



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE MILRINONA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDÍACO POSTOPERATORIO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA (INCLUIDO EL TRASPLANTE CARDÍACO)

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Julio, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISORES CLÍNICOS

- Tommy Leonel Prado Gómez - Médico especialista en cuidados intensivos pediátricos, Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR.
- Lilian Isabel Chancafe Morgan - Médico especialista en neonatología, Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la revisora clínica Dra. Lilian Isabel Chancafe Morgan manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

El revisor clínico Tommy Leonel Prado Gómez declara presentar conflicto de interés por haber recibido algún tipo de financiamiento de la empresa Pfizer S.A. en el concepto de *“Pago por charlas de cualquier tipo incluido el servicio de portavoz”*.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de milrinona en pacientes pediátricos con síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio de cardiopatía congénita. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AEPC	The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EACTS	The European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HLHS	Síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MA	Metaanálisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisión sistemática
SBGC	Síndrome de bajo gasto cardíaco
SEM	Error estándar de la media
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC

Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	12
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	13
III.	METODOLOGÍA.....	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV.	RESULTADOS	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
i.	GUÍA DE PRÁCTICAS CLÍNICAS	22
ii.	ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	28
iii.	ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS	34
V.	DISCUSIÓN.....	37
VI.	CONCLUSIONES.....	41
VII.	RECOMENDACIONES.....	42
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	49

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) ocurre cuando la función de eyección del corazón es insuficiente para mantener un flujo sanguíneo adecuado para satisfacer la demanda de oxígeno de los tejidos del cuerpo. El SBGC es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el estado postoperatorio de pacientes pediátricos con cardiopatías. En Estados Unidos, en el 2004, se reportó que el 25 % de niños con cardiopatías desarrolló SBGC luego de una cirugía cardíaca.
- No existe consenso sobre los parámetros para el diagnóstico del SBGC en la población pediátrica. Algunos de estos parámetros son: valores altos o incremento rápido del lactato en sangre, disminución en la producción de orina, incremento de la diferencia entre la temperatura periférica y la temperatura corporal central, bajo gasto cardíaco, alto requerimiento de inotrópicos y fracción de eyección menor a 40 %.
- En EsSalud, se cuenta con agentes simpaticomiméticos como: adrenalina, dopamina, y dobutamina para el tratamiento del SBGC postoperatorio en población pediátrica (incluidos los pacientes con trasplante cardíaco). Sin embargo, los especialistas consideran que milrinona, podría ofrecer mayor beneficio en el tratamiento de pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de milrinona, en comparación con el tratamiento convencional (adrenalina, dopamina, dobutamina), en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).
- Se incluyeron tres guías de práctica clínica (GPC) y dos ensayos clínicos. Dos GPC fueron elaboradas por *The European Association for Cardio-Thoracic Surgery* y *The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology*; una para el manejo de neonatos e infantes con síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo (Alphonso et al. 2020) y otra para el manejo de pacientes con transposición de grandes arterias con tabique ventricular intacto (Sarris et al. 2017). La tercera GPC fue elaborada por *The Canadian Cardiovascular Society* para el manejo de pacientes infantes, niños y adolescentes con falla cardíaca (Kantor et al. 2013). Los

dos ensayos clínicos fueron el estudio pivotal¹ PRIMACORP que evaluó el uso profiláctico de milrinona vs. el placebo (Hoffman et al. 2003), y un ensayo clínico sin grupo de comparación elaborado por Duggal et al. 2005, que evaluó el efecto de milrinona en pacientes con SBGC postoperatorio (Duggal et al. 2005).

- Del total de GPC analizadas, la GPC de Kantor et al., es la única guía que brinda recomendaciones dirigidas a pacientes con el SBGC ya instaurado (objetivo del presente dictamen). En contraste, las GPC de Sarris et al. y Alphonso brindan recomendaciones para el manejo postoperatorio de pacientes con el objetivo de mejorar el gasto cardiaco, sin mencionar que el SBGC este instaurado. Por otro lado, las GPC de Sarris et al. y Kantor et al., coinciden en recomendar el uso de inotrópicos. La GPC de Kantor et al. recomienda el uso de milrinona, dobutamina o adrenalina en monoterapia; mientras que la GPC de Sarris et al. recomienda el uso de milrinona en combinación con dopamina o epinefrina. De la evidencia que sustentó estas recomendaciones, solo el ECA PRIMACORP evaluó el uso de milrinona en niños. La GPC de Alphonso et al. recomienda el uso de inodilatadores o vasodilatadores (sin especificar alguno en particular) para mejorar el gasto cardiaco; pero, no presentó la evidencia que sustenta esta recomendación.
- El ECA fase III PRIMACORP -estudio pivotal de milrinona- reportó que la profilaxis con milrinona reduce el riesgo de desarrollar SBGC. El ECA PRIMACORP comparó el uso profiláctico de milrinona (dosis alta y dosis baja) versus placebo en 242 pacientes pediátricos sometidos a cirugía por una enfermedad cardíaca congénita. Así, comparado con los pacientes que recibieron placebo, solo los que recibieron milrinona a dosis alta tuvieron menor riesgo de desarrollar SBGC durante las 36 horas después de aplicada (desenlace principal del estudio). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos de estudio.
- Los resultados del ECA PRIMACORP presentan limitaciones que afectan su validez interna y externa. Tales como , la exclusión de pacientes durante el análisis, el no analizar el desenlace primario del estudio (desarrollo del SBGC durante las 36 horas después de aplicada el medicamento) en la población a tratar (todos los pacientes aleatorizados), y el no reportar los resultados de la comparación entre la dosis baja versus placebo para el desenlace primario; aumentaron el riesgo de sesgo en los resultados de este estudio. Finalmente, no es posible afirmar que la eficacia observada en el manejo profiláctico del SBGC será similar a la eficacia del manejo del SBGC ya instaurado (objetivo del presente dictamen).

¹ Estudio de fase 3 cuyos resultados son presentados a la entidad regulatoria para la aprobación del fármaco .

- El ensayo clínico sin grupo de comparación, elaborado por Duggal *et al*, evaluó el uso de milrinona en 15 pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio. Se observó una mejora estadísticamente significativa en la función biventricular; pero no se observaron diferencias en la tasa de eyección cardiaca corregida del ventrículo izquierdo o derecho. No se evaluaron desenlaces de seguridad. No obstante, la falta de un grupo de comparación y el pequeño tamaño de muestra afectan la precisión y la certeza de los estimaciones; por lo tanto, no se puede establecer una relación causal entre el uso de milrinona y los resultados reportados.
- Especialistas de EsSalud recomendaron evidencia adicional: un estudio transversal de registros de pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas (Loomba y Flores 2019), dos estudios que aplicaron encuestas a especialistas que trataban pacientes pediátricos con cirugías cardíacas (Vogt y Læer 2011; Roeleveld y de Klerk 2018), y un artículo de revisión sobre el manejo perioperatorio del estado de bajo gasto cardiaco sin soporte de vida extracorpóreo (Kumar y Iyer 2010). Ninguno de estos estudios brindó recomendaciones o información sobre la eficacia y seguridad de milrinona en el tratamiento del SBGC postoperatorio en pacientes pediátricos.
- Para la presente evaluación de tecnología sanitaria se valoraron los siguientes aspectos: i) no existen estudios tipo ECA de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de milrinona en comparación con las alternativas disponibles en EsSalud (dopamina, adrenalina, dobutamina) en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco), ii) en la única GPC que realiza una recomendación para pacientes con el SBGC ya instaurado, se indica que todos los inotrópicos son alternativas viables de tratamiento, mencionando a milrinona, adrenalina y dobutamina (estas últimas alternativas disponibles en EsSalud); iii) el estudio pivotal de milrinona evaluó el uso de milrinona para prevenir el SBGC y no como tratamiento del SBGC, además este estudio presenta limitaciones metodológicas que generan la necesidad de corroborar sus resultados con otros estudios; iv) el estudio de Duggal *et al.*, a pesar de evaluar el uso de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio, carece de un grupo control, lo que impide asegurar que los resultados se deban al uso de milrinona (relación causal); v) el costo elevado de milrinona en comparación con las otras tecnologías recomendadas y disponibles en EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de milrinona en pacientes pediátricos con síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) en el periodo postoperatorio de cardiopatía congénita. Así, la médica especialista en neonatología Lilian Isabel Chancafe Morgan del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico milrinona, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada INCOR-EsSalud

P	Pacientes en estado postoperatorio de cardiopatía congénita, con riesgo de desarrollar síndrome de bajo gasto cardíaco.
I	Milrinone en infusión continua a 0.75 mcg/kg/min iniciado desde la salida de circulación extracorpórea, tras cirugía de cardiopatía congénita.
C	Levosimendan (profiláctico)
O	Disminuir la presencia de síndrome de bajo gasto cardíaco Disminuir la necesidad de mayor soporte inotro-vasopresor

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en medicina intensiva pediátrica Tommy Leonel Prado Gómez y la médica especialista en neonatología Lilian Isabel Chancafe Morgan, ambos del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. De esta manera la versión de la pregunta PICO es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Paciente pediátrico con síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio de cardiopatía congénita.
I	Milrinone (por infusión durante 35 horas)
C	Levosimendan
O	Sobrevida Calidad de vida Eventos adversos Tiempo de estancia hospitalaria en UCI Mejoría en el gasto cardíaco Tiempo hasta la extubación

Al momento de elaboración del presente dictamen, levosimendán (comparador), se encontraba indicado dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes pediátricos posoperados de cirugía cardíaca con fracción de eyección < 35 %. Sin embargo, en su ficha técnica aprobada por la dirección general de medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID levosimendán está contraindicado en población pediátrica debido a la poca evidencia disponible que demuestre su eficacia y seguridad en este grupo poblacional (Orion Pharma 2018; AC Farma Laboratorio 2020). Por esta razón, no debería considerarse el uso de levosimendán en el contexto de EsSalud.

Así también, se consideró que levosimendan no se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Por lo que, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015, “Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, donde se señala que EsSalud aprobará su Petitorio Farmacológico Institucional dentro del marco del PNUME y sus listas complementarias, siguiendo la normativa nacional vigente; levosimendán al no encontrarse dentro del PNUME ni en sus listas complementarias, dejaría de estar disponible en EsSalud, para la población establecida en la pregunta PICO de la solicitud.

De este modo, levosimendán no podría ser un comparador en la pregunta PICO del presente dictamen. Esto debido a que se encuentra contraindicado para su uso en niños y además que levosimendán dejaría de estar disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud al no encontrarse en el PNUME ni en sus listas complementarias (Plan de Armonización).

Frente a este escenario, se realizaron nuevas precisiones en relación con la pregunta PICO. De esta forma, vía correo electrónico con los médicos especialistas en cuidados intensivos

pediátricos Tommy Leonel Prado Gómez y Rubén Ortiz Rojas y el equipo evaluador del IETSI-EsSalud, se estableció la siguiente pregunta PICO:

Tabla 3. Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Paciente pediátrico con síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio de cardiopatía congénita.
I	Milrinone (por infusión durante 35 horas)
C	Tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina)
O	Sobrevida Calidad de vida Eventos adversos Tiempo de estancia hospitalaria en UCI Mejoría en el gasto cardíaco Tiempo hasta la extubación

Finalmente, se llevó a cabo otra reunión virtual el día 24 de abril del 2020, a las 12:00 m, con el objetivo de resolver algunas nuevas precisiones en relación con la población de estudio. Los participantes de esta reunión fueron: los médicos especialistas cuidados intensivos pediátricos Rubén Ortiz Rojas y Tommy Prado Gómez, la médico especialista en neonatología Lilian Isabel Chancafe Morgan, del Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR y el equipo evaluador del IETSI-EsSalud. Luego, de esta reunión se revalidó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 4. Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Paciente pediátrico con síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).
I	Milrinone (por infusión durante 35 horas).
C	Tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina).
O	Sobrevida. Calidad de vida. Eventos adversos. Tiempo de estancia hospitalaria en UCI. Mejoría en el gasto cardíaco. Tiempo hasta la extubación.

B. ASPECTOS GENERALES

La población pediátrica con defectos cardíacos congénitos que pasan por una cirugía cardíaca correctiva o paliativa a temprana edad tienen alto riesgo de sufrir una reducción de su función cardíaca y/o de morir (Burkhardt, Rücker, y Stiller 2015). La principal causa de morbilidad y mortalidad en el estado postoperatorio inmediato en pacientes pediátricos con cardiopatías es el síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC)(M. D. Maganti *et al.* 2005; M. Maganti *et al.* 2010; Bailey *et al.* 2004). En Estados Unidos, en el 2004, se estimó que el 25 % de niños con cardiopatías desarrolló SBGC luego de una cirugía cardíaca (Bailey *et al.* 2004; Stocker *et al.* 2007). En Europa, durante el 2009, de los 5777 procedimientos realizados en neonatos y niños pequeños con cardiopatías congénitas hubo 77.6 % de muertes en los 30 días siguientes a la cirugía (EACTS 2011).

El gasto cardíaco es definido como la cantidad de sangre que es eyectada desde el corazón hacia el sistema circulatorio por minuto (Massé y Antonacci 2005; Carcillo, Fields, y Members 2002). El SBGC ocurre cuando la función de eyección del corazón es insuficiente para mantener un flujo sanguíneo adecuado y satisfacer la demanda de oxígeno de los tejidos del cuerpo (Stocker *et al.* 2007). La etiología del desarrollo del SBGC es multifactorial (Massé y Antonacci 2005). De esta manera, puede deberse a la isquemia prolongada del miocardio, la disfunción del miocardio durante la cirugía o a lesiones residuales. Incluso se han reportado casos de SBGC cuando el paciente no presentaba ninguna lesión residual luego de la intervención (Bailey *et al.* 2004).

El diagnóstico del SBGC postoperatorio en niños (especialmente en neonatos e infantes) es complejo. En la población pediátrica, no existe un consenso sobre los parámetros que deben emplearse en el diagnóstico de SBGC (Burkhardt, Rücker, y Stiller 2015). Algunos de estos parámetros son: elevación del lactato en sangre o un incremento rápido del lactato en sangre, disminución de la saturación venosa central de oxígeno, incremento de la diferencia de la saturación arterial a venosa central de oxígeno, disminución de la producción de orina, incremento de la diferencia entre la temperatura periférica de la piel y la temperatura corporal central, bajo gasto cardíaco (mediante ecocardiograma Doppler si fuera posible), alto requerimiento de inotrópicos y una fracción de eyección menor a 40 % (Stocker *et al.* 2007; Shore *et al.* 2001; Charpie *et al.* 2000; Pérez-Navero *et al.* 2017).

El tratamiento del SBGC postoperatorio en cirugías cardíacas en pacientes pediátricos se enfocan en optimizar la contractibilidad y el gasto cardíaco (Hoffman *et al.* 2002). Para ello, se emplean agentes inotrópicos; los cuales se agrupan, de acuerdo a sus mecanismos de acción, en: agentes simpaticomiméticos -como la dobutamina y dopamina- y los inhibidores de fosfodiesterasa tipo II -como la milrinona-, entre otros (Marczin *et al.* 2020).

Dentro del Petitorio Farmacológico Institucional de EsSalud, se cuenta con agentes simpaticomiméticos como adrenalina², dopamina³ y dobutamina⁴. Sin embargo, los especialistas consideran que un inhibidor de fosfodiesterasa tipo II como milrinona podría tener un mayor beneficio clínico como tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de milrinona, en comparación con el tratamiento convencional (adrenalina, dopamina, dobutamina), en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: MILRINONA

Milrinona lactato (Corotrope ®) es un agente inotrópico que incrementa el ciclo intracelular de la adenosina monofosfato, inhibiendo las fosfodiesterasas de tipo III y produciendo efectos inotrópicos, sistémicos y de vasodilatación pulmonar (Sanofi-Aventis 2016a; Jones *et al.* 2005). Se conoce poco sobre su mecanismo de acción; pero los estudios experimentales han mostrado que milrinona no es un agonista beta adrenérgico y no inhibe la actividad de la adenosina trifosfato de sodio-potasio (Sanofi-Aventis 2016a).

Milrinona cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda (FDA 2002). También cuenta con aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) y de la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, para el tratamiento a corto plazo (hasta 35 horas) de pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde al tratamiento de mantenimiento convencional (glicósidos cardíacos, diuréticos, vasodilatadores y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), y para el tratamiento a corto plazo (hasta 35 horas) de pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca, incluyendo estados de bajo gasto cardíaco después de una cirugía cardíaca (EMA 2019; Sanofi-Aventis 2016b).

El tratamiento con milrinona debe iniciarse con una dosis de carga seguida de una perfusión continua (dosis de mantenimiento). En la población pediátrica (niños de 28 días a 11 años),

²Indicado para el tratamiento de emergencia de reacciones alérgicas (anafilaxis) y para incrementar la presión arterial sanguínea en pacientes adultos con hipotensión asociada a shock séptico. No se mencionan contraindicaciones.

³Indicado para pacientes con bajo gasto cardíaco. Contraindicado en pacientes con feocromocitoma, arritmias no corregidas o fibrilación ventricular.

⁴Indicada para el tratamiento de pacientes con estados de hipoperfusión en los que el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer las demandas circulatorias. Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a dobutamina, descompensación asociada a cardiomiopatía hipertrófica, obstrucción mecánica en la eyección o llenado del ventrículo izquierdo, especialmente en el caso de una cardiomiopatía obstructiva, estenosis aórtica o pericarditis constrictiva.

la dosis de carga intravenosa es de 50 a 75 µg/kg, administrada durante 30 a 60 minutos. La perfusión continua intravenosa deberá iniciarse, según la respuesta hemodinámica y el posible inicio de reacciones adversas, entre 0.25 a 0.75 µg/kg/minuto durante un periodo de hasta 35 horas. Durante todo el tratamiento, deberá realizarse un monitoreo adecuado de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, estado clínico, electrocardiograma, equilibrio hidroelectrolítico, función renal, plaquetas y potasio sérico (Sanofi-Aventis 2016a).

Milrinona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a algunos excipientes del producto (ácido láctico y/o glucosa anhidra), así como en pacientes con hipovolemia grave. Algunas de las reacciones adversas reportadas por el uso de milrinona en población general son: actividad ventricular ectópica, taquicardia ventricular, arritmias supraventriculares e hipotensión, cefaleas, trombocitopenia, alteraciones en pruebas funcionales hepáticas, entre otras (Sanofi-Aventis 2016a).

En Perú, milrinona no está incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (DIGEMID 2018). Milrinona 10 mg/10 ml en solución inyectable cuenta con Registro Sanitario EE07639, perteneciente a la Empresa farmacéutica SANOFI - AVENTIS DEL PERU S.A., condicionada a receta médica y con vigencia hasta el 26 de julio de 2024.

El sistema informático SAP R/3-EsSalud señala que el precio unitario mínimo de un vial de milrinona (Corotrope ®) de 10 mg/10 ml es de S/ 325.7 (actualizado al 20 de abril del 2021). Considerando una dosis de carga de 75 µg/kg administrado por 60 segundos; seguida de una perfusión de 0.75 µg/kg/minuto durante 35 horas, para un paciente de 9 kg (peso aproximado del paciente que motivó la solicitud); y que no se puede guardar el contenido de un frasco una vez abierto, se se utilizarían dos viales de 10mg/10ml por cada paciente pediátrico. Esto equivale a un costo total de S/ 651.38 por paciente.

El sistema informático SAP R/3-EsSalud registra que el precio unitario mínimo de un vial de dobutamina (clorhidrato) de 12.5 mg/ml de 20 ml es de S/ 60.0 (actualizado al 17 de abril del 2021). Para aumentar el gasto cardíaco, la dosis recomendada oscila entre los 2.5 a 10 ug/kg/min en la mayoría de pacientes (Vidal Vademecum 2018). Considerando una dosis 10ug/kg/min para un paciente de 9kg por 24 horas, además de la indicación que no se puede guardar el contenido de un frasco, se estima que se utilizaría un vial de dobutamina por paciente pediátrico; obteniéndose un costo total de S/ 60.0 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura científica se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de milrinona, en comparación con el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina), en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Lilacs y *The Cochrane Library*. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la European Medicines Agency (EMA), y Food and Drug Administration (FDA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1-4, Material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 25 de febrero del 2020.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

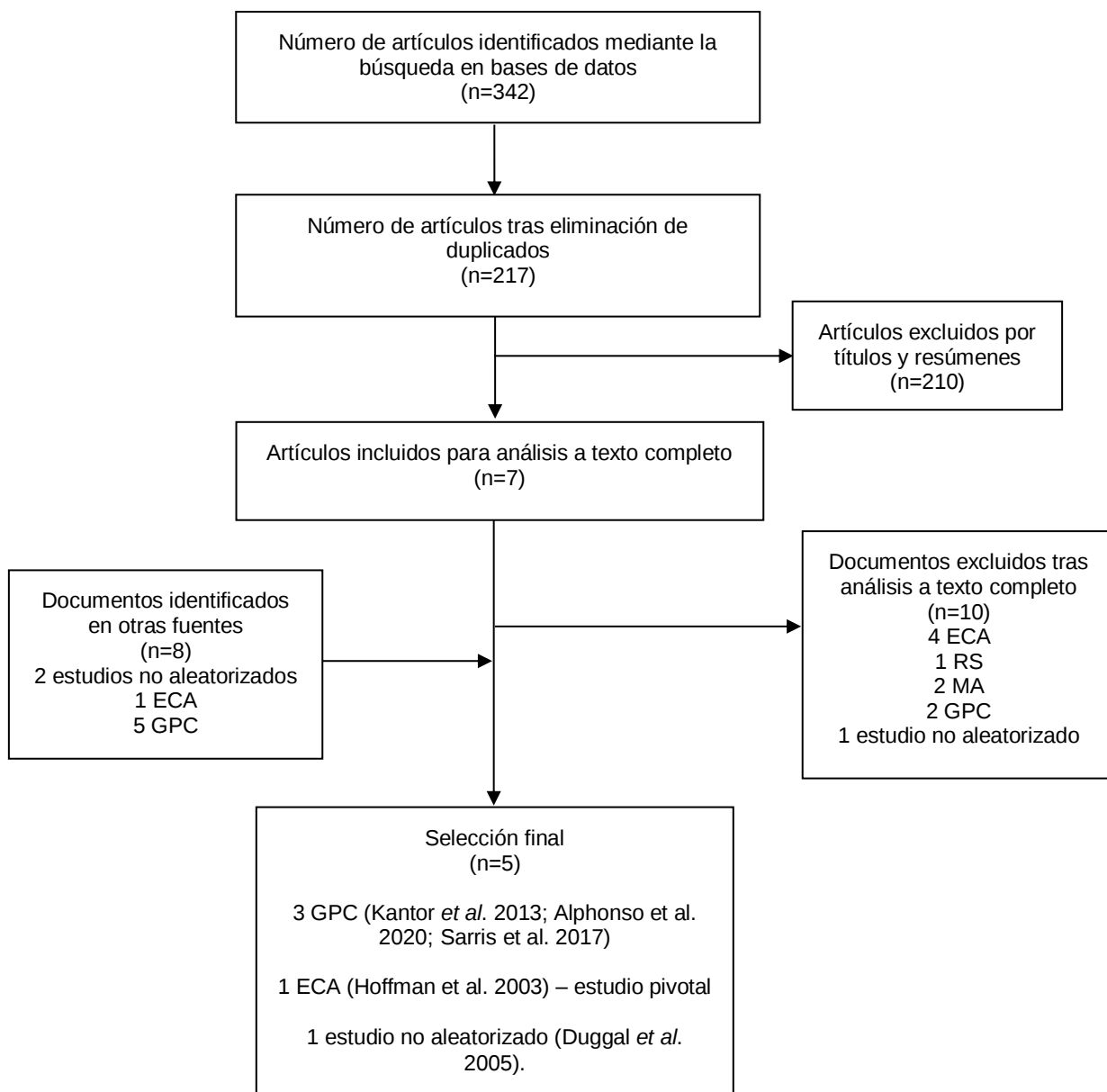
La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: Guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. En el presente dictamen, ante la ausencia de ECA fase III que respondan a la pregunta PICO de interés, los criterios de elegibilidad se ampliaron para poder incluir estudios observacionales que comparen el uso de milrinona vs. el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina); o en su ausencia, ensayos clínicos sin grupo de comparación. Además se incluyó el estudio pivotal que sustentó la autorización de uso de milrinona.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. Durante la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores independientes revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, revisó el texto completo de los estudios preseleccionados, y realizó la selección final de los estudios según los criterios de elegibilidad previamente descritos.

La selección final de la evidencia incluida en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1:Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Alphonso et al., 2020 – “Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force” (Alphonso et al. 2020).
- Sarris et al., 2017 – “Clinical Guidelines for the Management of Patients with Transposition of the Great Arteries with Intact Ventricular Septum” (Sarris et al. 2017).
- Kantor et al., 2013 – “Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines” (Kantor et al. 2013).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue incluida en el presente dictamen porque no brinda recomendaciones para la población de interés del presente dictamen.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 – “Management of chronic heart failure” (SIGN 2016).

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque no especifica a qué grupo etario están dirigidas sus recomendaciones.

- Ponikowski et al., 2016 – “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC” (Ponikowski et al. 2016).

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque solo emite recomendaciones para pacientes adultos.

- Pérez Vela et al., 2012 – “Guías de práctica clínica para el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca” (Pérez Vela et al. 2012).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Revisiones Sistemáticas (RS):

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque analizaron estudios realizados en pacientes adultos y/o evaluaron el uso de medicamentos antes y/o durante la cirugía.

- Karami et al., 2020 – “Vasopressors and Inotropes in Acute Myocardial Infarction Related Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis” (Karami et al. 2020).
- Uhlig et al., 2020 – “Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome” (Uhlig et al. 2020).
- Greco et al., 2015 – “A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatoryagents on mortality” (Greco et al. 2015).
- Unverzagt et al., 2014 – “Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome (Review)” (Unverzagt et al. 2014).
- Majure et al., 2013 – “Meta-analysis of Randomized Trials of Effect of Milrinone on Mortality in Cardiac Surgery: An Update” (Majure et al. 2013).

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Hoffman et al., 2013 – “Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease” (Hoffman et al. 2003).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente estudio no fue incluido dentro de la evidencia del presente dictamen porque la aplicación de milrinona se realizó durante la operación de los pacientes. Por lo tanto, no se realizó en pacientes que tuvieran diagnóstico de SBGC postoperatorio.

- Costello et al., 2014 – “Impact of Empiric Nesiritide or Milrinone Infusion on Early Postoperative Recovery After Fontan Surgery A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial” (Costello et al. 2014).

El siguiente estudio no fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen porque la infusión de los medicamentos de estudio en los pacientes pediátricos se realizó al inicio de la intervención, por 26 horas consecutivas. Por lo tanto, no se realizó en pacientes que tuvieran diagnóstico de SBGC postoperatorio.

- Thorlacius et al., 2014 – “Levosimendan versus Milrinone for Inotropic Support in Pediatric Cardiac Surgery: Results from a Randomized Trial. (Thorlacius et al. 2020).

Los siguientes estudios no fueron incluidos en la evidencia del presente dictamen porque analizaron pacientes adultos.

- Carvalho et al., 2010 - “Comparison of the Effects of Dobutamine and Milrinone on Hemodynamic Parameters and Oxygen Supply in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Low Cardiac Output after Anesthetic Induction” (Carvalho Carmona et al. 2010).
- Lobato et al., 2000 – “Milrinone, Not Epinephrine, Improves Left Ventricular Compliance After Cardiopulmonary Bypass” (Lobato, Gravenstein, y Martin 2000).

Ensayos clínicos no aleatorizados

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Duggal et al., 2005 – “Milrinone and Low Cardiac Output Following Cardiac Surgery in Infants: Is There a Direct Myocardial Effect?” (Duggal et al. 2005).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes dos estudios no fueron considerados dentro de la evidencia porque se realizaron en pacientes adultos.

- Lannemyr et al., 2020 – “Effects of milrinone on renal perfusion, filtration and oxygenation in patients with acute heart failure and low cardiac output early after cardiac surgery”
- Feneck et al., 2001 – “Comparison of the Hemodynamic Effects of Milrinone With Dobutamine in Patients After Cardiac Surgery” (Feneck et al. 2001).

El siguiente estudio no fue considerado dentro de la evidencia porque se realizó en pacientes de entre 3 y 22 años, y no realizaron un análisis diferenciado en los pacientes pediátricos.

- Bailey et al., 1999 – “The Pharmacokinetics of Milrinone in Pediatric Patients after Cardiac Surgery” (Bailey et al. 1999).

El siguiente estudio no fue considerado dentro de la evidencia porque no se encuentra disponible la versión completa del artículo.

- Chang et al., 1995 – “Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery” (Chang et al. 1995).

Estudios observacionales

No se encontraron estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Ensayos clínicos en curso o no publicados:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICAS CLÍNICAS

Alphonso et al., 2020 – “Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force”
(Alphonso et al. 2020)

La presente GPC fue elaborada por *The European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) y *The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC) para el manejo de pacientes neonatos e infantes con síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo⁵ (HLHS *por sus siglas en inglés*). Como parte del proceso de elaboración de la guía, la EACTS y la AEPC invitaron como autores a especialistas (miembros de la EACTS) con experiencia en el área clínica y de investigación del HLHS en niños. Los autores realizaron la búsqueda de la literatura en PubMed y otras bases de datos internacionales. En el documento, los autores detallan que no aplicaron criterios de inclusión o exclusión antes de la búsqueda, pero que se dio prioridad a ECA y estudios con grandes tamaños de muestra y/o multicéntricos. No obstante, en la guía se detalla que, debido a la escasez de ECA, la guía está basada principalmente en estudios observacionales y la opinión de expertos. Las recomendaciones de esta GPC pueden ser consideradas como consensos de los autores basados en su experiencia personal y en la revisión de la literatura existente.

En la guía se empleó un sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones. Los niveles de la evidencia y su significado fueron:

- A: Datos provenientes de múltiples ECA o MA.
- B: Datos provenientes de un solo ECA o estudios no aleatorizados de gran tamaño de muestra.
- C: Consenso de la opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.

Por otro lado, los niveles de gradación de las recomendaciones y sus significados fueron:

- Clase I: Evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento dado es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II: Evidencia conflictiva y/o opiniones diferentes sobre la utilidad/eficacia del tratamiento o procedimiento dado.

⁵ El síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo sucede cuando el lado izquierdo del corazón del bebé no se desarrolla correctamente durante el embarazo; afectando el flujo normal de la sangre.

- Clase IIa: La evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- Clase IIb: La utilidad/eficacia no está claramente establecida en la evidencia/opinión.
- Clase III: Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos es dañino.

Recomendaciones

Una de las recomendaciones de la guía para el manejo postoperatorio fue:

- El soporte farmacológico posoperatorio debe incluir un inodilatador⁶ o vasodilatador⁷ para promover una resistencia sistémica vascular baja y estable para optimizar el gasto cardíaco (nivel de evidencia: B, recomendación: clase I).

La GPC no señala que evidencia fue utilizada para sustentar esta recomendación. En la sección “11.9 Terapias para optimizar la hemodinámica”, la guía señala que todos los pacientes requieren tratamiento farmacológico para reducir la postcarga poco después del estado paliativo 1⁸ (S1P por sus siglas en inglés) y la mayoría requiere inotrópicos. Además, la guía señala que el régimen estándar consiste en bajas dosis de adrenalina (0.02 - 0.05 µg/kg/min) y los medicamentos predominantes para reducir la postcarga son la milrinona y la fenoxibenzamina. En esta sección, se citó el estudio de Hoffman et al. que evaluó el uso de milrinona para prevenir el SBGC (Hoffman et al. 2003) y un estudio que evaluó el uso de fenoxibenzamina. Por otro lado, en la sección “11.10 Estado de bajo gasto cardíaco”, la guía señala que de ocurrir el SBGC, podría ser necesario incrementar el soporte inotrópico y reducir el nivel de postcarga. La guía no señala qué medicamentos específicos utilizar y tampoco presenta la evidencia que sustenta esta afirmación.

Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI-EsSalud realizó la evaluación de rigor metodológico; basándose en los criterios del dominio 3 (rigor en el desarrollo) y dominio 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2017). Aunque la GPC no detalla los métodos empleados en la búsqueda de la evidencia, en el presente dictamen, no se han identificado otros ECA que evalúen milrinona (además del ECA de Hoffman); lo cual reduce el riesgo de sesgo. La GPC tampoco menciona si fue revisada por pares externos antes de ser publicada. En relación con la independencia editorial, en la guía se indica que ninguno de los autores presentó conflictos de interés.

⁶ Medicamentos con acción dual inotrópica positiva y vasodilatador.

⁷ Medicamentos que abren (dilatan) los vasos sanguíneos.

⁸ Procedimiento por el cual se convierte el ventrículo derecho en el ventrículo principal que bombea sangre a los pulmones y al cuerpo.

La GPC de Alphonso et al. recomienda el uso de inodilatadores o vasodilatadores (sin especificar alguno en particular) como parte del soporte farmacológico postoperatorio para optimizar el gasto cardíaco en el manejo postoperatorio de pacientes con HLHS. En ese sentido, según la presente guía, se podría emplear milrinona (tecnología evaluada en el presente dictamen); así como dopamina, dobutamina o adrenalina (señalada por la GPC como el régimen estándar). Estos últimos tres inotrópicos están disponibles en EsSalud. Finalmente, esta recomendación está dirigida a todos los pacientes operados con finalidad de optimizar el gasto cardíaco; es decir, no está dirigida al tratamiento del SBGC ya instaurado (población de interés del presente dictamen).

Sarris et al., 2017 – “Clinical Guidelines for the Management of Patients with Transposition of the Great Arteries with Intact Ventricular Septum” (Sarris et al. 2017)

La presente GPC fue elaborada por la EACTS y AEPC para el manejo de pacientes con transposición de grandes arterias con tabique ventricular intacto. Los autores de la GPC fueron seleccionados por la EACTS y la AEPC, y todos fueron especialistas en el cuidado médico y quirúrgico de pacientes con transposición de grandes arterias. Los autores seleccionaron y revisaron la evidencia publicada sobre el manejo clínico de la anomalía cardíaca de transposición de grandes arterias con tabique ventricular intacto. En el documento, los autores precisaron como una limitación, que la mayoría de los estudios en el área de las cardiopatías congénitas analizan un número relativamente pequeño de pacientes. Por esta razón, los autores indican que la mayoría de las recomendaciones establecidas en la GPC se basan en consensos de expertos más que en datos robustos de estudios prospectivos aleatorizados.

En la guía se empleó un sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones. Los niveles de la evidencia y su significado fueron:

- A: Datos provenientes de múltiples ECA o MA.
- B: Datos provenientes de un solo ECA o estudios no aleatorizados largos.
- C: Consenso de la opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.

Por otro lado, los niveles de gradación de las recomendaciones y sus significados fueron: s niveles:

- Clase I: Evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento dado o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II: Evidencia conflictiva y/o opiniones diferentes sobre la utilidad/eficacia del tratamiento dado o el procedimiento.
- Clase IIa: La evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

- Clase IIb: La utilidad/eficacia no está claramente establecida en la evidencia/opinión.
- Clase III: Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos es dañino.

Recomendaciones

Una de las recomendaciones para el manejo del cuidado intensivo postoperatorio fue:

- Se recomienda que el soporte farmacológico sea dado con medicamentos vasoactivos⁹, inotrópicos¹⁰ y lusitrópicos¹¹, para mejorar el gasto cardíaco y la reducción sistémica de la poscarga; milrinona junto con bajas dosis de dopamina o epinefrina es recomendado como la primera línea de combinación de medicamentos para el soporte farmacológico postoperatorio (nivel de evidencia: C, recomendación: clase I).

La recomendación se sustentó en un ECA, tres revisiones narrativas y un estudio retrospectivo. El primero de ellos fue el ECA de Hoffman et al. (pivotal de milrinona) que evaluó la eficacia y seguridad del uso de milrinona para la prevención del SBGC (Hoffman et al. 2003). Las tres revisiones narrativas correspondieron a tres capítulos de libros sobre el manejo de pacientes con transposición de grandes arterias (Deshpande et al. 2014), sobre medicamentos vasoactivos e inotrópicos (da Cruz y Rimensberger 2008), y sobre vasodilatadores (Roth et al. 2008) en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita o adquirida. Por último, el estudio retrospectivo evaluó pacientes neonatos que recibieron hormona antidiurética (Burton et al. 2011). De estos estudios, sólo el ECA de Hoffman et al. (PRIMACORP), será analizado en el presente dictamen, porque es el estudio por el cual la FDA y la EMA aprobaron el uso comercial de milrinona (estudio pivotal).

Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI-EsSalud, realizó la evaluación de rigor metodológico de esta GPC; basándose en los criterios del dominio 3 (rigor en el desarrollo) y dominio 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2017). En ese sentido, se observó que los autores no describen detalladamente los métodos empleados en la búsqueda de la evidencia, y tampoco presentan las limitaciones y las fortalezas del cuerpo de la evidencia. Además, en el documento no se observa la relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia, y no se precisa que la guía haya pasado por una revisión de expertos que no fueran miembros de la EACTS y/o AEPC. antes de ser publicada. En relación con la independencia editorial, en la guía se indica que ninguno de los autores presentó conflictos de interés.

⁹ Medicamentos que ensanchan o estrechan los vasos sanguíneos

¹⁰ Medicamentos que aumentan (positivos) o disminuyen (negativo) la contractilidad cardíaca.

¹¹ Medicamentos que aumentan la relajación de la fibra miocárdica.

Esta GPC recomienda el uso de medicamentos vasoactivos, inotrópicos y lusitrópicos para mejorar el gasto cardiaco inodilatadores o vasodilatadores en pacientes con transposición de grandes arterias con tabique ventricular intacto. En ese sentido, esta recomendación está dirigida mejorar el gasto cardiaco de todos los pacientes operados. En otras palabras no es una recomendación dirigida a los pacientes con diagnóstico de SBGC ya instaurado (población de interés del dictamen). Dentro de la evidencia que sustentó esta recomendación, se incluyó el ECA PRIMACORP, pivotal de milrinona, que evaluó el uso de milrinona para prevenir el desarrollo del SBGC en pacientes pediátricos; no para tratar a los pacientes con SBGC ya instaurado. Por estas razones, la recomendación de esta GPC de Sarris debe ser tomada con cautela.

Kantor et al., 2013 – “Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines” (Kantor et al. 2013)

La presente guía fue elaborada por *The Canadian Cardiovascular Society*. El objetivo del documento fue proporcionar una guía para reconocer, diagnosticar y manejar la falla cardiaca en infantes, niños y adolescentes. Los elaboradores de la guía realizaron una búsqueda de la literatura en las bases de datos: Medline y Embase (a través de Ovid), limitando la búsqueda a estudios realizados en población menor de 18 años y publicados en inglés entre 1982 y 2012. En total identificaron 615 manuscritos; de los cuales sólo 260 cumplieron con los criterios de calidad establecidos por los autores, en base a la evaluación con el sistema GRADE (Guyatt et al. 2008).

Los niveles del sistema de gradación de la evidencia establecidos por GRADE, fueron:

- Alto: Es muy poco probable que investigación adicional cambie la confianza en el efecto estimado.
- Moderado: Es probable que investigación adicional tenga una influencia importante en la confianza del efecto estimado y pueda cambiar el estimado,
- Bajo: Es muy probable que investigación adicional tenga una influencia importante en la confianza del efecto estimado y es probable que el estimado cambie.
- Muy bajo: Cualquier efecto estimado es muy incierto.

Los niveles de gradación de las recomendaciones fueron:

- Fuerte: Cuando el efecto estimado claramente o no claramente sobrepasa los efectos indeseados.
- Condicional: Cuando los beneficios no son certeros debido a que la evidencia es de baja calidad o debido a que la evidencia sugiere que los efectos deseables y no deseables están estrechamente balanceados.

Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento de niños con falla cardíaca, se establece que:

- **Recomendación F2:** los niños con insuficiencia cardíaca, debido a un gasto cardíaco reducido, con daño en los órganos mayores (corazón, riñón, ojos, cerebro), probablemente se beneficien de la terapia con inotrópicos como una terapia de rescate. En este contexto, milrinona, dobutamina y bajas dosis de adrenalina han demostrado eficacia en niños (evidencia de calidad: moderada, recomendación: fuerte).
- **Recomendación F3:** la terapia con inotrópicos debe limitarse a pacientes con función sistólica reducida y evidencia clínica de SBGC que puedan ser monitoreados por taquicardias y labilidad de la presión arterial (evidencia de calidad: moderada, recomendación: fuerte).

Los autores de la guía sustentan estas recomendaciones en seis estudios de diferente diseño; entre ellos, el ECA pivotal denominado PRIMACORP, realizado por Hoffman *et al.* Este ECA evaluó el uso profiláctico de milrinona vs. placebo en 242 niños en estado postoperatorio luego de una cirugía correctiva para enfermedad cardíaca congénita (Hoffman *et al.* 2003). Los otros estudios analizados en la guía fueron: un estudio observacional de un solo brazo que evaluó el uso de dopamina en nueve pacientes adultos con insuficiencia cardíaca congestiva, (Beregovich *et al.* 1974); un ensayo clínico (no disponible en versión completa) que comparó el uso de milrinona versus dobutamina en 15 pacientes (no brindan información sobre la edad) con insuficiencia cardíaca severa (Colucci *et al.* 1986); un ensayo clínico (tampoco disponible en versión completa), que analizó el uso secuencial de milrinona, dobutamina y un vasodilatador en 10 pacientes (no brindan información sobre la edad) con insuficiencia cardíaca congestiva severa (Monrad *et al.* 1986); el ECA FIRST (Fiolan International Randomized Survival Trial), que comparó el uso de dobutamina versus no dobutamina, en 471 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada (O'Connor *et al.* 1999) y un ECA que evaluó 951 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica que recibieron milrinona o placebo (Cuffe *et al.* 2002). Ninguno de los estudios incluidos como evidencia en esta GPC responde a la PICO de interés del presente dictamen; sin embargo, el estudio PRIMACORP será analizado a profundidad en la sección de ECA por tratarse del estudio pivotal de milrinona.

Análisis crítico

El equipo técnico de IETSI-EsSalud, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC elaborada por la EACTS y la AEPC basándose en los criterios del dominio 3 (rigor en el desarrollo) y dominio 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE II (AGREE Next

Steps Consortium 2017). En ese sentido, se observó que, los autores no brindan información sobre el proceso de actualización de la guía. En relación a la independencia editorial, en el documento se indica que ninguno de los autores presentó conflicto de interés.

Esta GPC recomienda el uso de medicamentos inotrópicos en pacientes con función sistólica reducida y evidencia clínica del SBGC, mencionando el uso en monoterapia de milrinona, dobutamina y adrenalina. En ese sentido, a diferencia de las GPC analizadas previamente, esta GPC sí está dirigida a pacientes con el SBGC ya instaurado (población de interés del presente dictamen). Adicionalmente, según la presente guía, se podría emplear milrinona (tecnología evaluada en el presente dictamen); así como dopamina, dobutamina o adrenalina, que son opciones disponibles en EsSalud.

ii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Hoffman et al., 2003 – “Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease” ClinicalTrials.gov ID:NCT00549107 (Hoffman et al. 2003)

El ECA pivotal PRIMACORP fue un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, con tres grupos de tratamiento paralelos (baja dosis de milrinona, alta dosis de milrinona y placebo) en pacientes pediátricos sometidos a una cirugía correctiva por una enfermedad cardíaca congénita. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del uso profiláctico de milrinona vs. placebo en pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar el SBGC. El estudio PRIMACORP fue financiado por la empresa farmacéutica Sanofi-Synthelabo y desarrollado por Covance Periapproval Services Inc. No brindan información detallada de la participación de la empresa en el desarrollo del estudio.

Se incluyeron pacientes de 6 años de edad o menos que se someterían a una cirugía cardíaca relacionada con un baipás cardiopulmonar, y que no tuvieron SBGC preoperatorio. Todos los pacientes debían requerir una reparación biventricular por defectos congénitos y los padres (o los responsables legales) debían brindar un consentimiento informado por escrito antes de la aleatorización. Se excluyeron a los pacientes que pesaran 2 kg o menos, que tuvieran 36 semanas de edad gestacional o menos, aquellos con nivel de creatinina mayor a 1.5 mg/dL dentro de las 48 horas posteriores a la cirugía. Los pacientes que tuvieron SBGC inmediatamente antes de la cirugía, o que tuvieron hipotensión inmediatamente antes de la administración del medicamento de estudio fueron excluidos. La hipotensión arterial fue definida como una presión sanguínea sistólica menor de 50 mmHg en pacientes menores de 1 mes de edad, menor de 60 mmHg en pacientes de 1 a 12 meses de edad o menor de 65 mmHg en pacientes con edad mayor o igual a 12 meses.

También fueron excluidos, aquellos pacientes que recibieron milrinona u otro agente inotrópico en las 48 horas posteriores a la aleatorización, pacientes que estaban participando en otros estudios de investigación con los medicamentos de interés o recién nacidos que tuvieran una cirugía en un ventrículo causando una mezcla intercircularia.

Los pacientes estables, luego de la cirugía, fueron incluidos y aleatorizados en un ratio 1:1:1, a los 90 minutos después de su llegada a la unidad de cuidados intensivos (postoperatorio inmediato). La definición de paciente estable fue: paciente que no requirió de resucitación cardiopulmonar, no requirió un aparato de asistencia cardiovascular, y no requirió resucitación pulmonar que conlleve el uso de un ventilador.

Los medicamentos de estudio fueron administrados luego de la aleatorización de los participantes. Los grupos de estudio fueron: baja dosis intravenosa de milrinona (25 µg/kg en bolo por 60 minutos seguido de 0.25 µg/kg/min en infusión por 35 horas), alta dosis de milrinona (75 µg/kg en bolo por 60 minutos seguido de 0.75 µg/kg/min en infusión por 35 horas) y placebo. Los médicos tuvieron la opción de discontinuar el tratamiento con los medicamentos de estudio luego de 24 - 36 horas, en aquellos pacientes que parecían mejorar. También se administraron catecolaminas¹² (no se especifica cuáles) al inicio del estudio a discreción del médico y se calculó un puntaje de medicamentos inotrópicos¹³ combinado por cada paciente para calcular las diferencias en los medicamentos iniciales entre los grupos de tratamiento. Los autores no brindaron información sobre la metodología usada para mantener el doble ciego a lo largo del estudio.

El desenlace primario fue una variable compuesta, que consistió en la muerte o el desarrollo de SBGC que requirió tratamiento farmacológico adicional o de otro tipo administrado en las primeras 36 horas luego de recibir el medicamento de estudio en la población a tratar. El SBGC fue definido como signos clínicos o síntomas (taquicardia, oliguria, perfusión pobre, o paro cardíaco) con o sin ensanchamiento de la diferencia de saturación de oxígeno venoso mezclado con el arterial o acidosis metabólica. El apoyo farmacológico o de otro tipo, fue definido como soporte mecánico de circulación (soporte de vida extracorporeal), el incremento en la cantidad de soporte farmacológico en relación con el estado basal (≥ 100 % desde la medición basal), la administración de un nuevo agente inotrópico de etiqueta abierta u otras intervenciones para tratar el SBGC. Los desenlaces secundarios fueron: la evaluación del desenlace de muerte o desarrollo del SBGC en el intervalo luego de las 36 horas hasta la visita final (hasta 30 días luego de la aleatorización), la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia hospitalaria, el volumen urinario total y la depuración de creatinina al final de la administración del medicamento de estudio.

¹²Tipo de agente inotrópico que incluye, entre otros, a la dopamina, adrenalina y dobutamina.

¹³Herramienta clínica empleada para cuantificar la necesidad de soporte cardiovascular en niños y adolescentes luego de una cirugía y para predecir la prognosis del shock séptico pediátrico. Valores por encima de 10 se consideran altos.

También registraron los parámetros hemodinámicos (tasa cardíaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y presión auricular derecha e izquierda) al inicio de la infusión del medicamento de estudio y cada cuatro horas durante las primeras 36 horas. Se analizaron las alteraciones en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tales como el cambio del porcentaje desde la medición basal. Los valores de cooximetría arterial y venosa y los niveles de lactato fueron obtenidos durante la medición basal y cada cuatro horas hasta las 36 horas. El desenlace de seguridad se basó en el reporte de eventos adversos (EA) y se realizó durante los primeros 30 días de estudio.

La información sobre el cálculo del tamaño de muestra sólo es presentada en la publicación del protocolo del estudio (Hoffman et al. 2002). Los autores describen que se consideró una tasa de error tipo I o de alfa de 0.25, con el objetivo de realizar las comparaciones de los grupos de dosis altas y bajas de milrinona versus placebo para el desenlace primario de muerte o desarrollo del SBGC en las primeras 36 horas luego de recibir el medicamento de estudio en la población a tratar. El enrolamiento de 240 pacientes, 80 en cada grupo de tratamiento, sería necesario para tener un poder de 80 % con una tasa máxima de abandono del 10 %. Este tamaño de muestra permitiría detectar un 20 % de cambio entre los grupos de comparación con un error de tipo I de 0.25 en el análisis de la prueba de dos colas (Hoffman et al. 2002). El análisis del desenlace primario se realizó en los pacientes aleatorizados que recibieron la medicación de estudio (denominado por los autores como población a tratar) y en aquellos participantes que recibieron el medicamento de estudio por cualquier periodo de tiempo incluyendo a los casos con violación del protocolo¹⁴ (denominado por los autores como población *per-protocol*¹⁵). El análisis de los desenlaces secundarios se realizó en la población *per-protocol* (Hoffman et al. 2002).

El análisis estadístico de los desenlaces primarios y secundarios fue realizado usando una prueba de comparación par (*t test*). Los desenlaces secundarios no tuvieron ajustes del alfa para comparaciones múltiples. Las variables categóricas fueron analizadas usando la prueba de χ^2 , y las variables continuas fueron analizadas usando la prueba de ANOVA. Los promedios geométricos fueron usados para el análisis de variables con valores extremos. Las curvas de Log-rank y Kaplan-Meier fueron usadas para comparar el tiempo de desarrollo del SBGC o muerte entre los grupos de baja y alta dosis de milrinona, durante los 30 días de duración del estudio.

¹⁴Violación al protocolo se conoce a las desviaciones establecidas en los procedimientos del estudio.

¹⁵Se denomina como población *per protocol* en los ensayos clínicos a aquellos participantes que no tuvieron desviaciones mayores a los procedimientos del estudio.

Resultados

Un total de 242 pacientes fueron aleatorizados, no obstante cuatro no recibieron la droga de estudio (no especifican las razones). Los 238 participantes que recibieron el medicamento fueron denominados por los autores como la “población a tratar”. No se describe cuál fue la distribución de los 238 participantes en los tres grupos de tratamiento del estudio. De estos, 11 tuvieron violaciones mayores al protocolo (no especifican las razones), por lo que 227 pacientes formaron la población denominada por los autores como “*per-protocol*”. En la población *per-protocol*, el número de participantes por grupo fue de 75 en el grupo placebo, 79 en el grupo de baja dosis, y 73 en el grupo de alta dosis de milrinona.

Los autores sólo presentan las características basales de la población *per-protocol*. el promedio de edad en meses fue de 8.3 ± 14.8 en el grupo placebo, 5.9 ± 10.2 en el grupo de baja dosis, y 8.6 ± 16.5 en el grupo de alta dosis. Las cirugías más comunes fueron: reparación de la tetralogía de Fallot (n=73), reparación completa del canal atrioventricular (n=45), operación de cambio arterial (n=37). El tiempo total en minutos de soporte con baipás fue de 136.5 ± 52.1 en el grupo placebo, 130.5 ± 54.2 en el grupo de dosis baja, y 131.6 ± 48.3 en el grupo de dosis alta. Los puntajes de inotrópicos basales fueron: $4.8 \mu\text{g/kg per-min}$ en el grupo placebo, $4.3 \mu\text{g/kg per-min}$ en el grupo de baja dosis, y $4.4 \mu\text{g/kg per-min}$ en el grupo de dosis alta. Los autores no brindaron los valores p de las comparaciones de las características basales, pero mencionaron que no encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en relación con las variables demográficas, procedimientos quirúrgicos, tiempo de soporte intraoperatorio, y el soporte inotrópico basal.

A continuación, se describen los resultados de interés del presente dictamen:

Desenlace primario compuesto:

Mortalidad o desarrollo de SBGC (primeras 36 horas)

Desenlace medido en las primeras 36 horas después de la administración del medicamento de estudio. No se reportaron muertes durante la administración de la droga de estudio; por ello, el desenlace primario sólo evaluó la ocurrencia de SBGC que requería tratamiento. En la población a tratar (n=238), el 25.9 %, 17.5 % y 11.7 % de los pacientes desarrollaron SBGC en los grupos placebo, baja dosis, y alta dosis de milrinona, respectivamente. En la población *per-protocol* (n=227), el 26.7 %, 17.7 % y 9.6 % de los pacientes desarrollaron SBGC en los grupos placebo, baja dosis, y alta dosis de milrinona, respectivamente.

En la población a tratar (n=238), se observó una reducción del 55 % en el riesgo de desarrollar el SBGC en el grupo de alta dosis de milrinona comparado con el placebo (p=0.023). No se reportaron los resultados de la comparación entre el grupo de baja dosis vs. el grupo placebo. En la población *per-protocol* (n=227), se observó una reducción del

riesgo de desarrollar el SBGC del 64 % en el grupo de alta dosis vs. placebo ($p=0.007$); y una reducción del 34 % en el grupo de baja dosis vs. placebo ($p=0.183$).

Desenlaces secundarios:

Mortalidad o desarrollo de SBGC (luego de las primeras 36 horas)

Desenlace medido en el intervalo luego de las primeras 36 horas y la medición final del estudio. Se reportaron dos muertes (0.8 %), de pacientes que pasaron por una cirugía completa del canal atrioventricular. No se indica a qué grupo pertenecieron estos pacientes. Ambas muertes fueron consideradas por los médicos del estudio como no relacionadas al tratamiento. Se observó una reducción del riesgo del 48 % en la variable compuesta (muerte o desarrollo de SBGC) en el grupo de dosis alta de milrinona, comparado con placebo ($p=0.049$).

Duración de la ventilación mecánica

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el promedio geométrico de la duración de la ventilación mecánica en los tres grupos de tratamiento (placebo: 1.6 días, baja dosis: 1.7 días, altas dosis: 1.7 días, $p=0.964$).

Duración de la estancia hospitalaria

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre los grupos (placebo: 10.2 días, baja dosis: 8.6 días, y alta dosis: 9.3 días, $p=0.159$). El porcentaje de pacientes que tuvieron una estancia prolongada (>15 días) fue diferente entre los grupos de tratamiento (placebo: 23.3 %, baja dosis: 8.2 %, y alta dosis: 13.5 %, $p=0.038$).

Eventos adversos

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de los eventos adversos serios (EAS) entre los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de trombocitopenia (conteo de plaquetas menor a 50 000/mm³), durante la administración de los medicamentos de estudio (7.4 % placebo, 8.8 % baja dosis, y 2.6 % alta dosis de milrinona). El reporte de arritmia ventricular ocurrió en un participante; al igual que el reporte de taquicardia supraventricular. Los autores no precisan en qué grupo de estudio se presentaron dichos eventos. El reporte de hipotensión se dio en un participante (1.2 %) del grupo placebo, un participante (1.3 %) del grupo de baja dosis, y en dos participantes (2.6 %) del grupo de alta dosis. No se encontró información adicional de seguridad en la plataforma de clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00549107>).

Análisis crítico

En el análisis de la validez interna de los resultados del estudio PRIMARCORP, se tomó como referencia la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo en ECA de la Colaboración Cochrane¹⁶. De esta manera, el riesgo de sesgo de selección es considerado incierto, debido a que a pesar de que mencionan que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1, no describen cómo realizaron dicha aleatorización. El riesgo de sesgo de realización y de detección son considerados inciertos, ya que mencionan que el estudio fue de tipo doble-ciego; sin embargo, no describen qué hicieron para mantener el doble-ciego durante los 30 días de estudio.

El riesgo de sesgo de desgaste fue considerado incierto debido a que el desenlace primario (mortalidad o desarrollo de SBGC) fue analizado luego de la exclusión de cuatro pacientes que no recibieron milrinona, los autores no indicaron las razones de la exclusión, a qué grupo de tratamiento pertenecían esos participantes, ni las características de estos pacientes. De esta manera, la pérdida del seguimiento de cuatro pacientes, luego de la aleatorización, pudo afectar la aleatorización, produciendo un desbalance en las características basales de los grupos de estudio y por ende aumentando el riesgo de sesgo en los resultados reportados. Este riesgo se ve acrecentado al excluirse los otros 11 pacientes por violaciones mayores al protocolo, de los cuales tampoco se brinda mayor información.

El riesgo de sesgo de notificación fue considerado alto debido a que en el protocolo se establece que el desenlace primario será analizado en la población a tratar; sin embargo los autores analizan este desenlace en el grupo de 238 participantes que no corresponde a la verdadera población a tratar sino a una población per protocol. Esto debido a que no fueron todos los participantes que se aleatorizaron al inicio del estudio, considerada la población a tratar (n=242). De esta manera, el desenlace primario no fue analizado en la verdadera población a tratar. Asimismo, el riesgo de sesgo de notificación se ve incrementado, porque en el protocolo del estudio se indica que el desenlace primario del estudio se analizará entre los grupos tres de tratamiento (placebo, alta dosis y baja dosis); sin embargo no se reportaron los resultados de la comparación entre el grupo placebo y el grupo de baja dosis en la población considerada por los autores como la población a tratar.

Adicionalmente, se consideró que la empresa farmacéutica Sanofi-Synthelabo, fabricante de milrinona, financió la totalidad del estudio. Esto se tuvo en cuenta debido a que existe

¹⁶ La evaluación de la evidencia, de tipo ECA, del presente dictamen, se empleó la versión del 2011 de la herramienta de la Colaboración Cochrane. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>

evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

iii. ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS

Duggal et al., 2005 – “Milrinone and Low Cardiac Output Following Cardiac Surgery in Infants: Is There a Direct Myocardial Effect?” (Duggal et al. 2005)

Estudio prospectivo y de un solo brazo de tratamiento, que analizó el efecto de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio, empleando el índice de performance del miocardio¹⁷. No se reporta información sobre el financiamiento del estudio.

En total se enrolaron 15 pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio luego de una cirugía cardíaca entre abril del 2001 y noviembre del 2003. La edad de los participantes estuvo en un rango de 0.2 – 16 meses (mediana: 7) y su peso fue de 2.7 - 11.8 (mediana: 5). Todos los pacientes fueron evaluados bajo los procedimientos estándar de una evaluación postoperatoria (no mencionan que parámetros se evaluaron en este periodo) durante las tres horas posteriores a la cirugía. Luego, se realizó una segunda evaluación de los participantes durante las 18 – 24 horas posoperación. El diagnóstico más frecuente fue de la tetralogía de Fallot (n=4), seguido de transposición de arterias grandes (n=3), defecto septal ventricular (n=3), defecto septal atrio ventricular (n=3), retorno venoso pulmonar anómalo (n= 1) y estenosis aórtica (n=1). El diagnóstico del SBGC fue definido clínicamente como taquicardia persistente (no brindan definición), incremento de la diferencia entre la temperatura periférica de la piel y la temperatura corporal central y oliguria. Otros parámetros considerados fueron diferencia en la saturación arteriovenosa mayor al 30.0%, acidosis metabólica (exceso de base negativo de más de 4.0) y niveles de lactato sérico mayores a 2mg/dl.

Todos los pacientes pediátricos recibieron catecolaminas (no especifican cuáles fueron, ni las dosis aplicadas) como soporte inotrópico estándar durante el periodo de estudio. El uso de fluidos cristaloides¹⁸ fue restringido a 40 ml/kg/24 horas y los fluidos coloides¹⁹ no excedieron los 15 ml/kg durante el periodo de estudio. Todos los pacientes comenzaron la infusión con milrinona (0.3 - 0.6 µg/kg/min sin dosis de carga en bolo) después de su primer

¹⁷También llamado índice de Tei, es la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividido entre el tiempo de eyección. Se emplea para evaluar la función sistólica y diastólica ventricular.

¹⁸Soluciones que contienen agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones, y con respecto al plasma, pueden ser hipotónicos, isotónicos o hipertónicos.

¹⁹Soluciones que contienen partículas de alto peso molecular que atraviesan con dificultad las membranas capilares, de forma que son capaces de aumentar la presión oncótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular).

ecocardiograma postoperatorio. En la publicación no se brinda información sobre el tiempo de aplicación de milrinona.

Antes de iniciar el estudio, los autores establecieron los valores normales del índice de performance del miocardio en 60 niños con función y anatomía cardiovascular normal. De esta manera, el promedio del puntaje de rendimiento del ventrículo izquierdo fue de 0.288 (SEM²⁰ -0.09; IC 95 %: 0.251-0.325) y el promedio del puntaje en el ventrículo derecho fue de 0.208 (SEM -0.012; IC 95 %: 0.183-0.232).

Resultados

Los valores del índice de performance del miocardio derecho e izquierdo (RMPI y LMPI *por sus siglas en inglés*), luego de la cirugía, estuvieron dentro del rango que los autores habían definido como valores normales. El tratamiento con milrinona mejoró la función biventricular del miocardio (RMPI 0.521 ± 0.213 a 0.385 ± 0.215 ; $p=0.003$ y LMPI 0.636 ± 0.209 a 0.5 ± 0.171 ; $p=0.012$). No se encontraron diferencias en los valores de la tasa de eyección cardíaca corregida del ventrículo izquierdo o derecho en estos pacientes antes y durante el tratamiento con milrinona (ventrículo derecho 1.23 ± 0.42 y 1.14 ± 0.48 ; $p=0.29$; ventrículo izquierdo 1.17 ± 0.51 y 1.13 ± 0.48 ; $p=0.66$). No se presentaron resultados sobre los EA.

Análisis crítico

El estudio de Duggal et al., al tratarse de un estudio con un sólo brazo de tratamiento, no comparó el uso de milrinona vs. el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina) en pacientes con SBGC postoperatorio, como se indica en la pregunta PICO de interés del presente dictamen. En ese sentido, no es posible determinar si los efectos observados con milrinona son superiores a los esperados con el tratamiento convencional. Asimismo, se debe tener en cuenta que la dosis de milrinona analizada en el estudio no corresponde al régimen aprobado en la etiqueta comercial de milrinona²¹. Además, en la publicación se menciona que todos los participantes recibieron catecolaminas durante el estudio, pero no se brinda más información, como cuáles fueron y cuántas dosis fueron aplicadas. Esto aumenta la incertidumbre sobre los resultados del estudio, ya que estos podrían deberse a un efecto combinado de milrinona con estas catecolaminas.

Las limitaciones metodológicas del estudio están relacionadas con su diseño de un solo brazo de tratamiento (análisis pre y post tratamiento) y con su tamaño de muestra pequeño (N=15). La falta de un grupo de comparación impide determinar si existe una relación causal

²⁰Error estándar de la media.

²¹ Milrinona debe ser administrado con una dosis de carga intravenosa de 50 a 75 µg/kg durante 30 a 60 segundos. La perfusión continua intravenosa deberá iniciarse, de acuerdo con la respuesta hemodinámica y el posible inicio de reacciones adversas, entre 0.25 a 0.75 µg/kg/minuto durante un periodo de hasta 35 horas como máximo.

entre el uso de milrinona y los resultados observados; dado que estos también pudieron deberse a otros factores externos, no relacionados al uso de milrinona; por ejemplo, el uso de catecolaminas. El pequeño tamaño de muestra reduce la certeza y la precisión de los estimados observados; limitando la capacidad de generalizar dichos resultados a la población de interés del presente dictamen preliminar. Todas estas limitaciones, ocasionan que los resultados sean considerados exploratorios con un alto riesgo de sesgo, y que no se tenga certeza que estos resultados se deban al uso de milrinona. Esto sumado, a la falta del reporte de EA genera incertidumbre sobre la seguridad de milrinona.

En resumen, la validez de los resultados del estudio de Duggal *et al.*, que evalúa el efecto de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio, es incierta. Tampoco se puede establecer la eficacia y seguridad comparativa de milrinona en relación con el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina) en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cirugía por cardiopatía congénita.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta junio del 2021 sobre la eficacia y seguridad de milrinona, comparado con el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina), en pacientes con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco). Los desenlaces de interés fueron: la sobrevida, la calidad de vida, los EA, tiempo de estancia hospitalaria en UCI, mejoría en el gasto cardíaco y tiempo hasta la extubación.

Durante la búsqueda de la literatura, no se identificaron ECA, RS o MA que evalúen la eficacia y seguridad de milrinona en comparación con el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina) en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco). No obstante, se identificaron tres GPC (Alphonso et al. 2020; Sarris et al. 2017; Kantor et al. 2013) y el estudio pivotal de milrinona PRIMACORP (Hoffman et al. 2003) que evaluó el uso profiláctico de milrinona versus placebo. Adicionalmente, se incluyó un ensayo clínico sin grupo control que evaluó el uso de milrinona en la población de interés del presente dictamen (Duggal et al. 2005).

De las tres GPC analizadas (Alphonso et al., Sarris et al., y Kantor et al.), la GPC de Kantor et al. es la única que brinda recomendaciones para el manejo de pacientes con diagnóstico de SBGC. Esto es de relevancia porque la principal característica de la población objetivo del presente dictamen, es el diagnóstico del SBGC. Las GPC de Alphonso et al. y de Sarris et al., coinciden en brindar recomendaciones para mejorar el gasto cardíaco en el estado postoperatorio de pacientes con transposición de grandes arterias con tabique ventricular intacto e insuficiencia cardíaca, respectivamente; sin indicar que el paciente debe tener el SBGC. En contraste, la GPC de Kantor et al. brinda recomendaciones para pacientes con evidencia clínica de SBGC y función sistólica reducida, recomendando el uso de inotrópicos, y mencionando como opciones de tratamiento a milrinona, así como las opciones disponibles en EsSalud, dobutamina y adrenalina.

Dentro de la evidencia que sustentó las recomendaciones de las guías de Sarris et al. y Kantor et al. el único estudio tipo ECA que analizó el uso de milrinona en niños (población de interés para el presente dictamen) fue el estudio PRIMACORP; en cambio en la GPC de Alphonso et al., no se detalla que estudios sustentaron su recomendación. El ECA PRIMACORP, pivotal de milrinona, evaluó la eficacia y seguridad del uso profiláctico de milrinona en pacientes pediátricos (≤ 6 años) sometidos a una cirugía correctiva por una enfermedad cardíaca congénita con alto riesgo de desarrollar el SBGC. En otras palabras, en este estudio los participantes no tuvieron el diagnóstico del SBGC antes de recibir milrinona, como se indica en la pregunta PICO del presente dictamen y en la etiqueta comercial de milrinona aprobada por DIGEMID para Perú. De esta manera, se observa que

el grupo de pacientes analizado en el estudio PRIMACORP difiere de la población objetivo del presente dictamen.

Los resultados del ECA PRIMACORP mostraron que, en el grupo de alta dosis de milrinona, el riesgo de desarrollar SBGC en las primeras 36 horas después de la administración del medicamento fue menor que con placebo ($p=0.023$). Dado que en el protocolo del estudio estableció que el punto de corte para la significancia estadística de este desenlace era de 0.025, la diferencia observada es considerada marginal. Además, este desenlace no se analizó en la población a tratar, debido a la exclusión de cuatro participantes luego de la aleatorización (no indicándose a qué grupo pertenecieron estos participantes) en grupos con pequeño tamaño de muestra. Esto pudo generar un desbalance en las características basales de los grupos de estudio y afectar la comparabilidad de los grupos. Por lo tanto, estos resultados deben ser confirmados con otros estudios para asegurar que no se trate de una asociación espuria. En relación con la seguridad, los autores del estudio indicaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre milrinona y placebo; pero no brindaron el valor p de la comparación. Estos resultados de seguridad no pudieron ser contrastados con los resultados publicados en la página web de clinicaltrials.gov, debido a que los autores del estudio no reportaron ningún tipo de resultado en esta plataforma web.

Otro aspecto a considerar es que, de los dos regímenes de tratamiento de milrinona analizados en el estudio PRIMACORP, sólo el de alta dosis (75 $\mu\text{g/kg}$ en bolo por 60 minutos seguido de 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ en infusión por 35 horas) coincide con los rangos de dosis descritos en la etiqueta comercial de milrinona. En la etiqueta comercial de milrinona, aprobada por DIGEMID para Perú, se detalla que debe aplicarse una dosis de carga de 50 a 75 $\mu\text{g/kg}$ durante 30 a 60 minutos seguido de una perfusión de entre 0.25 a 0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ por 35 horas (de acuerdo a la respuesta hemodinámica y el posible inicio de efectos adversos). Así, el grupo de alta dosis del estudio PRIMACORP analiza los efectos sólo de las dosis más altas detalladas en la etiqueta de milrinona. Por esta razón, es posible que los resultados a obtenerse, con el uso de milrinona en la población de interés del presente dictamen, podrían ser diferentes a los reportados en el estudio PRIMACORP.

El estudio de Duggal *et al.* fue un estudio de un sólo brazo de tratamiento. El objetivo del estudio fue estimar el efecto de milrinona en 15 pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio, evaluando el índice de performance del miocardio. Los resultados del estudio tienen riesgo de sesgo por tratarse de un estudio sin un grupo de comparación y con un número reducido de participantes. A esto se suma, que, durante el seguimiento, todos los participantes recibieron catecolaminas, pero los autores no brindan información sobre cuales fueron ni el número de dosis que aplicaron. Esto aumenta la incertidumbre sobre los resultados del estudio, ya que estos podrían deberse a un efecto combinado de

milrinona con las catecolaminas. Asimismo, el diseño de un solo brazo de estudio, no ayuda a establecer si milrinona es superior al tratamiento convencional disponible en EsSalud en términos de eficacia y seguridad.

En su versión preliminar, el presente dictamen fue compartido con los médicos especialistas que solicitaron la evaluación de milrinona. Luego, los médicos especialistas en cirugía cardiovascular pediátrica Dr. Alfredo Abarca Salazar y el Dr. Miguel Arboleda Torres, el médico especialista en medicina intensiva pediátrica Dr. Ruben Ortiz Rojas, y el especialista en cardiología infantil Dr. Rafael Márquez Llanos; enviaron al IETSI-EsSalud un documento escrito en respuesta. En este documento los especialistas emitieron una serie de comentarios y sugerencias; y recomendaron considerar dentro de la evidencia seis publicaciones: dos GPC (Alphonso et al. 2020; Sarris et al. 2017), un estudio transversal de registros de pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas (Loomba y Flores 2019), dos estudios en los que se aplicaron encuestas a especialistas que trataban pacientes pediátricos con cirugías cardíacas (Vogt y Læer 2011; Roeleveld y de Klerk 2018) y un artículo de revisión sobre el manejo perioperatorio del estado de bajo gasto cardiaco sin soporte de vida extracorpóreo (Kumar y Iyer 2010). Luego del análisis de la evidencia sugerida por los especialistas, el equipo técnico de IETSI-EsSalud incluyó dentro de la evidencia del presente dictamen las dos GPC de Alphonso et al., y Sarris et al., (los cuales ya fueron discutidos previamente).

Los estudios sugeridos por los especialistas que no fueron incluidos en el presente dictamen son reportes descriptivos que no permiten conocer si milrinona es más eficaz o seguro que las alternativas disponibles en EsSalud (dopamina, adrenalina, dobutamina) y/o no brindan información sobre el uso de milrinona en niños con SBGC, población objetivo del presente dictamen. Así, el estudio transversal de Loomba y Flores evaluó patrones de prescripción de agentes vasoactivos de los especialistas en pacientes, sin detallar que hayan tenido SBGC postoperatorio (Loomba y Flores 2019). Asimismo, los estudios de Vogt & Laer y Roeleveld & Klerk evaluaron las prácticas hospitalarias para el tratamiento farmacológico o prevención del SBGC en pacientes pediátricos con cirugías cardíacas, pero no brindan información sobre la eficacia y seguridad del uso de milrinona (Vogt y Læer 2011; Roeleveld y de Klerk 2018). Finalmente, la publicación de Kumar et al. es una revisión narrativa que no cumple con los criterios de elegibilidad del presente dictamen (Kumar y Iyer 2010).

Para la presente evaluación de tecnología sanitaria se valoraron los siguientes aspectos: i) no existen estudios tipo ECA de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de milrinona en comparación con las alternativas disponibles en EsSalud (dopamina, adrenalina, dobutamina) en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco), ii) en la única GPC que realiza una recomendación para

pacientes con diagnóstico de SBGC, se indica que todos los inotrópicos son alternativas viables de tratamiento, mencionando a milrinona, adrenalina y dobutamina (estas últimas alternativas disponibles en EsSalud); iii) el estudio pivotal de milrinona evaluó el uso de milrinona para prevenir el SBGC y no como tratamiento del SBGC, además este estudio presenta limitaciones metodológicas que generan la necesidad de corroborar sus resultados con nuevos estudios; iv) el estudio de Duggal et al., a pesar de evaluar el uso de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio careció de un grupo control, lo que impide asegurar que los resultados se deban al uso de milrinona (relación causal); v) el costo de milrinona es mayor al de otras tecnologías recomendadas y disponibles en EsSalud. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con SBGC postoperatorio se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

Por todo lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que milrinona sea más eficaz o seguro que dopamina, adrenalina o dobutamina (alternativas actualmente disponibles en EsSalud) en el tratamiento de pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita. De este modo, dado que milrinona no ha probado ofrecer beneficios adicionales en términos de eficacia o seguridad, dopamina, adrenalina o dobutamina (actualmente disponibles en EsSalud) persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible en relación con la eficacia y seguridad de milrinona en comparación con el tratamiento convencional (dopamina, adrenalina, dobutamina), en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).
- La búsqueda de la literatura científica identificó tres GPC, el estudio pivotal de milrinona y un ensayo clínico no aleatorizado.
- Las GPC elaboradas por Sarris et al. y de Kantor et al., coinciden en recomendar fuertemente el uso de medicamentos inotrópicos para mejorar el gasto. la guía de Alphonso et al. recomienda el uso de medicamentos inodilatadores o vasodilatadores para mejorar el gasto cardíaco, sin mencionar algún medicamento en particular.
- El ECA PRIMACORP de fase III, doble-ciego y pivotal de milrinona, evaluó la eficacia y seguridad del uso de milrinona en comparación con placebo, para prevenir el desarrollo del SBGC en pacientes pediátricos. En otras palabras, este estudio no analizó el uso de milrinona en pacientes con el SBGC instaurado (como tratamiento del SBGC), población objetivo del presente dictamen.
- El estudio elaborado por Duggal *et al*, evaluó el efecto de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio. El estudio reportó una mejora de la función biventricular, pero no se encontraron diferencias en las tasas de eyección cardíacas. Sin embargo, las limitaciones de su diseño, como la falta de un grupo control, impiden que se pueda asegurar que estos resultados se deben al uso de milrinona.
- La evidencia sugerida por los especialistas de EsSalud, correspondiente a un artículo de revisión y tres estudios que analizaron los patrones de prescripciones de medicamentos para el tratamiento o prevención del SBGC en pacientes pediátricos, no permite conocer si milrinona es más eficaz o seguro que las alternativas disponibles en EsSalud (dopamina, adrenalina, dobutamina) y/o no brindan información sobre el uso de milrinona en niños con SBGC.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de milrinona en pacientes pediátricos con SBGC postoperatorio de cardiopatía congénita (incluido el trasplante cardíaco).

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas también en las GPC incluidas en el presente dictamen. Además, se recomienda que, en caso de identificar nueva evidencia acerca del uso de milrinona en la población de interés del presente dictamen o en otros grupos de pacientes, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AC Farma Laboratorio. 2020. «Limendan 2.5 mg/ml». 4 de marzo de 2020.

AGREE Next Steps Consortium. 2017. «The AGREE II Instrument». <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.

Alphonso, Nelson, Annalisa Angelini, David J. Barron, Hannah Bellsham-Revell, Nico A. Blom, Katherine Brown, Deborah Davis, et al. 2020. «Guidelines for the Management of Neonates and Infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 58 (3): 416-99. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa188>.

Bailey, James M., Timothy M. Hoffman, David L. Wessel, David P. Nelson, Andrew M. Atz, Anthony C. Chang, Thomas J. Kulik, et al. 2004. «A Population Pharmacokinetic Analysis of Milrinone in Pediatric Patients After Cardiac Surgery». *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 31 (1): 43-59. <https://doi.org/10.1023/B:JOPA.0000029488.45177.48>.

Bailey, James M., Bruce E. Miller, Wei Lu, Steven R. Tosone, Kirk R. Kanter, y Vincent K. H. Tam. 1999. «The Pharmacokinetics of Milrinone in Pediatric Patients after Cardiac Surgery». *Anesthesiology* 90 (4): 1012-18. <https://doi.org/10.1097/00000542-199904000-00014>.

Beregovich, Jonas, Christian Bianchi, Shirley Rubler, Esteban Lomnitz, Norman Cagin, y Barrie Levitt. 1974. «Dose-Related Hemodynamic and Renal Effects of Dopamine in Congestive Heart Failure». *American Heart Journal* 87 (5): 550-57. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(74\)90491-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(74)90491-8).

Burkhardt, Barbara E. U., Gerta Rücker, y Brigitte Stiller. 2015. «Prophylactic Milrinone for the Prevention of Low Cardiac Output Syndrome and Mortality in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 3 (marzo): CD009515. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009515.pub2>.

Burton, Grant L., Jon Kaufman, Benjamin H. Goot, y Eduardo M. da Cruz. 2011. «The Use of Arginine Vasopressin in Neonates Following the Norwood Procedure». *Cardiology in the Young* 21 (5): 536-44. <https://doi.org/10.1017/S1047951111000370>.

Carcillo, Joseph A., Alan I. Fields, y Task Force Committee Members. 2002. «Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Patients in Septic Shock*». *Read Online: Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine* 30 (6): 1365-78.

Carvalho Carmona, Maria José, Laura Mariana Martins, Matheus Fachini Vane, Breno Altero Longo, Lemuel Silva Paredes, y Luiz Marcelo Sá Malbouisson. 2010. «Comparison of the Effects of Dobutamine and Milrinone on Hemodynamic Parameters and Oxygen Supply in Patients Undergoing Cardiac Surgery with Low Cardiac Output after Anesthetic Induction». *Brazilian Journal of Anesthesiology* 60 (3): 237-46. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(10\)70032-5](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(10)70032-5).

Chang, A. C., A. M. Atz, G. Wernovsky, R. P. Burke, y D. L. Wessel. 1995. «Milrinone: Systemic and Pulmonary Hemodynamic Effects in Neonates after Cardiac Surgery». *Critical Care Medicine* 23 (11): 1907-14. <https://doi.org/10.1097/00003246-199511000-00018>.

Charpie, J. R., M. K. Dekeon, C. S. Goldberg, R. S. Mosca, E. L. Bove, y T. J. Kulik. 2000. «Serial Blood Lactate Measurements Predict Early Outcome after Neonatal Repair or Palliation for Complex Congenital Heart Disease». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 120 (1): 73-80. <https://doi.org/10.1067/mtc.2000.106838>.

Colucci, W. S., R. F. Wright, B. E. Jaski, M. A. Fifer, y E. Braunwald. 1986. «Milrinone and Dobutamine in Severe Heart Failure: Differing Hemodynamic Effects and Individual Patient Responsiveness». *Circulation* 73 (3 Pt 2): III175-183.

Costello, John M., Carolyn Dunbar-Masterson, Catherine K. Allan, Kimberlee Gauvreau, Jane W. Newburger, Francis X. McGowan, David L. Wessel, et al. 2014. «Impact of Empiric Nesiritide or Milrinone Infusion on Early Postoperative Recovery after Fontan Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». *Circulation. Heart Failure* 7 (4): 596-604. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001312>.

Cruz, Eduardo da, y Peter C. Rimensberger. 2008. «Inotropic and Vasoactive Drugs». En *Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs*, editado por Ricardo Munoz, Carol G. Schmitt, Stephen J. Roth, y Eduardo da Cruz, 33-76. London: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-953-8_3.

Cuffe, Michael S., Robert M. Califf, Kirkwood F. Adams, Raymond Benza, Robert Bourge, Wilson S. Colucci, Barry M. Massie, et al. 2002. «Short-Term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial». *JAMA* 287 (12): 1541-47. <https://doi.org/10.1001/jama.287.12.1541>.

Deshpande, Shriprasad, Michael J. Wolf, Dennis W. Kim, y Paul M. Kirshbom. 2014. «Simple Transposition of the Great Arteries». En *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*, editado por Eduardo M. Da Cruz, Dunbar Ivy, y James Jagers, 1919-40. London: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4619-3_45.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - 2018».

Duggal, B., U. Pratap, Z. Slavik, J. Kaplanova, y D. Macrae. 2005. «Milrinone and Low Cardiac Output Following Cardiac Surgery in Infants: Is There a Direct Myocardial Effect?» *Pediatric Cardiology* 26 (5): 642-45. <https://doi.org/10.1007/s00246-005-0881-z>.

EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2011. «EACTS Congenital Database». 2011. [http:// www.eactscongenitaldb.org](http://www.eactscongenitaldb.org).

EMA, European Medicines Agency. 2019. «List of nationally authorised medicinal products - Active substance: milrinone - Procedure no.: PSUSA/00002064/201810».

FDA, U.S Food and Drug Administration. 2002. «Milrinone Lactate in 5% dextrose injection».

Feneck, Robert O., Kathy M. Sherry, P. Stuart Withington, y Amo Oduro-Dominah. 2001. «Comparison of the Hemodynamic Effects of Milrinone with Dobutamine in Patients after Cardiac Surgery». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 15 (3): 306-15. <https://doi.org/10.1053/jcan.2001.23274>.

Greco, T., M. G. Calabrò, R. D. Covello, M. Greco, L. Pasin, A. Morelli, G. Landoni, y A. Zangrillo. 2015. «A Bayesian Network Meta-Analysis on the Effect of Inodilatory Agents on Mortality». *British Journal of Anaesthesia* 114 (5): 746-56. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu446>.

Guyatt, Gordon H., Andrew D. Oxman, Gunn E. Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, y Holger J. Schünemann. 2008. «GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations». *BMJ* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

Hoffman, Timothy M., Gil Wernovsky, Andrew M. Atz, James M. Bailey, Akbar Akbary, John F. Kocsis, David P. Nelson, et al. 2002. «Prophylactic Intravenous Use of Milrinone after Cardiac Operation in Pediatrics (PRIMACORP) Study». *American Heart Journal* 143 (1): 15-21. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120305>.

Hoffman, Timothy M., Gil Wernovsky, Andrew M. Atz, Thomas J. Kulik, David P. Nelson, Anthony C. Chang, James M. Bailey, et al. 2003. «Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease». *Circulation* 107 (7): 996-1002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000051365.81920.28>.

Jones, Bryn, Mark Hayden, John F. Fraser, y E Janes. 2005. «Low Cardiac Output Syndrome in Children». *Current Anaesthesia & Critical Care* 16 (6): 347-58. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2006.02.011>.

Kantor, Paul F., Jane Loughheed, Adrian Dancea, Michael McGillion, Nicole Barbosa, Carol Chan, Rejane Dillenburg, et al. 2013. «Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines». *Canadian Journal of Cardiology* 29 (12): 1535-52. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.08.008>.

Karami, Mina, Veemal V. Hemradj, Dagmar M. Ouweneel, Corstiaan A. den Uil, Jacqueline Limpens, Luuk C. Otterspoor, Alexander P. Vlaar, Wim K. Lagrand, y José P. S. Henriques. 2020. «Vasopressors and Inotropes in Acute Myocardial Infarction Related Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Clinical Medicine* 9 (7). <https://doi.org/10.3390/jcm9072051>.

Kumar, Girish, y Parvathi U. Iyer. 2010. «Management of Perioperative Low Cardiac Output State without Extracorporeal Life Support: What Is Feasible?». *Annals of Pediatric Cardiology* 3 (2): 147-58. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.74045>.

Lobato, Emilio B., Nikolaus Gravenstein, y Tomas D. Martin. 2000. «Milrinone, Not Epinephrine, Improves Left Ventricular Compliance after Cardiopulmonary Bypass». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 14 (4): 374-77. <https://doi.org/10.1053/jcan.2000.7921>.

Loomba, Rohit S., y Saul Flores. 2019. «Use of Vasoactive Agents in Postoperative Pediatric Cardiac Patients: Insights from a National Database». *Congenital Heart Disease* 14 (6): 1176-84. <https://doi.org/10.1111/chd.12837>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Maganti, Manjula, Mitesh Badiwala, Amir Sheikh, Hugh Scully, Christopher Feindel, Tirone E. David, y Vivek Rao. 2010. «Predictors of Low Cardiac Output Syndrome after Isolated Mitral

Valve Surgery». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140 (4): 790-96. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.11.022>.

Maganti, Manjula D., Vivek Rao, Michael A. Borger, Joan Ivanov, y Tirone E. David. 2005. «Predictors of Low Cardiac Output Syndrome after Isolated Aortic Valve Surgery». *Circulation* 112 (9 Suppl): 1448-452. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087>.

Majure, David T., Teresa Greco, Massimiliano Greco, Martin Ponschab, Giuseppe Biondi-Zoccai, Alberto Zangrillo, y Giovanni Landoni. 2013. «Meta-Analysis of Randomized Trials of Effect of Milrinone on Mortality in Cardiac Surgery: An Update». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 27 (2): 220-29. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.08.005>.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.

Massé, Linda, y Marie Antonacci. 2005. «Low Cardiac Output Syndrome: Identification and Management». *Critical Care Nursing Clinics of North America, Pediatric Critical Care*, 17 (4): 375-83. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2005.07.005>.

Monrad, E. S., D. S. Baim, H. S. Smith, y A. S. Lanoue. 1986. «Milrinone, Dobutamine, and Nitroprusside: Comparative Effects on Hemodynamics and Myocardial Energetics in Patients with Severe Congestive Heart Failure». *Circulation* 73 (3 Pt 2): III168-174.

O'Connor, C. M., W. A. Gattis, B. F. Uretsky, K. F. Adams, S. E. McNulty, S. H. Grossman, W. J. McKenna, et al. 1999. «Continuous Intravenous Dobutamine Is Associated with an Increased Risk of Death in Patients with Advanced Heart Failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST)». *American Heart Journal* 138 (1 Pt 1): 78-86. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70250-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70250-4).

Orion Pharma. 2018. «Simdax® Product Monograph - levosimendan».

Pérez Vela, J.L., J.C. Martín Benítez, M. Carrasco González, M.A. De la Cal López, R. Hinojosa Pérez, V. Sagredo Meneses, y F. del Nogal Saez. 2012. «Guías de práctica clínica para el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca». *Medicina Intensiva* 36 (4): e1-44. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.007>.

Pérez-Navero, Juan L., María José de la Torre-Aguilar, Ignacio Ibarra de la Rosa, Mercedes Gil-Campos, Elena Gómez-Guzmán, Carlos Merino-Cejas, María C. Muñoz-Villanueva, y Francisco J. Llorente-Cantarero. 2017. «Cardiac Biomarkers of Low Cardiac Output Syndrome in the Postoperative Period After Congenital Heart Disease Surgery in Children». *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 70 (4): 267-74. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.011>.

Ponikowski, Piotr, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, et al. 2016. «2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC». *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

Roeleveld, Peter P., y J. C. A. de Klerk. 2018. «The Perspective of the Intensivist on Inotropes and Postoperative Care Following Pediatric Heart Surgery: An International Survey and

Systematic Review of the Literature». *World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery* 9 (1): 10-21. <https://doi.org/10.1177/2150135117731725>.

Roth, Stephen J., Ricardo Munoz, Carol G. Schmitt, Eduardo da Cruz, Jonathan Kaufman, y Cécile Tissot. 2008. «Vasodilators». En *Handbook of Pediatric Cardiovascular Drugs*, editado por Ricardo Munoz, Carol G. Schmitt, Stephen J. Roth, y Eduardo da Cruz, 77-119. London: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-84628-953-8_4.

Sanofi-Aventis. 2016a. «Ficha Técnica Corotrope 1mg/ml solución inyectable».

———. 2016b. «Ficha Técnica Corotrope 1mg/ml solución inyectable».

Sarris, George E., Christian Balmer, Pipina Bonou, Juan V. Comas, Eduardo da Cruz, Luca Di Chiara, Roberto M. Di Donato, et al. 2017. «Clinical Guidelines for the Management of Patients with Transposition of the Great Arteries with Intact Ventricular Septum». *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 51 (1): e1-32. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw360>.

Shore, Shirah, David P. Nelson, Jeffrey M. Pearl, Peter B. Manning, Hector Wong, Thomas P. Shanley, Timothy Keyser, y Steven M. Schwartz. 2001. «Usefulness of Corticosteroid Therapy in Decreasing Epinephrine Requirements in Critically Ill Infants with Congenital Heart Disease». *American Journal of Cardiology* 88 (5): 591-94. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01751-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01751-9).

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2016. «Management of chronic heart failure. A national clinical guideline». <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.

Stocker, Christian F., Lara S. Shekerdemian, Martin A. Nørgaard, Christan P. Brizard, Jonathan P. Mynard, Steven B. Horton, y Daniel J. Penny. 2007. «Mechanisms of a Reduced Cardiac Output and the Effects of Milrinone and Levosimendan in a Model of Infant Cardiopulmonary Bypass»: *Critical Care Medicine* 35 (1): 252-59. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251123.70632.4E>.

Thorlacius, Elin M, Håkan Wåhlander, Tiina Ojala, Kaisa Ylänen, Juho Keski-Nisula, Mats Synnergren, Birgitta S Romlin, Sven-Erik Ricksten, y Albert Castellheim. 2020. «Levosimendan versus Milrinone for Inotropic Support in Pediatric Cardiac Surgery: Results from a Randomized Trial». *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, febrero. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.027>.

Uhlig, Konstantin, Ljupcho Efremov, Jörn Tongers, Stefan Frantz, Rafael Mikolajczyk, Daniel Sedding, y Julia Schumann. 2020. «Inotropic Agents and Vasodilator Strategies for the Treatment of Cardiogenic Shock or Low Cardiac Output Syndrome». Editado por Cochrane Heart Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, noviembre. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009669.pub4>.

Unverzagt, Susanne, Lisa Wachsmuth, Katharina Hirsch, Holger Thiele, Michael Buerke, Johannes Haerting, Karl Werdan, y Roland Prondzinsky. 2014. «Inotropic Agents and Vasodilator Strategies for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock or Low Cardiac Output Syndrome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 1 (enero): CD009669. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009669.pub2>.

Vidal Vademecum. 2018. «DOBUTAMINA HOSPIRA 12,5 mg/ml». 2018.
https://www.vademecum.es/medicamento-dobutamina+hospira_21062.

Vogt, Winnie, y Stephanie Läer. 2011. «Treatment for Paediatric Low Cardiac Output Syndrome: Results from the European EuLoCOS-Paed Survey». *Archives of Disease in Childhood* 96 (12): 1180-86. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300370>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 09 de junio del 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Milrinone[Mesh] OR Milrinone[tiab] OR Corotrop*[tiab] OR Primacor[tiab]) AND (Surgical Procedures, Operative[Mesh] OR Surgical[tiab] OR Surgery[tiab] OR Operative Procedur*[tiab])	595
	#2	(Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]) OR (practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR guideline[ti]) OR (systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (randomized controlled trial[pt] OR (randomized[tiab] AND controlled[tiab] AND trial[tiab])))	974850
	#3	#1 AND #2	109

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en *The Cochrane Library*

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 09 de junio del 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Milrinone] explode all trees	186
	#2	Milrinone:ti,ab,kw	406
	#3	Corotrop*:ti,ab,kw	4
	#4	Primacor:ti,ab,kw	3
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	407
	#6	MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] explode all trees	121498
	#7	Surgical:ti,ab,kw	101888
	#8	Surgery:ti,ab,kw	221345
	#9	(Operative NEAR/2 Procedur*):ti,ab,kw	2282
	#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	295775
	#11	#5 AND #10	205

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 09 de junio del 2021		Resultado
Estrategia	#1	MH Milrinone OR Milrinone OR Corotrop\$ OR Primacor [Words]	28

Tabla 4. Estrategia de búsqueda en PubMed para estudios no aleatorizados

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 09 de junio del 2021		Resultado
Estrategia	#1	"Milrinone"[MeSH Terms] OR "Milrinone"[Title/Abstract]	2234
	#2	"cardiac output, low"[MeSH Terms] OR "cardiac output low"[Title/Abstract] OR "output low cardiac"[Title/Abstract] OR "Low Cardiac Output"[Title/Abstract] OR "Low Cardiac Output Syndrome"[Title/Abstract]	8351
	#3	#1 AND #2	129