78$  y el peso de  $64.8 \pm 10.1$ . La fracción de eyección fue de  $57.5 \pm 6.67$ . El tiempo anestésico de  $324.48 \pm 47.19$ ; tiempo quirúrgico de  $264.6 \pm 50.1$ ; tiempo de CEC de  $104.4 \pm 30.9$ ; y con tiempo de pinzamiento aórtico de  $72.8 \pm 19.6$ .

En cuanto al tipo de cirugía, el cambio valvular aórtico se realizó en 5 pacientes (33%), 8 pacientes (53%) de cambio valvular mitral y 2 de doble cambio valvular (13%).

El grupo II se obtuvieron 10 pacientes donde 9 (90%) fueron del sexo masculino y 1 paciente (10%) del sexo femenino. La edad promedio fue de  $57.8 \pm 8.91$  años.

La talla de  $166.3 \pm 5.49$  y el peso de  $70.3 \pm 5.49$ . La fracción de eyección fue de  $58.7 \pm 7.15$ . El tiempo anestésico de  $328 \pm 43.6$  y tiempo quirúrgico  $269 \pm 54.4$ ; tiempo de CEC de  $94.5 \pm 49.8$  y el tiempo aórtico de  $48.3 \pm 25$ . En cuanto a los tipos de cirugía la revascularización coronaria ocupó el 50%, el cambio valvular aórtico el 20%, cambio valvular mitral el 20% y el cambio valvular tricuspídeo el 10%.

Los cambios hemodinámicos importantes de ambos grupos durante la cirugía son resumidos en el cuadro II.

No hubo diferencias hemodinámicas significativas en el tiempo basal en cuanto a la PAPM, GC, IC, VL, IS, ITVI en ambos grupos.

No hubo diferencias en la PAPM en todos los tiempos con un valor de p de 0.854.

En el grupo de milrinona en todos los tiempos y sobre todo posterior a la emergencia de la CEC hubo un incremento significativo en el GC, IC, VL, IS e ITVI sin modificaciones importantes en la FC, PAM, PAPM.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, la dosis de carga de milrinona de 0.05  $\mu$ /kg y una dosis de mantenimiento de 0.5  $\mu$ /kg/min demostró que efectivamente mejora la función hemodinámica y del

**Cuadro I.** Datos demográficos y datos del período perioperatorio.

	Grupo control (n = 10)	Grupo milrinona (n = 15)	Valor de p
Edad (años)	57.8 ± 8.91	52.2 ± 11.29	NS
Sexo (M/F)	9 / 1	6 / 9	0.0124
Peso (kg)	70.3 ± 5.49	64.8 ± 10.1	NS
Talla (cm)	166.3 ± 5.49	161.6 ± 9.78	NS
FE (%)	58.5 ± 7.15	57.5 ± 6.67	NS
Tiempo anestésico (min)	328 ± 43.6	324.8 ± 47.19	NS
Tiempo quirúrgico (min)	269 ± 54.4	264.6 ± 50.1	NS
CEC (min)	94.5 ± 49.8	104.4 ± 30.9	NS
Tiempo PAo (min)	48.3 ± 25.0	72.8 ± 19.6	NS
Tipo de cirugía			
Revasc. Coron.	5 0 0.0022		
CVAo	2	5	NS
CVM	2	8	NS
DCV	0	2	NS
CVT	1	0	NS

CEC: Circulación extracorpórea; Revasc. Coron: Revascularización coronaria; CVAo: Cambio valvular aórtico; CVM: Cambio valvular mitral; DCV: Doble cambio valvular; CVT: cambio valvular tricuspídeo.

**Cuadro II.**

	Basal	Cirugía	Impregnación	Postester- notomía	Postprotamina	Término	5 h	Valor de p
PAPM (lpm)								
Control	32.5 ± 6.01	31.67 ± 4.5	31.94 ± 4.5	34.07 ± 3.4	31.6 ± 2.1	31.07 ± 2.4	32.14 ± 3.2	0.854
Milrinona	29.9 ± 9.86	32.5 ± 9.3	31.9 ± 6.7	34.3 ± 4.5	32.1 ± 3.6	31.4 ± 3.1	33.4 ± 3.4	
GC (l/min)								
Control	3.85 ± 1.32	3.86 ± 1.2	4.18 ± 0.9	4.38 ± 1.1	5.17 ± 1.4	5.354 ± 1.0	4.84 ± 1.3	0.00001
Milrinona	4.05 ± 0.92	3.36 ± 1.0	3.47 ± 1.2	3.53 ± 2.1	5.54 ± 2.2	4.45 ± 1.3	4.51 ± 1.9	
IC (l/min/m²)								
Control	2.37 ± 0.84	2.32 ± 1.1	2.58 ± 1.2	2.69 ± 1.1	3.16 ± 0.9	3.27 ± 0.9	3.12 ± 1.0	0.00001
Milrinona	2.46 ± 0.59	2.17 ± 0.8	2.22 ± 2.1	2.40 ± 2.1	2.98 ± 1.2	2.95 ± 2.1	2.94 ± 1.2	
VL (ml/lat)								
Control	63.07 ± 21.2	55.94 ± 12.4	55 ± 34	56.67 ± 29.1	60.74 ± 27.4	59.07 ± 35.2	56.34 ± 32	0.00001
Milrinona	53.7 ± 67	47.8 ± 59	45.5 ± 33.2	46.5 ± 34.4	51.7 ± 32.7	49.4 ± 39.4	53.5 ± 43.1	
IS (ml/lat/m²)								
Control	32.67 ± 8.12	32.34 ± 6.7	30.94 ± 5.6	38.94 ± 3.4	37.0 ± 7.6	37.94 ± 4.3	31.27 ± 5.6	0.00001
Milrinona	34.7 ± 8.92	30.5 ± 6.79	27.5 ± 7.8	29.3 ± 5.1	37.4 ± 7.8	34.7 ± 5.8	33.5 ± 7.9	
ITVI (g/ml/m²)								
Control	27.4 ± 8.38	26.27 ± 7.6	32.67 ± 3.5	28.87 ± 4.5	32.2 ± 3.2	32.87 ± 7.3	31.14 ± 9.3	0.00001
Milrinona	25 ± 6.41	23.0 ± 5.67	24.2 ± 5.6	28.4 ± 3.5	28.7 ± 5.7	32.1 ± 6.7	29.9 ± 8.7	

p > 0.05. PAPM: Presión arterial media; GC: Gasto cardíaco; IC: Índice cardíaco; VL: Volumen latido; IS: Índice sistólico; ITVI: Índice de trabajo del ventrículo izquierdo.

ventrículo izquierdo en pacientes después de la CEC y ambos regímenes sin cambios hemodinámicos significativos en la frecuencia cardíaca, o presión arterial media.

El uso de milrinona ha sido reportado para incrementar el IC y disminuir la precarga del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica<sup>(9)</sup>. Estudios previos demostraron que la dosis de carga y de mantenimiento de milrinona después de la cirugía, incrementaron exitosamente el GC con disminución de la presión en cuña así como de las resistencias sistémicas, del cual indicó que la milrinona es efectiva en la emergencia después de la CEC<sup>(10)</sup>.

El destete de la CEC después de la cirugía cardíaca es problemático en los pacientes con falla cardíaca congestiva o disfunción ventricular. El “down regulation” de los receptores beta 1 adrenérgico pueden dificultar la salida de la CEC asociado a la administración de catecolaminas y de vasodilatadores. Los inhibidores de la fosfodiesterasa III al incrementar el AMPc asociado con un vasopresor, pueden proveer una mejor asociación y opcional para el tratamiento de la salida de la CEC.

Aunque la toma del gasto cardíaco continuo facilita la evaluación clínica de la función cardíaca, ésta es una dependiente variable que depende de la integridad funcional del ventrículo izquierdo, precarga, postcarga y contractilidad miocárdica y que podrían alterarse bajo la administración de milrinona. Tomando en cuenta esto, hay estudios que han evaluado análisis mediante monitorización con ecocardiografía transesofágica transoperatoria<sup>(11)</sup> en donde aquí demostraron que la administración de milrinona incrementó la función ventricular evaluado con ETT midiendo IN, así como velocidad de acortamiento y circunferencial comparado junto con un grupo control.

En resumen, la impregnación con milrinona a 50  $\mu$ /kg y dosis de mantenimiento de 0.5  $\mu$ /kg/min desde antes del estímulo quirúrgico hasta las primeras 5 h de postoperatorio

reflejó una mejoría sobre el perfil hemodinámico con respecto al grupo control.

## REFERENCIAS

1. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
2. Smiley RM, Vulliemoz Y. Cardiac surgery causes desensitization of the  $\beta$ -adrenergic receptor system of human lymphocytes. *Anesth Analg* 1992;74:212-8.
3. Tan LB, Benjamin IJ, Clark WK.  $\beta$ -adrenergic receptor desensitization may serve a cardioprotective role. *Cardiovascular Res* 1993;26:608-14.
4. Smiley RM, Pantuck CB, Chadburn A, Knowles DM. Down-Regulation and desensitization of the  $\beta$ -adrenergic receptor system of human lymphocytes after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;77:653-61.
5. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part 1. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2001;15:364-376.
6. Feneck RO and The European Milrinone Multicentre Trial Group. Intravenous milrinone following cardiac surgery: Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1992;6:563-567.
7. Kikura, Mutsushito, Ikeda, Takehiko, Kazama, Tomie. Preemptive use of milrinone or milrinone prior to termination of cardio-pulmonary bypass is beneficial for maintaining cardiac function and transport in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1998;89:282A.
8. Sherry KM, Locke TJ. Use of milrinone in cardiac surgical patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:671-5.
9. Benotti JR, Lesko LJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;56:685-9.
10. Wright EM, Sherry KM. Clinical and haemodynamics effects of milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery. *BR J Anaesth* 1991;67:585-90.
11. Mutsushito Kikura, Levy JH. The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997;85:16-22.

