

HOSPITAL INFANTIL DE MEDICO  
“FEDERICO GOMEZ”  
UTIP



**EXPERIENCIA DEL USO DE LEVOSIMENDAN EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON INSUFICIENCIA  
CARDIACA REFRACTARIA A TRATAMIENTO  
CONVENCIONAL**

Asesora de tesis:

**Dra. Lourdes Marroquin Yáñez**

Autor:

**Dr. Israel Sinahi Moreno Aguirre**

Co-Asesores de tesis:

**Dr. Gonzalo Espinoza Islas**

México D.F. a 31 de Agosto del

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE:**

I. Introducción.....	3
II. Marco teórico.....	4
II. Antecedentes.....	14
IV. Planteamiento del problema.....	18
V. Justificación.....	18
VI. Objetivos.....	18
VII. Metodología.....	19
a) Diseño del estudio	
b) Fuente para la obtención de pacientes	
c) Tamaño de la muestra	
d) Instrumentos para la recolección de datos	
e) Criterio de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes	
f) Definición operativa de las variables	
VIII. Análisis Estadístico.....	22
IX. Cronograma.....	23
X. Resultados .....	23
XI. Referencias bibliograficas.....	29
XII. Anexos.....	35

# HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

## TESIS

### EXPERIENCIA DEL USO DE LEVOSIMENDAN EN PACIENTES PEDIATRICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA REFRACTARIA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

## I. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es el estado fisiopatológico en el cuál el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto adecuado a las demandas metabólicas y hemodinámicas normales y en situaciones de estrés. Es un síndrome clínico que representa la emergencia cardiovascular más frecuente en pediatría, puede ocurrir por diversas causas y su forma de presentación puede ser variable ya sea que este alterada la función sistólica y diastólica ó ambas. El término de insuficiencia cardíaca aguda tiende a usarse exclusivamente en el edema agudo de pulmón y en el choque cardiogénico. En cambio, la insuficiencia cardíaca crónica es el cuadro caracterizado por la persistencia de síntomas de clase funcional III-IV, a pesar de tratamiento médico óptimo, en pacientes con deterioro severo de la función ventricular. Se aceptan los términos de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

La insuficiencia cardíaca con alteración ventricular sistólica tiene dos causas principales a) sobrecarga de presión(aumento de la postcarga), como por ejemplo en cardiopatías congénitas obstructivas(estenosis aórtica, estenosis pulmonar, coartación aórtica, etc.), que presentan volumen minuto disminuido, y b) por alteración miocárdica (carga normal, contractilidad alterada) secundaria a cardiopatías congénitas o adquiridas (miocarditis, miocardiopatías o enfermedades isquémicas) que presentan volumen minuto disminuido. Estos pacientes evidencian deterioro de la función ventricular, presión de fin de diástole elevada y aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno.

La insuficiencia cardíaca diastólica se reconoce por la presencia de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca acompañados de función ventricular conservada o levemente deteriorada. En pediatría las cardiopatías congénitas son la segunda causa de mortalidad en la vida postnatal y la tercera causa en la vida neonatal, falleciendo en el primer año de vida, de los pacientes que fallecen de cardiopatías congénitas dos terceras partes de la mortalidad esta asociada con insuficiencia cardíaca. La disfunción diastólica se presenta cuando hay aumento del espesor de la pared ventricular, ya sea por hipertrofia ventricular, miocardiopatía o isquemia y consiguiente retardo de la relajación ventricular. En el niño y el adolescente la sintomatología es diferente y permite determinar los diferentes grados de incapacidad.

- Grado I: corre y juega, pero se cansa más que otros de la misma edad.
- Grado II: camina varias cuerdas (200 a 500 metros), pero se fatiga ostensiblemente.
- Grado III: camina una cuerda o más (100 a 200 metros) pero a paso lento.
- Grado IV: no camina, o sólo en la habitación.

Existen diferentes valoraciones de la capacidad funcional ya que esta es siempre subjetiva, tanto por el paciente y su familia como del médico (1, 2, 3, 4,5).

La clasificación en adultos de la insuficiencia cardiaca crónica puede ser estadiada de acuerdo a las guías publicadas por la American Collage of Cardiology y la clasificación funcional de acuerdo a la emitida por la New York Heart Association ( Ver tabla I ).

Tabla 1

I	Asintomático durante la actividad física diaria
II	Leve limitación de la actividad física diaria
III	Marcada limitación de la actividad física diaria
IV	Síntomas presentes durante el descanso

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca debe englobarse en 3 grupos, el etiológico, fisiopatológico e identificar las causas precipitantes. En la insuficiencia cardiaca crónica es corregir la causa primaria, mientras tanto se debe continuar el tratamiento asintomático con:

1. Indicaciones higiénico dietéticas
2. Diuréticos
3. Vasodilatadores
4. Prevención de cuadros infecciosos
5. Nutrición adecuada
6. Digital.

La justificación de la siguiente revisión y descripción de tratamientos es para aquellos pacientes que presentan descompensación aguda cardiaca por diferentes problemas que no responden a las terapéuticas convencionales, por lo que describiremos la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en diferentes eventos patológicos y sus alternativas de tratamiento.

## II: MARCO TEORICO:

La Insuficiencia cardiaca congestiva es un proceso patológico caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaco adecuado para el metabolismo tisular, o lograrlo a expensas de presiones de llenado elevadas. (6) Esta puede ser secundaria a diversas causas (arritmias, cardiopatía isquémica, alteraciones metabólicas, cirugía cardiovascular, infecciones, etc.), ya sea por alteraciones en el lusitropismo, inotropismo o en el cronotropismo. Habitualmente se instaura de forma progresiva aunque también se presenta en forma súbita. La prevalencia de estados unidos de Norteamérica es de 4.6 casos por cada mil personas con una tasa de mortalidad de 35% a 5 años.(6) La insuficiencia cardiaca se puede agudizar en el 40% de los casos. (7)

En los últimos años han existido avances importantes en el tratamiento farmacológico de la ICC en estadios terminales, así como en los agudos. El incremento de los conocimientos sobre la fisiología de la ICC, en especial sobre la fisiopatología y fisiología neurohumoral de la ICC ha llevado al uso de nuevos esquemas de tratamiento, donde sobresale el uso de b-bloqueadores (antes proscritos) y actualmente es una de las medidas que ha demostrado mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes. Como lo demuestra el estudio de CIBIS que incluyó pacientes en clases funcionales III y IV de la New York Association (NYHA), donde se demostró reducción la mortalidad en la ICC, comparando bisoprolol con placebo.(8) En este inciso es obligado el día de hoy incluir a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA), terapia que ha demostrado efectividad clínica en pacientes con ICC severa, en un estudio llamado CONSENSUS.(8) El uso de bloqueadores de angiotensina II(BA) ha demostrado beneficios semejantes a los obtenidos a los IECAS, siendo una opción a considerar en los pacientes con intolerancia a estos.(8)

Dentro de los medicamentos tradicionales utilizados, el digital no ha demostrado disminución de la mortalidad, pero disminuye en forma significativa la morbilidad de la enfermedad, en especial el número de hospitalizaciones, como fue demostrado en el estudio DIG. (8) Para exacerbaciones de la enfermedad se prefiere para su eficacia el tratamiento endovenoso. En este apartado destacan los agonistas B-adrenergicos como la dobutamina o la dopamina, aunque presentan el inconveniente de ser arritmogénicos e incrementar el consumo de oxígeno especialmente cuando se utilizan dosis altas, así como el potencial riesgo de generar taquifilaxia. (8)

En búsqueda de un medicamento que pudiera ser utilizado en etapas agudas, se desarrolló un grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa III con actividad sensibilizante del calcio. En un inicio se desarrolló pimobendan, el cual tuvo una débil acción como sensibilizante del calcio, con predominio de su acción como inhibidor de fosfodiesterasa III, sin embargo a pesar de haber demostrado una mejoría importante sintomática de los pacientes, se observó un incremento en su mortalidad, lo cual hace que su uso actual este justificadamente limitado.(9)

En los últimos años, se ha desarrollado levosimendan, un inhibidor de la fosfodiesterasa III que promueve sensibilización de la miofibrilla cardiaca por el calcio intracelular. El levosimendan tiene un mejor perfil de seguridad que sus antecesores como la amrinona o la milrinona, mejora la hemodinamia significativamente, en especial el gasto cardiaco, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, sin aumentar significativamente el consumo de oxígeno en el miocardio, lo que lo convierte en un nuevo y relevante calcio-

sensibilizador desarrollado para el tratamiento intravenoso a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva. (10)

En el estudio realizado por Slawsky y colaboradores (11), que incluyó la administración de levosimendan en 146 pacientes con estadios III y IV de la NYHA, los cuáles estaban en tratamiento con IECAS y diuréticos, tenían fracción de eyección del VI menores al 30% y presiones de oclusión de la arteria pulmonar mayores a 15mmhg con índices cardiacos menores a 2.5 l/min/m<sup>2</sup>, destacan dentro de los resultados un incremento en el volumen latido (VL) del 28% y en el índice cardiaco del 39%, disminución de las presiones tele diastólicas de ambos ventrículos, con una mejoría en la disnea y la fatiga, sin aumento en la incidencia de efectos adversos. Otro estudio realizado por Nieminen y col. (12) incluyó 151 pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA, que tuvieron FE menor al 40% sin infarto agudo del miocardio. Los pacientes se distribuyeron en grupos : placebo, dobutamina a dosis de 6mcg/kg/min constante sin dosis de carga, y levosimendan con dosis inicial de carga de 3,6,12, 24 a 36mcg/kg/min administrado en 10 minutos según el subgrupo de estudio, seguido por infusión continua de 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 y 0.6mcg/kg/min respectivamente. Se realizaron mediciones de catéter swan-Ganz de las presiones de aurícula derecha, de la arteria pulmonar y de enclavamiento pulmonar (PEP) además de cuantificar gasto cardiaco, VL, frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica. Las variables consideradas como éxito del tratamiento fueron un incremento del 15% del VL, una disminución del 25% en la PEP a las 23-24hrs ó del 50% en 2 mediciones consecutivas, con un incremento mayor al 40% en el gasto cardiaco y una disminución de 20 latidos en la frecuencia cardiaca. Los resultados describen mejoría en la hemodinamia en más del 50% de los pacientes del grupo de dosis bajas y mayor del 88% en dosis altas, comparado con una respuesta del 14% en el grupo placebo y 70% en el grupo con dobutamina. Se presentó hipotensión en el 5% sin evidencia de exacerbación en la isquemia miocárdica en ningún paciente. A si mismo se presentó cefalea en un 9% y nausea en un 5 % de los pacientes con dosis altas. Se concluyó que la dosis inicial de carga que fue mejor tolerada y generó efectos hemodinámicas favorables osciló entre 6 a 24mcg/kg/do. infundida en 10 minutos con una velocidad de infusión que osciló entre 0.05 a 0.2mcg/kg/min.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre levosimendan y dobutamina, llamado LIDO, (13) donde el levosimendan mejoró significativamente la función hemodinámica en pacientes con ICC severa de bajo gasto en un 28% comparado con un 15% con dobutamina. El beneficio incluyó una mortalidad del 26% en el grupo tratado con levosimendan (n=103) comparado con 38% del grupo tratado con dobutamina(n=100) en un plazo de 6 meses de tratamiento. En general la terapia farmacológica para la disfunción ventricular izquierda ha sido severamente limitada por los efectos adversos que conlleva, incluyendo en ello la exacerbación de la isquemia miocárdica por aumento del consumo tisular de oxígeno y con ello aumento en la mortalidad cardiovascular. El levosimendan presentó ventajas farmacológicas, por ejemplo, no presento efectos proarrítmicos de larga duración sobre el miocardio, por lo tanto uno.

En la población pediátrica se tiene poca experiencia con el uso de los sensibilizantes del calcio como el levosimendan , y las dosis solo están bien especificadas en población adulta, aunque ya hay un reporte reciente en una serie de pacientes pediátricos (14,15). La etiología, fisiopatología y pronóstico de la ICC en el paciente pediátrico difiere de la del adulto, a continuación describiremos la fisiopatología y las causas más frecuentes.

## INSUFICIENCIA CARDIACA EN NIÑOS

Es importante hacer énfasis en la clasificación de la insuficiencia cardiaca, en el paradigma de la fisiología tradicional, la función del corazón como bomba que provee la energía para facilitar el flujo sanguíneo, de las venas y arterias. En la era actual el paradigma es revisado como tal, el corazón es considerado como un músculo que puede ser condicionado y es susceptible de estar no condicionado. Además los vasos sanguíneos son dinámicos, y son propensos a reaccionar a cambios en la presión sanguínea (16). El sistema circulatorio es un sistema dinámico con interacciones complejas con otros sistemas. En un consenso, el instituto nacional del corazón, pulmón y sangre define insuficiencia cardiaca cuando ocurre: (17)

1.- Anormalidad de la función cardiaca que causa una falla del bombeo sanguíneo en el rango requerido para el metabolismo tisular o cuando el corazón puede hacerlo solo con elevada presión de llenado. La incapacidad del corazón de bombear una cantidad suficiente de sangre para satisfacer las necesidades de los tejidos puede ser debida a una insuficiente o deficiente llenado cardiaco y/o una contracción insuficiente. Los mecanismos compensadores incrementan el volumen sanguíneo, y aumenta la presión del llenado cardiaco, frecuencia cardiaca, y la masa muscular miocárdica para mantener la función de bombeo cardiaco y causar una redistribución del flujo sanguíneo. Finalmente, a pesar de estos mecanismos compensadores, la habilidad de contraerse el corazón y relajarse progresivamente disminuye, y la falla cardiaca empeora.

La insuficiencia cardiaca es muy común en adultos. Aproximadamente 5 millones de personas en los Estados Unidos son tratadas por falla cardiaca con un costo anual de 25.8 billones de dólares.(100,101) Sin embargo la incidencia de insuficiencia cardiaca en niños no ha sido todavía definida, la falla cardiaca es comúnmente causada por una enfermedad sistémica, cardiomiopatía, una taquiarritmia, y/ó posterior a una cirugía cardiaca. A pesar de la etiología, el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz de la insuficiencia cardiaca es importante también prevenir secuelas a corto y a largo plazo. Tanto la etiología como la fisiopatología y la fisiología de la insuficiencia cardiaca crónica en niños es diferente a los adultos, por lo general los niños presentan disfunción sistólica sistémica ventricular, a continuación se mencionaran los diferentes estados fisiopatologicos en que un paciente pediátrico puede presentar en diferentes estados clínicos, como es una falla después de una cirugía correctiva del corazón, en el caso de una falla cardiaca crónica y en el choque séptico.

La insuficiencia cardiaca se comporta de una manera diferente en niños, primero hablaremos de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca y de los mecanismos compensadores. El volumen minuto (VM) o gasto cardiaco depende del volumen sistólico (VS) y la frecuencia cardiaca (FC). Las principales determinantes que regulan el volumen sistólico y que permiten un volumen minuto adecuado son: **la contractilidad, la precarga, poscarga y la frecuencia cardiaca.**

**Contractilidad:** Fuerza de contracción intrínseca del miocardio ventricular (estado contráctil o inotrópico) independientemente de la carga. El estado contráctil es regulado por el sistema nervioso autónomo, las catecolaminas circulantes, la frecuencia y el ritmo cardiaco. Además el nivel de activación del músculo cardiaco esta determinado por la cantidad de calcio iónico unido a las proteínas contráctiles.

**Precarga:** Volumen de llenado diastólico, de acuerdo con la ley de frank-starling (curva de función ventricular) el aumento de la presión de fin de diástole ventricular (precarga)

determina proporcionalmente un menor trabajo cardiaco, hasta un límite por encima del cuál dicho trabajo o rendimiento disminuye. La precarga se estima por el volumen de fin de diástole o más fácilmente por la presión de fin de diástole ventricular que directamente se valora midiendo las presiones medias auriculares: presión venosa central y presión capilar pulmonar. La precarga, a su vez está determinada por múltiples factores tales como: la volemia, posición corporal (gravedad), presión intratorácica, presión intrapericárdica, tono venoso, ejercicio, contracción auricular efectiva, diuresis etc.

**Poscarga:** Tensión desarrollada durante la eyección ventricular, es decir, la fuerza que se opone a dicha eyección. Se valora por el cálculo de las resistencias arteriales (pulmonar sistémica).

**Frecuencia cardiaca:** La frecuencia de contracción afecta el rendimiento cardiaco por influenciar la cantidad de trabajo por unidad de tiempo y por modificar el tiempo de llenado diastólico ventricular. Estas 4 variables son normalmente diferentes en el recién nacido que presenta menores volúmenes diastólicos y menor capacidad para aumentar la tensión frente a incrementos de la poscarga. Estas condiciones determinan una menor reserva adaptativa frente a cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha (aumento de la precarga) u obstructivas (aumento de la poscarga). Además existe una reserva contráctil disminuida debido a la inmadurez miocárdica. La frecuencia cardiaca es el mecanismo compensador dominante. El volumen minuto normal oscila entre 4 a 8 litros. El índice cardiaco representa el volumen minuto relacionado por la superficie corporal y su valor normal es de 3 a 4 litros/minuto/metro cuadrado. En la insuficiencia cardiaca el transporte de oxígeno a los tejidos es inadecuado. De acuerdo con el principio de fick puede calcularse el volumen minuto según la siguiente ecuación:

$VM: (\text{consumo de oxígeno}(\text{ml}/\text{min})/\text{DavO}_2) \times 100$

**Mecanismos de compensación:**

La hipertrofia ventricular es el aumento de la masa muscular ventricular y aumento del consumo de oxígeno que puede determinar una insuficiencia coronaria relativa. La hipertrofia ventricular severa y eventualmente la disminución de la contractilidad sucede por sobrecarga de presión o de volumen prolongada. Esto lleva a cambios irreversibles de la contractilidad miocárdica debida a disminución de la adenosin trifosfatasa actina-miosina, disminución de las catecolaminas circulantes y aumento de la cantidad de colágeno.

La dilatación ventricular es ocasionada por aumento de la presión de fin de diástole ventricular (aumento de la precarga) debido a un aumento de volumen de fin de diástole ventricular para lograr un mayor alargamiento de la fibra miocárdica (ley de Frank-Starling) que se acompaña de hipertensión venocapilar pulmonar (edema pulmonar), aumento de la presión diastólica pulmonar y aumento de la presión venosa sistémica (ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico). Este aumento de la precarga se debe a retención hidrosalina debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética. El exceso de dilatación deteriora la contractilidad puesto que impide un normal acoplamiento de los filamentos actina -miosina. La estimulación simpático adrenérgica: aumenta la contractilidad y la frecuencia cardiaca (taquicardia) y redistribuye flujos tratando de mantener en límites normales la presión arterial (vasoconstricción) y una adecuada irrigación a los órganos blanco (corazón, cerebro, etc.), disminuyendo la perfusión otros órganos como piel (sudoración, palidez) y riñón (oliguria). La influencia del sistema neurohormonal se pone en marcha cuando hay una caída en el volumen minuto cardiaco, que tienden a preservar la homeostasis, estos efectos pueden ser agudos como en el caso de una insuficiencia cardiaca aguda y/o

crónico, pero también en la sepsis puede haber mecanismos que actúen simultáneamente.

Los principales mecanismos neurohormonales son:

**Barorreceptores:** En corazón, pulmón y grandes vasos existen receptores sensibles a los cambios de presión y volumen que envían habitualmente impulsos inhibitorios hacia el sistema nervioso central. En la caída del volumen minuto la capacidad de los receptores para reducir o inhibir la actividad neurohormonal esta alterada, lo que lleva a un aumento del flujo simpático total y un aumento de los niveles de hormonas vasoactivas.

**Disfunción del sistema simpático:** La función alterada de los barorreceptores, produce un aumento de la función del sistema simpático tanto a nivel central como a nivel periférico, este aumento se puede medir a través de los niveles plasmáticos de noradrenalina que son más altos en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** La caída del flujo sanguíneo renal es detectada por los barorreceptores ubicados en las arteriolas renales que estimulan la secreción de renina por las células del aparato yuxtaglomerular. La activación de este sistema contribuye a producir directamente muchas de las anormalidades hemodinámicas y clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca, causando hiponatremia que se observa sobre todo en pacientes graves. La angiotensina II produce aumento de la secreción de aldosterona con el consiguiente aumento de la retención hidrosalina.

**Sistema arginina-vasopresina:** La vasopresina es una hormona liberada por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, en respuesta a estímulos osmóticos. La alteración de los barorreceptores aumenta la secreción de vasopresina, hormona vasoconstrictora potente.

**Factor natriurético auricular (FNA) :** Varios péptidos aislados del miocardio en ratas y humanos han sido denominados genéricamente factor natriurético atrial. Se ha demostrado un aumento notable de este factor en pacientes con insuficiencia cardiaca, producido por distensión auricular secundaria al aumento de la precarga ventricular. Se considera el FNA como una hormona contra reguladora de los efectos vasoconstrictores y de la retención de agua y sodio de todos los factores anteriores. Pero si la distensión auricular se prolonga, se produce una depleción de los péptidos vasodilatadores hasta llegar a su agotamiento.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, que usan betabloqueadores y glucósidos, tienen una menor respuesta al uso de aminas vasoactivas ya que existe una desensibilización a los receptores beta adrenérgicos (b-AR), esto fue demostrado en pacientes con tetralogía de Fallot tratados con propanolol, la reducción de la actividad de los b-AR fué mejor preservada en los pacientes que no fueron tratados con propanolol.

En el caso del choque séptico este condiciona un estado circulatorio en el cuál hay un daño microvascular difuso secundario a la liberación masiva de citoquinas y agentes inflamatorios, dependiendo la presentación clínica del choque y la fase en la que se encuentre este puede desencadenar en disfunción biventricular sistólica y diastólica, y cuando se presenta bajo gasto cardiaco con resistencias vasculares altas se ha asociado a una mayor mortalidad. (20,21)

**Otra situación es el síndrome de gasto cardiaco bajo después de una cirugía cardiaca congénita.** A pesar que una alteración en la función contráctil miocárdica sistólica y diastólica puede acompañar al SBGC en estos pacientes, siempre debe ser considerada un diagnóstico de exclusión, y descartar otras causas potenciales de SBGC, tales como una alteración en la carga ventricular y lesiones cardiacas residuales, deben

ser descartadas antes de iniciar el tratamiento con agentes inotropicos y lusitropicos. Los cambios en la carga ventricular son fundamentales en el rendimiento miocárdico después de una cirugía cardiaca, la precarga ventricular es frecuentemente inadecuada debido a la pérdida de sangre, el movimiento de fluidos intraoperatorio, los cambios de la complianza sistólica y/o los cambios fisiológicos como resultado de un procedimiento quirúrgico(Ej. fontan o el cambio de fisiología de un ventrículo único).(22) El tamponade cardiaco afecta la precarga alterando la complianza diastólica y también siempre debe ser considerada en pacientes posoperados que muestran signos de bajo gasto cardiaco. El incremento de la presión intratóracica como resultado de un tamponade o neumotórax limita el retorno venoso e impide el llenado ventricular. El tamponade puede resultar de una acumulación de fluido intratóracico difuso ó por una colección de sangre coagulada o líquido limitando el retorno venoso de una ó más cámaras del corazón. La poscarga ventricular frecuentemente se incrementa después de someter a un paciente a circulación con bomba extracorpórea (CEC), dando como resultado un daño vascular mediado por este procedimiento y aumento en la reactividad vascular. La disfunción endotelial pulmonar y sistémica ha sido observada después de CEC con o sin paro circulatorio, resultado de un daño por repercusión isquémica en el endotelio. (24-29) La vasoconstricción sistémica aumenta la poscarga en el ventrículo sistémico y la vasoconstricción pulmonar incrementa la poscarga en el ventrículo pulmonar. Una crisis de hipertensión pulmonar causa un incremento agudo en la poscarga ventricular derecha, la cual mueve el septum interventricular hacia el ventrículo sistémico, substancialmente disminuye la precarga del ventrículo sistémico. El incremento agudo en la poscarga ventricular derecha y la disminución en la precarga ventricular izquierda puede disminuir el gasto cardiaco rápidamente. Una crisis de hipertensión pulmonar se manifiesta frecuentemente con hipotensión sistémica aguda y una disminución de la perfusión. La saturación de oxígeno arterial disminuye sólo cuando el corto circuito intracardiaco de derecha a izquierda ocurre. Tanto la hipertensión arterial pulmonar como los defectos anatómicos no corregidos ó residuales así como la obstrucción o una insuficiencia valvular disminuyen el volumen sistólico efectivo, incrementando las demandas del miocardio. De manera similar, la persistencia de un corto circuito intracardiaco de izquierda a derecha produce un excesivo flujo pulmonar y disminuye el flujo sistémico. El bajo gasto cardiaco podría ser exacerbado por arritmias, las cuales limitan el llenado ventricular ó comprometen la sincronía atrio ventricular ó ambas. Las arritmias son relativamente comunes después de la cirugía cardiaca congénita. (30-32) Esto parece que probablemente exista una correlación entre SBGC y alteraciones del ritmo, particularmente la taquicardia ectópica de la unión, sin embargo esto no ha sido mostrado claramente. Una evaluación cuidadosa para anomalías cardiacas residuales esta indicado en cualquier paciente con bajo gasto cardiaco, especialmente cuando pacientes no siguen el curso postoperatorio esperado después de una cirugía de corazón.

El tratamiento del postoperatorio del SBGC incluye optimizar la precarga y la poscarga, un diagnóstico rápido de lesiones residuales, prevención de la hipoxia, anemia y acidosis; minimizar los requerimientos de oxígeno, corregir las arritmias, y la administración de agentes farmacológicos para mejorar la función contráctil miocárdica.(33) Además del bajo gasto cardiaco asociado a insuficiencia cardiaca, algunos niños pueden beneficiarse de la creación o ampliación de un corto circuito atrial que permita el flujo de derecha a izquierda, cuando esta asociado hipertensión arterial pulmonar sin respuesta a tratamiento médico. Una vez descartados diagnósticos que requieran manejo quirúrgico el diagnóstico de disfunción contráctil debe ser emitido y adecuar el soporte con inotrópico . Los agentes inotropicos son frecuentemente usados

en los pacientes con cirugía cardíaca pediátrica para ayudar a restablecer un adecuada función miocárdica durante y después de la cirugía. El soporte frecuentemente es iniciado con bajas dosis en infusión de dopamina (3 a 5mcg/kg/min). El rango de infusión es ajustado para mantener una adecuada presión de perfusión. Altas dosis de dopamina raramente son usadas debido al incremento de su efecto vasoconstrictor y cronotrópico a altas dosis. La dobutamina generalmente produce menor taquicardia que la dopamina y puede disminuir la poscarga sistémica. Estos efectos pueden ser particularmente convenientes cuando el tratamiento en pacientes con cardiomiopatía dilatada o en ventrículos con carga de volumen con flujo pulmonar excesivo. La epinefrina es el inotrópico más potente debido a sus grandes efectos adrenergicos alfa 1 y beta 1 y es preferida para el tratamiento de disfunción ventricular severa. Altas dosis de epinefrina (> de 0.1mcg/kgmin) frecuentemente provoca taquicardia y vasoconstricción sistémica. La epinefrina utilizada en combinación con un vasodilatador intravenoso, como la milrinona y el nitropusiato de sodio, o la fenoxibenzamina, es útil como parte del tratamiento de un paciente con disfunción ventricular. Sin embargo el uso de altas dosis de catecolaminas como apoyo inotrópico tiene desventajas debido a que pueden incrementar la poscarga sustancialmente y ocasionar taquicardia y /ó efectos proarrítmicos, incremento del consumo de oxígeno miocárdico y una disminución de la respuesta adrenergica miocárdica por una disregulación de los receptores beta adrenergicos. El uso prolongado de altas dosis de catecolamina puede potenciar el daño a los cardiomiocitos, agravando la disfunción sistólica y diastólica.(34) El uso de inhibidores de la fosfodiesterasa ha incrementado considerablemente en años recientes. Estos incrementan el índice cardíaco ya que mejoran la función sistólica y diastólica ya que reducen la SVR y la PVR. Bloquean la división del cAMP intracelular, se transporta el calcio hacia la célula, este aumenta y la contractilidad del miocito aumenta. La reutilización del calcio es un proceso dependiente de cAMP, por lo que estos agentes pueden incrementar la relajación diastólica del miocardio por incremento del rango de reutilización de calcio después de la sístole. Por lo tanto hay mejoría en la contractilidad del músculo cardíaco y relajación del músculo vascular sin incremento del consumo de oxígeno o en la poscarga ventricular.(36) En los pacientes pediátricos, la milrinona es usada mas frecuentemente que la amrinona debido a su vida media corta y a su baja incidencia de trombocitopenia.(37-40) Otras terapias incluyen el suplemento con calcio en infusión, la hormona tiroidea, esteroides, etc.(41) La arginina vasopresina ha sido mencionada como opción terapéutica en pacientes pediátricos en pacientes con hipotensión refractaria después de la cirugía, para mejorar la presión sanguínea arterial sistémica cuando las terapias convencionales fallan. Una nueva clase de medicamentos conocida como sensibilizadores de calcio ha sido utilizado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y los estados de bajo gasto cardíaco. Estos fármacos actúan directamente en el sistema de la proteína contráctil e incrementa la contractilidad cardíaca por sensibilizar a las miofibrillas cardíacas hacia el calcio sin un incremento de calcio intracelular. Estas pueden incrementar el cAMP a través de la inhibición de fosfodiesterasa, incrementando la contractibilidad con reducción de la poscarga. El levosimendan es uno de los primeros sensibilizantes de calcio, ha mostrado ser benéfico en pacientes adultos con ICC, (42,43) pero su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido bien establecida (35). Por lo tanto en pediatría no es una situación infrecuente encontrar limitantes con los inotrópicos convencionales, por lo que a continuación describiremos efectos no deseados de la terapia inotrópica convencional y las ventajas de levosimendan sobre estos.

## LIMITANTES DE LA EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS AGENTES INOTROPICOS

Aunque el uso común de los agentes inotrópicos son efectivos frecuentemente en el tratamiento de los estados de bajo gasto cardiaco, hay algunas claves importantes que pueden influir en su eficacia y en ciertas circunstancias pueden empeorar la situación. Los mecanismos de desensibilización que reduce la eficacia de las drogas inotropicas incluyen un desacoplamiento de el receptor de las proteínas G, una desregulación de los receptores adrenergicos, y una internalización y secuestro de los receptores. La información obtenida de los estudios en recién nacidos animales sugieren que hay una diferencia de acuerdo a la edad en el miocardio del recién nacido, comparado con el miocardio de animales más grandes o adultos en respuesta a las catecolaminas; estas diferencias afectan la cantidad y la función de los receptores adrenergicos, los mecanismos reguladores del calcio intracelular, la reutilización del almacenamiento de la norepinefrina, y la capacidad funcional y estructural. El miocardio en el neonato normal es menos compliante y esto limita la precarga, función y capacidad (44-45); además los índices sistólicos son altos comparados con los adultos. (46,47) El desarrollo de la edad también tiene un efecto importante en la contractilidad del miocardio. Hay también una importante diferencia en la maduración de los receptores adrenérgicos que pueden modificar la respuesta a las catecolaminas administradas. En modelos de recién nacidos animales, los receptores B2 parecen jugar un rol importante en la respuesta inotrópica, mientras que la estimulación de los receptores alfa cambia de un efecto cronotrópico e inotrópico positivo del neonato al del adulto. (50-52) La actividad de la adenilciclase de los receptores beta en el miocardio también ha mostrado una disminución con el incremento de la edad en el humano. (53) La presencia de la falla cardiaca y la enfermedad pueden tener un efecto importante en la respuesta a las catecolaminas en humanos. En el corazón normal, la densidad de los receptores B1 es mayor que los B2. (54) Bristol y colaboradores en un estudio de corazones extraídos de adultos con cardiomiopatía en estadio final, mostraron que el número de R-B1 fueron disminuyendo. Otros estudios han mostrado la expresión de receptores B1, pero no de los B2, están disminuidos en la insuficiencia cardiaca, (51,52) debido a que los receptores B2 están desacoplados de la activación de la adenilciclase. (57-59) Este fenómeno también es asociado con un incremento en los niveles de la kinasa de los receptores B- Adrenérgicos. (B-ARs) (60-63)

Además, la reutilización neuronal de catecolaminas esta alterada en la insuficiencia cardiaca y puede incrementar la eficacia de las catecolaminas con una alta afinidad para la reutilización, tal como la epinefrina y la dopamina. Finalmente, la elevación crónica de la norepinefrina, frecuentemente observada en ICC da por resultado una disminución en la activación de la adenilciclase y un desacoplamiento de los receptores adrenergicos beta(B-AR) en asociación con una disminución de la unión GTP con la proteína G.(64,65)

Después de la isquemia miocárdica, también hay un incremento en la circulación de los niveles de catecolaminas junto con un incremento en la densidad de B-ARs y una elevación de los niveles de cAMP.(60,) Los cambios importantes ocurren con la circulación extracorpórea cuando las catecolaminas endógenas también están elevadas.(67-69) A pesar del incremento en las catecolaminas hay disminución de las uniones B-AR con la adenilciclase en linfocitos humanos (68,70,71) El significado de estos hallazgos es oscuro por el hecho de que esta medida solo activa a los B2-ARs. Otros estudios han utilizado biopsias de especímenes que han mostrado que a pesar de un incremento en los niveles de catecolaminas, la adenilciclase estimulante de

isoproterenol estaba disminuida, implicando una desunión entre esta y los B-ARs. (69) En un estudio animal, este efecto de la bomba extracorpórea fue bloqueado por el uso de beta bloqueadores. (60)

Numerosos estudios en niños con enfermedad congénita cardíaca también sugieren una función del receptor adrenérgico anormal. (52, 72,74, 75, 76)

Wu y colaboradores (72,73) mostraron que esta es una reducción en la densidad de B-ARs y un incremento en los niveles de epinefrina en niños con insuficiencia cardíaca. Dzimiri y asociados (76) encontraron un incremento en los niveles de norepinefrina, la actividad alfa-AR, y la atenuación de la actividad de los B-ARs linfocíticos en niños bajo cateterización cardíaca. Una observación similar ha sido hecha en niños con insuficiencia cardíaca en quienes los niveles altos de norepinefrina y una reducida densidad de B-ARs fueron encontrados.(72) En niños de cirugía cardíaca la actividad de la adenilciclase linfocitaria se encontró elevada durante la bomba extracorpórea y reducida en el periodo postoperatorio.(75) Una evaluación más directa se hizo utilizando especímenes de tejido atrial antes y durante el pinzamiento aortico y estos mostraron una desunión de los B-ARs de la adenilciclase proteína compleja Gs. El estudio mas extenso en pacientes con enfermedad cardíaca congénita fue hecha por Kozlick-feldelman y cols.(74) ellos encontraron que los B-ARs eran poco regulados con mayor frecuencia los B1-ARs, pero también fue significativo una baja regulación para los B2-ARs en recién nacidos con transposición de las grandes arterias y en la estenosis de la válvula aortica. En pacientes con tetralogía de fallot tratados con propanolol, la reducción de la actividad de los B-ARs fue mejor preservada que en pacientes quienes no fueron tratados. Los estudios que muestran una baja regulación de los B-ARs provee una hipótesis para la disminución en la función de la reparación de la enfermedad cardíaca congénita y una disminución del efecto con incremento de la dosis de las catecolaminas y los inhibidores de las fosfodiesterasas en pacientes previamente tratados en esta situación.

La atención ha sido enfocada más recientemente en el uso de esteroides para revertir la baja regulación de ARs. Los estudios han mostrado que los ARs son regulados por transcripción por glucocorticoides.(77) Davies y Lefkowitz(78) reportaron que el incremento de los corticoesteroides incrementaron los B-ARs en circulación de neutrofilos en humanos normales. La administración de metilprednisolona también incrementa la regulación de los B-ARs en el miocardio de ratas. (79) En un estudio de pacientes con sepsis severa, la administración de metilprednisolona a los pacientes que habían sido tratados con catecolaminas por mas de 72 hrs. mostró un incremento en el índice cardíaco, en donde no hubo efectos en los pacientes quienes habían sido en un tiempo corto recibieron soporte con inotropico. (80) El intervalo fue el mismo periodo durante la cual la pérdida de eficacia fue observada en un estudio de adultos con cardiomiopatía que recibieron infusiones continuas de dobutamina.(81) Además, ejemplos de tejido tomados de un ventrículo izquierdo mostraron que la densidad de receptores estaba disminuida en pacientes con tratamiento con catecolaminas a largo plazo, y en donde los pacientes tratados con esteroides, la densidad de los AR estaba incrementada a diferencia de los que no recibieron.(80) Finalmente, en un estudio retrospectivo revisado en niños críticamente enfermos después de una reparación congénita del corazón quienes estaban siendo tratados con altas dosis de epinefrina(> 0.1mcg/kg/min), el uso de esteroides fue efectivo en permitir la dosis de epinefrina para ser reducida y el perfil hemodinámica para ser estabilizado.(82) La respuesta de la limitación potencial hacia la efectividad de los agentes inotropicos es usualmente incrementar la dosis para mejorar los mismos efectos hemodinámicas; este concepto es erróneo porque reduce o la administración intermitente de catecolaminas es una

estrategia necesaria para reducir la baja regulación de el proceso de desensibilización. Además el incremento de las catecolaminas no es un riesgo libre debido al potencial de toxicidad de las catecolaminas hacia el corazón. La cardiotoxicidad del isoproterenol y la epinefrina incluye la hipertrofia y la necrosis del miocardio. (83-86) La mejor ilustración de estos efectos viene de series de estudios por caspi y cols. (87,88) quienes evaluaron el efecto de la administración exógeno de epinefrina en animales. Ellos usaron catéteres de conductancia para la evaluación de cambios en la contractilidad y la complianza del ventrículo izquierdo y examinaron la histología del miocardio. En las primeras series de experimentos, la epinefrina en altas dosis de 0.5mg/kg/min y 2mcg/kg/min fueron infusiones por 2 hrs en recién nacidos y en cerdos maduros. (91) La preinfusión en el gasto cardiaco y en el estado de contractilidad fueron más altos y la complianza ventricular izquierda fue mas baja en recién nacidos comparado con los adultos. Dosis bajas de epinefrina incrementó el gasto cardiaco en ambos grupos, los cuales fueron predominantemente dependientes de frecuencia en recién nacidos sin cambio en la contractilidad, retornando a la basal en el final de la infusión. Altas dosis de epinefrina produjeron un incremento en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco y la contractilidad, con una reducción de la complianza en ambos grupos. Estos efectos regresaron a la basal en animales maduros pero no en RN. Con altas dosis de epinefrina, los RN animales. Ellos usaron catéteres de conductancia para la evaluación de cambios en la contractilidad y la complianza ventricular izquierda y examinaron la histología del miocardio. En las primeras series del experimento, la epinefrina en dosis de 0.5mcgkgmin y a 2mcgkgmin se infundieron durante 2 hrs. en cerdos adultos y recién nacidos. (91) El gasto cardiaco y el estado de contractilidad eran altos antes de la infusión y la complianza ventricular era baja en recién nacidos comparados con los adultos. Bajas dosis de epinefrina incrementaron el GC en ambos grupos, el cual fue predominante en recién nacidos sin cambios en la contractilidad, con retorno a la basal al final de la infusión. Altas dosis de epinefrina ocasionaron incremento en la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco y contractilidad, con reducción en la complianza de ambos grupos. Estos efectos regresaron a la basal en los animales maduros pero no en los recién nacidos. Con altas dosis de epinefrina, los recién nacidos tenían cambios en la ultraestructura del miocardio como evaluación por microscopia electrónica: Estos cambios incluyeron una disrupción del sarcolema con edema de la mitocondria y depósito de los gránulos de calcio. Estos investigadores mostraron hallazgos similares con dosis de 1.5mcg/kg/min . (92)

Por lo que se demostró un riesgo potencial para causar daño miocárdico, los inotropicos pueden acelerar la frecuencia cardiaca vía de la adenilciclase y producir arritmias (particularmente en el periodo postoperatorio). En un estudio retrospectivo, la dopamina a dosis mayores de 10mcg/kg/min se asocio frecuentemente arritmias en PO de corazón. (89)

### **III. ANTECEDENTES**

#### **LEVOSIMENDAN**

##### **MECANISMO DE ACCION**

El levosimendan mejora la contractilidad cardiaca por unión a la N terminal de la Troponina C con una alta afinidad(34-36) y una estabilización de la unión al  $Ca^{+}$ , por lo tanto la interacción sistólica de los filamentos de actinmiosina es prolongada, por otro lado el complejo troponina C calcio durante la sístole y la diástole mejora la función sistólica y diastólica causada por una facilitación los niveles de calcio en diástole, donde la unión del levosimendan a la Tn C es dependiente de las concentraciones calcio citosólico. Este mecanismo puede ser una razón para el aumento paralelo de la contractilidad miocárdica y una mejoría de la función diastólica izquierda sin promover arritmogenesis y/o aumento de las demandas de oxígeno (96,97, 98). Inhibe la fosfodiesterasa cardiaca tipo III y activa los canales de potasio sensibles a ATP (K - ATP)..

En contraste con las catecolaminas, levosimendan, en dosis terapéuticas incrementa las concentraciones de cAMP y iones de calcio. En modelos experimentales no incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. (4,5) Mejora la perfusión miocárdica como resultado de vasodilatación que pudiera contribuir al efecto benéfico del levosimendan en la insuficiencia cardiaca. Además levosimendan no tiene efectos proarrítmicos. (100) A largo plazo el beneficio podría ser el resultado de la presencia del metabolito activo farmacológico con una vida media de eliminación larga permitiendo los efectos hemodinámicas persistentes por horas o días después de la infusión.

##### **EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL LEVOSIMENDAN**

El levosimendan es 10 a 20 veces más potente que los PDE III inhibidores como la milrinona en su acción inotrópica positiva. El  $Ca^{2+}$  sensibilizado de las proteínas contráctiles debe ser un mecanismo fundamental porque el efecto inotrópico positivo del levosimendan no es antagonizado por los inhibidores de proteinkinasa A (PKA) o proteinkinasa G (PKG).(3) Debido a la unión del levosimendan con la troponina c es calcio dependiente, la sensibilización del calcio y el efecto inotrópico subsecuente del levosimendan es potenciado con un gran estímulo, el cual incrementa transitoriamente el calcio intracelular.(3) Por otro lado el efecto inotrópico del levosimendan es atenuado en la presencia de beta agonistas debido a que estos inducen una fosforilación de Troponina I, la cual altera la conformación de la troponina C. (101) Esta puede inhibir la unión del levosimendan a la TnC, con ello antagonizando su inotropismo positivo. En Guinea modelos en cerdos, desarrollaron menor taquifilaxia con levosimendan que con milrinona. (3) Levosimendan ha sido reportado con un efecto inotrópico positivo cuando es infundido directamente en la circulación coronaria a concentraciones que tienen efecto vasodilatador periférico. Esto sugiere que los efectos del levosimendan son mediados al menos en parte directamente a través del miocardio. (4) Porque la sensibilización es dependiente de concentraciones de  $Ca^{2+}$ , el aparato contráctil es

sensibilizado en sístole pero no en diástole.(1) Esto permite un efecto inotropico sin perjudicar la relajación diastolica o la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  citosolico, el cuál puede provocar una disfunción del miocito cardiaco, arritmogenesis, y muerte celular.

A altas concentraciones, la contribución de inhibidores de PDE III, esta presente. El ratio para sensibilizar  $Ca^{2+}$  contra los inhibidores de la PDE III fue reportado para ser aproximadamente 7:3 en la máxima concentración inotropica de levosimendan.(3) Levosimendan causa una dilatación venosa y arteriolar debido a su habilidad de abrir canales de potasio ATPasa( K ATP) en el músculo vascular liso.(102) Un estudio de efectos electrofisiológicos de levosimendan intravenoso en pacientes con función cardiaca normal ha mostrado que la medicación facilita la formación del impulso y la conducción de la respuesta lenta del tejido cardiaco, realza la recuperación de la excitabilidad en el miocardio y retrasa el potencial de repolarización.(103) No obstante la probabilidad de provocar una arritmia cardiaca es muy baja. Cuando la base de datos de electrocardiografía se colectaron durante la fase 3 de estudios clínicos en levosimendan en pacientes con falla cardiaca congestiva fue analizada, el efecto neutral de la droga en arritmias fue observada. (104) Esto sugiere que el levosimendan puede no estar asociado con arritmogenesis. Dentro de la farmacocinética el levosimendan ha mostrado tener metabolitos de eliminación considerablemente prolongada con vida media de (70 a 80 hrs). Hay una reducción de los metabolitos , OR 1855, y su forma acetilada, OR-1896.(105) OR-1896 tiene un efecto inotropico positivo que puede ser atribuido a la combinación de un incremento en la sensibilización de la miofibrilla al  $Ca^{+}$ , y acumulación de AMPc por una débil inhibición de la PDE III en el miocardio ventricular canino.(1)

La duración recomendada de la infusión intravenosa de levosimendan en la clínica práctica es de 24 hrs. En estudios clinicos, la dosis tope es de 0.2mcgkgmin para 24 hrs ha sido bien tolerada en pacientes con falla cardiaca congestiva.(1) Esto también fue visto en pacientes con ICC tolerando 7 días de infusión razonablemente bien.(106)

### **EFFECTO DEL LEVOSIMENDAN EN EL CONSUMO DE OXIGENO MIOCARDICO**

El levosimendan es 10 a 20 veces más potente que la milrinona como un agente inotropico y se ha demostrado mínimo consumo de oxígeno en los corazones perfundidos con levosimendan que en los que se usaba milrinona. Levosimendan mantiene eficiente al VI y mejora significativamente la eficiencia ventricular derecha. (5) Esto sugiere un perfil favorable de levosimendan en el tratamiento de falla cardiaca. En contraste, levosimendan no afecta la eficacia del VI en pacientes con angina de pecho. (109) Al incrementarse el suministro de oxígeno miocárdico el principal flujo sanguíneo miocárdico probablemente incrementa debido a la descarga del VI y el efecto vasodilatador directo coronario del levosimendan.

### **EFFECTOS MIOPROTECTORES DEL LEVOSIMENDAN**

Levosimendan notablemente reduce el tamaño de infarto a través de mecanismos dependientes de canales de K ATPasa a la misma dosis que produce efecto inotropico positivo (107). El efecto cardioprotector del levosimendan puede ser atribuido a la

activación de canales K ATP en el músculo liso vascular coronario. El levosimendan relaja ambas arterias coronarias epicardicas en el humano y en el porcino precontractadas con kcl in Vitro. (108) Levosimendan también mueve la curva de la fuerza del calcio iónico hacia la derecha en arteria coronaria porcina, la cual indica su acción en la arteria coronaria como un sensibilizador de calcio. Sin embargo el mecanismo de la desensibilización coronaria no es claro. Aunque el levosimendan también inhibe la PDE III evidencia reciente sugiere que la inhibición de PDE puede no ser el mecanismo por el cual levosimendan causa vasodilatación coronaria. (3) Después de un episodio breve de isquemia severa, la cual fue tratada con una angioplastía percutánea transluminal arterial coronaria, y la hipokinesia del VI mejoró en presencia de levosimendan (100). El levosimendan reduce el número de segmentos hipokinéticos, los cuales sugieren un efecto mioprotector del levosimendan aparte de la reducción de la postcarga. (104). La producción de lactato se incrementó y fue asociado a que levosimendan indujo un incremento en la frecuencia cardíaca y en la presión de perfusión coronaria.(109) El efecto del levosimendan en la función del miocardio debería ser tomado a consideración el riesgo de hipotensión a través de su acción vasodilatadora.

### **LEVOSIMENDAN EN CIRUGIA CARDIACA**

En el área de cirugía cardiovascular, se llevó a cabo un estudio en pacientes con una derivación aorto coronaria, demostró que una sola dosis de impregnación(8 a 24mcg/kg/dosis) de levosimendan administrada una hora después de la separación de la cirugía con bomba extracorporea (CBEC) transitoriamente incrementó el gasto cardíaco, y no tuvo efectos adversos del metabolismo miocárdico.(110) En este estudio a la dosis de 8 mcg/kg la respuesta hemodinámica fue mínima y con 24mcg/kg el gasto cardíaco se incrementó un 20% en relación a la basal.(110) Otro estudio prospectivo aleatorio controlado reportaron que el levosimendan(18mcg/kg dosis de impregnación y 0.2mcg/kg/min en infusión VS 36mcg/kg en impregnación y 0.3mcg/kg/min en infusión) producía un incremento inmediato y mantenido del gasto cardíaco y una reducción en las resistencias vasculares sistémicas, en pacientes a quienes se realizó cirugía cardíaca. El levosimendan fue bien tolerado sin ningún efecto en la oxigenación arterial ni alteraciones en la conducción cardíaca (111) En este estudio, la eficacia de bajas dosis de levosimendan fue equivalente a los de dosis altas sin taquicardia o incremento en los agentes vasopresores.(111) El incremento de la FC asociada con levosimendan en la mayoría de los estudios clínicos probablemente resultó de la activación refleja de los baroreceptores mediada por la reducción de la postcarga del ventrículo izquierdo y no del efecto directo cronotrópico positivo.(110) En otro estudio con 10 pacientes que necesitaron una revascularización quirúrgica urgente se utilizó el medicamento a la salida de CBEC y en todos la salida fue exitosa (6mcg/kg bolo+0.2mcgkgmin en infusión) .Se concluyó que el levosimendan puede ejercer un efecto cardioprotector e inotrópico positivo en pacientes de alto riesgo. (112) El pretratamiento con levosimendan previene la hipoperfusión sistémica inducida por la endotoxina y la hipertensión pulmonar. Los efectos favorables fueron observados en la región esplácnica donde levosimendan mejoró la entrega de oxígeno al intestino e incrementó el flujo venoso sanguíneo portal de porcinos en modelos de sepsis.(113) El levosimendan tiene una actividad vasodilatadora en el lecho de la vasculatura pulmonar con resistencia vascular alta y disminuye la presión arterial lobar en una forma dosis dependiente, el cual parece estar mediado por canales de K ATP, (114-115) . Es posible un efecto directo de levosimendan en el músculo liso vascular en el lecho pulmonar

mediado quizás por cAMP, lo que sigue siendo aún un tópico de investigación. (102) En la vasculatura renal el levosimendan incrementa el flujo medular renal sanguíneo en una forma dosis dependiente, pero su efecto en el flujo cortical no fue significativo en perros no sépticos.(115) La administración de levosimendan no afectó la perfusión cortical en modelos experimentales de choque séptico.(113)

### **EXPERIENCIA DE LEVOSIMENDAN EN NIÑOS**

Es escasa la literatura de levosimendan que se refiere a pacientes pediátricos, la mayoría es reporte de casos y uno de ellos fue diseñado para estudiar la farmacocinética, farmacodinamia y la seguridad del medicamento en niños con cardiopatías congénitas. Fue realizado por Turahlanti e incluyó 13 niños entre 3 meses y 7 años de edad, se les realizó un cateterismo electivo y se administró al inicio sólo una dosis de levosimendan a 12mcg/kg durante 10 minutos.La concentración media máxima de levosimendan fue de 59+- 23 ng/ml en niños mayores de 6 meses de edad. El levosimendan fue rápidamente distribuido, con una vida media de 0.24+- 0.07. La vida media final de eliminación en niños pequeños (entre 3 -6 meses) fue más larga que en niños grandes, 2.3 hrs. contra 1.6 hrs.Los metabolitos no lograron ser detectados. El volumen de distribución fue casi el doble de lo observado en adultos (90), se analizó que en parte pudiera ser por el modelo de curva seleccionado y/o por las variables dependientes de la edad como es la composición del agua corporal. Debido a esto se sugiere que la dosis sea calculada sea por superficie corporal en la edad pediátrica, sin embargo se demostró también que la misma dosis a la utilizada en los adultos (no infusión) da margen de seguridad ya que los metabolitos no fueron detectados en sangre. No se refieren eventos adversos serios, solo se reporta anemia en los niños pequeños, pero se atribuyó al sangrado que presentaron durante el cateterismo. De las variables hemodinámicas analizadas sólo se observó cambios de significancia en la FE y FA .Las variables dependientes de la edad como composición y tamaño del compartimento de agua corporal, la maduración de las vías metabólicas, especialmente en el hígado y la función renal, tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del medicamento y sus efectos terapéuticos y tóxicos (14).

En una serie reciente de un reporte de casos descrita por Namachivayam se analizaron los cambios hemodinámicos de 15 pacientes de 7 días a 18 años de edad con diagnóstico de insuficiencia cardíaca grave a quienes se administraron 22 dosis consecutivas de levosimendan. Los hallazgos hemodinámicos de mayor significancia fue la mejoría en la FE y FA, lo mismo que la reducción del número y dosis de aminas e inotrópicos, siendo estos cambios de mayor significancia en pacientes sin enfermedad cardíaca. No se reportan niveles de levosimendan ni de los metabolitos (15). No se reporta en esta serie la presencia de eventos adversos serios .

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es el efecto de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca refractaria a aminos?

## **V. JUSTIFICACION**

El interés de analizar la siguiente serie de casos de pacientes con insuficiencia cardíaca refractario a aminas y/ó inotrópicos convencionales es reportar la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel, ya que el uso de levosimendan en niños es aún limitado.

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

1.-Describir la experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel del uso de levosimendan en pacientes pediátricos con falla cardiaca refractaria al tratamiento convencional.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- 1.- Describir las causas de falla cardiaca de pacientes tratados con levosimendan.
- 2.- Describir los cambios hemodinámicos posterior a la administración de levosimendan.
- 3.- Describir los efectos adversos durante la administración del levosimendan
- 4.- Analizar mediante un método estadístico las variables para determinar si existe mejoría con la administración del medicamento en todos los pacientes .

## **VII. METODOLOGIA:**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Cohorte retrospectiva de Julio del 2005 a Agosto del 2006. Se realizará el análisis estadístico con frecuencias, medidas no paramétricas, wilcoxon, y friedman, la revisión bibliográfica se hizo por internet a través de ovid, edconsult, pubmed, medline.

### **2. FUENTES PARA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA**

Se revisaron los expedientes de pacientes que recibieron levosimendan.

### **3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Hojas de recolección de datos, y revisión del expediente clínico.

### **4. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION DE PACIENTES**

#### **Inclusión:**

Todos los pacientes que recibieron levosimendan de 0 mes a 18 años de edad, ingresados en el Hospital Infantil de México que presentaron insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento convencional que cumplieran con los siguientes requisitos:

- Pacientes con expediente clínico completo
- Paciente que hayan tenido medición de Fracción de eyección antes y después de la administración del levosimednan

#### **Exclusión:**

- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Pacientes a los que no se realizó ecocardiograma.

## 5. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

### VARIABLES:

- **Edad:**
  - **Conceptual:** Numero de meses cuando sea menor de 1 año y años con los meses cumplidos.
  - **Operacional:** Se revisará el expediente clínico para determinar la edad actual de acuerdo a su internamiento.
- **Sexo:**
  - **Conceptual:** Distinción de acuerdo a las características fenotípicas, en masculino y femenino.
  - **Operacional:** Mediante la revisión del expediente clínico se determinara el género.
- **Diagnostico:**
  - **Conceptual:** Es la definición de acuerdo al comportamiento fisiopatológico y etiológico de la insuficiencia cardiaca, determinandose por choque séptico, insuficiencia cardiaca en cardiopatía terminal y en postoperatorio de cirugía de corazón.
  - **Operacional:** Mediante revisión de la información en el expediente clínico se determinará el grupo al que pertenece.
- **Estado Nutricional:**
  - **Conceptual:** Evaluación clínica de peso y talla para determinar el grado de nutrición de acuerdo a las tablas de Federico Gómez.
  - **Operacional:** Mediante la revisión del expediente clínico se determinara de acuerdo al último ingreso su peso y talla.
- **Numero de días de la administración del medicamento:**
  - **Conceptual:** Días de administración del medicamento y dosis a infusión.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara cuantos días se administró el medicamento.
- **Impregnación:**
  - **Conceptual:** Se administrará una dosis de impregnación a todos los pacientes a 12mcg/kgdo.
  - **Operacional:** Mediante la revisión de expedientes se revisará que pacientes recibieron impregnación con levosimendan.
- **Estancia hospitalaria:**
  - **Conceptual:** Número de días que permaneció hospitalizado en la terapia intensiva.
  - **Operacional:** Mediante la revisión del expediente clínico se revisaran el numero de días que el paciente permaneció su estancia en la terapia intensiva.
- **Intubación orotraqueal:**
  - **Conceptual:** Pacientes que requirieron intubación orotraqueal.
  - **Operacional:** Mediante la revisión del expediente clínico se confirmaran que pacientes estuvieron intubados durante la administración del medicamento.
- **Días de intubación:**
  - **Conceptual:** Número de días que el paciente permaneció intubado
  - **Operacional:** Mediante la revisión del expediente clínico se determinará el número de días que el paciente estuvo intubado

- **Infección documentada:**
  - **Conceptual:** Infección documentada en el paciente durante su estancia hospitalaria confirmada por diagnóstico clínico y/ó cultivo.
  - **Operacional:**
- **Diagnostico de egreso:**
  - **Conceptual:** El paciente egreso por mejoría o por defunción.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se determinara si el paciente egreso por mejoría ó defunción.
- **Índice de mortalidad Pediátrica PIM 2:**
  - **Conceptual:** Se determinará el PIM 2 a todos los pacientes que recibieron el medicamento.
  - **Operacional :** Ya determinado en la base de datos de la unidad de terapia intensiva al ingreso de cada paciente.
- **Frecuencia cardiaca:**
  - **Conceptual:** Número de latidos por minuto.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara la FC basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Presión arterial Sistólica:**
  - **Conceptual:** Medición de la presión sistólica invasiva mediante un catéter intrarterial.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisará la PAS basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Presión arterial diastólica:**
  - **Conceptual:** Medición de la presión diastólica invasiva mediante un catéter intrarterial.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara la PAD basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Presión arterial media:**
  - **Conceptual:** Medición de la presión arterial media mediante un catéter intrarterial.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara la PAM basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Presión venosa central**
  - **Conceptual:** Medición de la PVC mediante un catéter venoso central y un pevecimetro y/ó monitor.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara la PVC basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Lactato:**
  - **Conceptual:** Medición del nivel de lactato intrarterial en mMol.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara el lactato arterial basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Saturación venosa central:**
  - **Conceptual:** Medición de la saturación venosa central a través de un catéter venoso central.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisara la SVC basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.

- **Diferencia arteriovenosa de oxígeno:**
  - **Conceptual:** Medición de la diferencia arteriovenosa de oxígeno mediante la siguiente fórmula:  $DavO_2 = CaO_2 - CvO_2$
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisará la  $DavO_2$  basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
  -
- **Índice de extracción de oxígeno:**
  - **Conceptual:** Medición del índice de extracción de oxígeno a través de la siguiente fórmula:  $IEO_2 = DavO_2 / CaO_2$
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisará la  $IEO_2$  basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
  -
- **Presión media de la vía aérea:**
  - **Conceptual:** Medición de la presión de la vía aérea
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisará la  $Pmva$  basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
  -
- **Índice de Kirby:**
  - **Conceptual:** Medición del índice de Kirby a través de la siguiente fórmula:  $Kirby = (PaO_2 / FiO_2) \times 100$
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se revisará la Kirby basal, a la hora, 6, 24, 48 y las 72 hrs.
- **Medición ecocardiográfica de la fracción de eyección , acortamiento y pulmonar**
  - **Conceptual:** Medición ecocardiográfica de la contractilidad del corazón expresado en fracción de eyección, acortamiento y pulmonar.
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico se determinará las mediciones ecocardiográficas antes y después de la administración del medicamento.
- **Insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento convencional:**
  - **Conceptual:** Estado patológico de insuficiencia cardiaca que no responde a tratamiento convencional, y que requiere 2 o más aminas y/o milrinona
  - **Operacional:** Mediante revisión del expediente clínico, se determinará si el paciente cursaba con insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento convencional de acuerdo a criterios clínicos, y por ecocardiografía (FE baja).

## VIII. ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizará frecuencias para variables como sexo, edad, peso, días de intubación, estancia y PIM 2 . El resto del análisis se hará con pruebas no paramétricas no dependientes, para una variable con 2 mediciones se realizará la prueba de Wilcoxon y para variables con más de 2 mediciones se aplicará la prueba de Friedman y bonferroni (medidas repetidas).

## IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se realizó revisión bibliográfica inicialmente, se elaboró el protocolo en Octubre del 2005, se inició la recolección de datos de aquellos pacientes a los que se administró levosimendan.

El primero de septiembre se presentó la tesis.

## X. RESULTADOS:

De los 16 pacientes incluidos 11 fueron del sexo masculino y 5 del sexo femenino (*gráfica 1*). Las edades oscilaron de 1 mes hasta 17 años con una mediana [Mdn(Min-Max.)] de 5.7 años (1 mes-17 años) (Ver tabla No. 1). El peso de los pacientes fue de 2.9 a 68 kg. con una mediana de 14 Kg. (2.9-68kg.) De estos pacientes 3 eran previamente sanos con diagnóstico de choque séptico, 6 correspondieron a PO de cirugía cardíaca (corrección total) y 7 con miocardiopatía dilatada en fase terminal. (*gráfica 18*) De las 21 dosis administradas 13 de ellas fueron con dosis de impregnación y 8 no (*gráfica 3*). De los pacientes cardiopatas, 3 de ellos presentaban trastornos del ritmo en forma crónica y tenían como tratamiento de base vasodilatadores, betabloqueadores y antiarrítmicos (amiodarona, propanolol, propafenona). De las 21 dosis administradas de levosimendan una se realizó en hospitalización y el resto en terapia intensiva. Sólo 18 dosis fueron administradas durante 72 hrs., una en 48 hrs., otra en 24 y 7 hrs., la interrupción de estas 2 últimas fue por defunción. Tres pacientes presentaron hipotensión durante la administración del bolo de levosimendan como complicación inmediata, razón por la cual se suspendió transitoriamente (promedio 20 minutos) y 2 requirieron incremento de vasopresor en forma transitoria, de estos pacientes 2 de ellos tenían diagnóstico de choque séptico y otro de cardiomiopatía dilatada. No se presentaron arritmias durante la administración del bolo y la infusión. Todos los pacientes tuvieron apoyo inotrópico con 2 o más aminas y/o milrinona a dosis altas. Se observó significancia en la reducción de las dosis y el número de aminas (*gráfica 12*) y apoyo inotrópico a las 72 hrs. ( $p < 0.0001$ ), con un número de aminas basal promedio de  $3 \pm 0.98$  y con una media a las 72 hrs. de  $1 \pm 0.61$ . De las 21 dosis administradas se logró realizar en todos ecocardiografía, observándose altamente significativa para la FE y FA (*gráfica 14,15*) en relación con la basal y el control postadministración, incluso en los que fallecieron, con una media basal de la FE de  $50\% \pm 9\%$  y el control postadministración de  $60\% \pm 10\%$ . La diferencia (-10%) entre estos 2 porcentajes fue altamente significativa con una  $p < 0.0001$  y un IC al 95% de -13.6 a -9.3. La fracción de acortamiento tuvo una  $p < 0.0001$  y un IC al 95% de -8.2 a -

5.9, con una media basal  $23\% \pm 6\%$  y una media de  $30\% \pm 5\%$  postadministración. La presión arterial pulmonar disminuyó (*grafica 22*) con una media basal de  $59 \pm 9$  con una media a las 72 hrs. de  $36 \pm 5$  mmHg. con una diferencia de 23 con una  $p < 0.0001$ . La saturación venosa de oxígeno presentó significancia (*grafica 11*) con una  $p < 0.0001$  a las 72 hrs., con una media basal de  $48\% \pm 18.7$  y una media a las 72 hrs. de  $62\% \pm 16\%$ . La  $DavO_2$  reportó una  $p < 0.0001$  (*grafico 13*), con una media basal de  $6.8 \pm 3$  y una media a las 72 hrs. de  $3.9 \pm 1$ . El  $IEO_2$  fue significativo (*grafica 16*) con una  $p < 0.0001$ , con una media basal de  $49.1 \pm 19.8$  y una media a las 72 hrs. de  $29.8 \pm 9.8$ . La frecuencia cardiaca presentó una discreta disminución (*grafica 6*) pero el análisis no muestra significancia ( $p < 0.226$ ), con una media basal de  $149 \pm 32$  y una media a las 72 horas de  $127 \pm 23$ . La PAS aumentó significativamente (*grafica 7*) a las 72 horas con una  $p < 0.0001$ , teniendo una media basal de  $75 \text{ mmHg} \pm 14.2$  y una media a las 72 hrs. de  $91 \text{ mmHg} \pm 5.8$ . La PAD aumentó significativamente (*grafica 8*) a las 48 hrs. con una mayor significancia a las 72 hrs. dando una  $p < 0.0001$ , teniendo una basal media de  $44 \pm 10.1$  y una media a las 72 hrs. de  $56 \text{ mmHg} \pm 9.3$ . La PAM aumento significativamente (*Grafica 9*) a las 72 hrs. con una  $p < 0.0001$ , media basal de  $55 \text{ mmHg} \pm 10.8$  y una media a las 72 hrs. de  $66 \text{ mmHg} \pm 7.6$ . La PVC no fue significativa (*Grafica 10*) con una  $p < 0.151$  a las 72 horas, una basal media de  $10.5 \text{ mmHg} \pm 4.7$  con una media a las 72 hora de  $8 \text{ mmHg} \pm 3.3$ . Hubo cambios significativos en la evolución del lactato (*grafica 20*) con una basal media de  $1.7 \text{ mMol} \pm 0.83$  y una media a las 72 hrs. de  $0.98 \text{ mMol} \pm 0.48$  con una  $p < 0.0001$ , el uresis horaria (*Grafica 19*) no tuvo SE con una  $p < 0.197$ . El kirby tuvo una significancia a las 72 hrs. con una  $p < 0.0001$ , una media basal  $117 \pm 56$  y media a las 72 hrs. de  $179 \pm 45.1$ . La mediana del número de días de intubación fue de 10(1-170) días, y la mediana en días de estancia hospitalaria fue de 21(1-180) días. Se comparó el índice de Kirby en pacientes con infección documentada y no infectados (*Grafica 21*), con una diferencia significativa en ambos grupos, reportando una  $p < 0.011$ . Nueve niños fueron egresados de la UTIP sin apoyo aminérgico y 1 que estaba hospitalizado fue dado de alta, 1 niño fue transplantado de corazón. (Ver cuadro 1 ).

A continuación se muestra el análisis de las variables:

Tabla 1. Resultados del análisis de varianza de medidas repetidas durante la administración de levosimendan antes, a la hora, 6, 24, 48 y 72 hrs.

Variable	SIG.
Frecuencia cardiaca	0.226
Presión sistólica	0.0001
Presión diastolita	0.0001
Presión media	0.0001
Presión venosa central	0.151
Uresis horaria	0.197
Lactato	0.0001
SV02	0.0001

Disminución del uso de aminos	0.0001
Fracción de eyección	0.0001
Fracción de acortamiento	0.0001
Presión arterial pulmonar	0.0001

\*Análisis con medidas no paramétricas con prueba de Friedman.

Cuadro 1. Lista de pacientes que recibieron levosimendan:

Paciente	Diagnóstico	Edad años	No. de dosis	Egresado UTI	Evolución Extra UTI	Días de estancia UTI	Causa de muerte	PIM 2
1	AE TSV	10 <sup>9</sup> m	1	Alta	vivo	3		
2	MD	6	1	Alta	Vivo transplantado	17		
3	TF	2 <sup>7</sup> m	1	Alta	vivo	70		
4	CD	7 <sup>9</sup> m	3	Alta	vivo	36		
5	OIAO, CIV	1 <sup>3</sup> m	1	Alta	vivo	180		
6	N, CH	1 <sup>7</sup> m	1	Alta	vivo	31		
7	TF, IT	12	3	Alta	fallecido	21	Falla cardíaca terminal	Riesgo muy alto
8	MD, TSV	1	1	Alta	vivo	13		
9	SD, CAV	5 <sup>1</sup> m	1	Alta	vivo	6		
10	MD	2	2	Muerte	fallecido	22	Arritmia FV	Riesgo alto
11	HAP, CIVM	1 <sup>2</sup> m	1	Vivo	vivo	21		
12	QE, CS, HP	1	1	Muerte	fallecida	23	Hemorragia pulmonar, CS	
13	CATVP	1	1	Muerte	fallecida	1	Choque cardiogenico	Riesgo muy alto
14	OTC, DP	15	1	alta	vivo	37		
15	SVHD, OPVP, OCB, BAVC	11	1	muerte	fallecido	7	Falla cardíaca terminal	Riesgo muy alto
16	CS, HP	17	1	muerte	fallecido	3	HP, CC	Riesgo bajo

AE; anomalía de Ebstein, TSP; taquicardia supraventricular, CD; Miocardiopatía dilatada

TF; tetralogía de Fallot, OIAO; operada de interrupción de arco aórtico, y cierre de CIV  
N; Neumonía, CS; choque séptico, IT; insuficiencia tricuspídea, SD Síndrome de Down,  
CAV; canal aurículo ventricular, HAP Hipertensión arterial pulmonar, CIVM;  
comunicación interventricular múltiples, QE; Quemadura de esófago, HP; hemorragia  
pulmonar, CATVP; conexión total de venas pulmonares, OTC: Operado de trasplante  
de corazón, DP: derrame pericardio, SVHD; síndrome de ventrículo hipoplásico  
derecho

OPVP; operado de plástia de la válvula pulmonar, OCB; operado de corrección  
biventricular, BAVC: bloqueo aurículo ventricular completo, CC: choque cardiogénico.

### ***Discusión:***

En el paciente pediátrico críticamente enfermo existen eventos de diferente etiología que nos puede llevar a una disfunción cardíaca grave donde ya no es posible mantener un gasto cardíaco adecuado que satisfaga las demandas de oxígeno o este se logra mantener a expensas de dosis altas de aminas y otros inotrópicos, incrementando los riesgos de fracaso a terapias convencionales por diferentes mecanismos descritos tanto en pacientes agudos como crónicos

(55,56) . De la nueva generación de inotrópicos que son los sensibilizantes del calcio es el levosimendan el que cuenta con gran número de estudios clínicos incluyendo ensayos clínicos aleatorizados. De las ventajas de este medicamento sobre aminas e inhibidores de la fosfodiesterasa es que actúa directamente sobre la troponina C, ocasiona vasodilatación coronaria, disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y no se ha relacionado a su administración eventos adversos graves ni arritmias (12). Si bien existen grandes estudios clínicos de este medicamento en adultos, donde se ha demostrado reducción de la mortalidad y el impacto hemodinámico, en pediatría aún es muy limitado su uso y la literatura se reduce a la farmacocinética en niños y reportes de casos (14,15, 89). Nuestra serie se limita sólo a aportar los cambios hemodinámicos que presentaron 16 pacientes con 21 dosis administradas de levosimendan en forma consecutiva. En todos los pacientes fue considerada “dosis de rescate” y la etiología de la disfunción cardíaca se dividió en 3 grandes grupos: originada por choque séptico, PO de cardiopatía congénita y cardiomiopatía dilatada. Se determinó que estaban en insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento convencional cuando requerían más de 2 aminas y/o inotrópicos más FE por debajo de lo normal para la edad. Nuestra experiencia con Levosimendan en nuestro estudio fue favorable durante la administración del medicamento. En nuestros pacientes no hubo eventualidades importantes, no presentaron arritmias, lo que correlaciona con la literatura, Lilleberg y col. realizaron un estudio en población adulta con insuficiencia cardíaca congestiva donde la administración del levosimendan no observaron efectos arritmogénicos(31,14,15), en los pacientes pediátricos tampoco se han reportado trastornos del ritmo durante la administración(14,115). De nuestra serie, 3 pacientes presentaron hipotensión durante el bolo de impregnación, requiriendo incremento del

vasopresor en forma transitoria, por este motivo a los pacientes que cursaron con hipotensión severa previo a la administración del medicamento no se les impregno, tolerandolo en forma aceptable el resto de los pacientes. Los estudios en población pediátrica no reportaron eventos de hipotensión con el bolo de impregnación, sin embargo tampoco reportan que se hayan iniciado el medicamento en pacientes hipotensos, a diferencia de nuestra serie (114). Moiseyev y col. reportaron eventos de hipotensión con la dosis mas alta del bolo a 24 mcg/kg y con una infusión de 0.4mcg/kg/min. (117). La monitorización estricta invasiva y no invasiva (ecocardiografía) fueron representativas en nuestro estudio, ya que en todos los pacientes presentaron una mejoría significativa tanto en las variables hemodinámicas como en la medición de la función contráctil del corazón medida por ecocardiografía, Namachivayam reportó una mejoría en la fracción de eyección y fracción de acortamiento en niños con insuficiencia cardiaca aguda (115). En nuestros pacientes una de las variables que mayor significancia clínica tuvo fue el incremento de la fracción de eyección, FA y reducción en la presión pulmonar, Slawsky y col. reportaron que el levosimendan disminuyo la presión media en cuña capilar pulmonar en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca aguda (27), un estudio aleatorio multicentrico llamado LIDO en población adulta reportó que la administración del levosimendan fue asociada con incremento en el gasto cardiaco, y una disminución pronunciada en la presión en cuña capilar pulmonar. (23). Otros índices hemodinámicos que nos evalúan en forma indirecta el GC, consumo y disponibilidad de oxígeno son los siguientes:  $DaVO_2$ ,  $IEO_2$ ,  $SVC\ deO_2$ . En todas estas mediciones hubo una mejoría significativa a partir de la primera hora, llamando la atención una caída de la saturación venosa a las 6 horas, con un incremento nuevamente a las 24 hrs, sosteniendose en rangos normales a las 72 hrs. Se analizaron por separado pacientes con y sin infección documentada y observamos que la caída de la saturación fue más evidente en los pacientes infectados, no se puede descartar tampoco que esto se trate de la variabilidad de los niveles séricos del medicamento a las 6 hrs. La mayoría de los estudios reportan un incremento transitorio de la Fc después de la impregnación del medicamento (13,11), lo que en nuestro estudio no tuvo significancia, tendiendo esta a reducir sin tener impacto estadístico. La PAS, PAD y la PAM aumentaron considerablemente lo que permitio el descenso de aminas a partir de las primeras horas y fue evidente a las 72 hrs la suspensión del resto de los inotrópicos en varios pacientes y en otros el apoyo con sólo un medicamento. En la PVC se observaron cambios hacia la disminución de esta sin ser significativo, Namachivayan y col. (15) reportaron el mismo efecto en pacientes pediátricos, solo que ellos observaron solo una mejoría significativa en pacientes con falla cardiaca aguda y en los pacientes con falla cardiaca terminal no tuvieron el mismo efecto ya que no mejoraron todos, Egan JR y col. en un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos que administraron levosimendan durante la cirugía en bomba extracorpórea, de mostrarón disminución de los niveles de lactato y en pacientes que se demostró bajo gasto cardiaco, disminuyo la frecuencia cardiaca e incremento la presión media, disminuyendo el soporte inotrópico convencional(118), en nuestro estudio el lactato no fue un parámetro que mostrará cambios significativos. La infusión que utilizamos fue de 0.05-0.1mcg/kg/min, con impregnación a 12mcg/kg, la infusión permanecio 72 hrs, siendo más corta en 2 pacientes que fallecieron en menos de 24 hrs. La literatura en adultos recomienda una impregnación de 6 a 24 mcgkgmin. con una infusión de 0.05 a 0.2mcg/kg/min. durante 24 hrs.(1) y se ha llegado a utilizar hasta 0.4mcg/kg/min., se ha demostrado que la eficacia de bajas dosis de levosimendan es equivalente a los de dosis altas sin taquicardia o incremento en los agentes vasopresores(95), y se ha administrado hasta 7 dias continuamente sin referir efectos

adversos(106), en la población pediátrica la dosis de impregación recomendada es de 12 mcg/kg. La dosis de infusión es de 0.05 a 0.2mcg/kg/min. durante 24 a 48 hrs.(14, 15). Nosotros administramos la infusión durante 3 días de 0.05mcg/kg/min hasta 0.1mcg/kg/min sin presentar efectos adversos clínicos relacionados al medicamento. Muchos de nuestros pacientes presentaban disfunción ventricular con hipokinesia de la pared ventricular, posterior a la administración del levosimendan hubo mejoría, este efecto Lilleberg lo demostró en pacientes adultos reduciendo el número de segmentos hipokineticos posterior a la administración del levosimendan. (104) Podemos concluir que en nuestro estudio la mejoría de las variables hemodinámicas fue evidente, mejorando el patrón de hipodinamia que se encontraban la mayoría de los pacientes a un patrón de normo ó hiperdinamia. El levosimendan ha sido utilizado en población adulta con insuficiencia cardiaca descompensada con bajo gasto cardiaco, con buenos resultados. En pacientes pediátricos se ha utilizado con mayor frecuencia en PO de cirugía cardiaca, cardiomiopatía dilatada en fase terminal (pacientes en espera de un trasplante cardiaco) y los resultados han sido alentadores. De nuestros 16 pacientes, 10 sobrevivieron a su egreso de terapia intensiva y lograron egresarse a su domicilio. De los que tenían cardiomiopatía dilatada en fase terminal uno ya fue trasplantado con éxito, 2 meses después de la aplicación del medicamento. De nuestra serie 3 pacientes correspondían a choque séptico, de los cuales fallecieron 2. No hay aún en la literatura ensayos clínicos controlados del uso de este medicamento en choque séptico, pero si hay reporte de la utilización de este en daño pulmonar agudo de diferentes orígenes (120). De los 6 pacientes que fallecieron en nuestra serie en 2 el origen de la disfunción cardiaca fue por choque séptico. Estos 2 pacientes presentaban ya falla orgánica múltiple de acuerdo a la definición del último consenso en sepsis (119) . Falleciendo uno de ellos en las primeras 7 horas postadministración de levosimendan y el segundo 18 días después de la administración del medicamento, en un segundo evento de choque sin lograr ser retirado de la ventilación mecánica del primer evento, este paciente tenía mediastinitis química secundaria a la ingestión de una pila alcalina que fue extraída 36 hrs después de la ingestión.Oldner y col. en un estudio experimental de choque séptico reportaron que un componente potencial para la depresión miocárdica es la desensibilización del calcio y que las propiedades vasodilatadores de este nuevo fármaco era bien tolerada en modelos animales de pacientes con choque septico hipodinamico, contribuyendo a mejorar después de la administración de levosimendan la perfusión regional del intestino así como la perfusión sistémica reduciendo la postcarga biventricular, con incremento del GC y reducción de la presión arterial pulmonar, no se reportan efectos adversos.(120) En un estudio prospectivo, aleatorio placebo controlado de 35 pacientes adultos con SDRA, Morelli y col. administraron levosimendan, demostrando mejoría en el GC, disminución de la PAP y resistencias vasculares pulmonares(120). De nuestra serie el tercer paciente que fallecio correspondio a un paciente PO de drenaje venoso anomalo infracardiaco con HTAP y cavidades izquierdas pequeñas, sobreviviendo sólo 24 hrs después de la administración del medicamento sin resolverse el choque cardiogenico. Los otros 3 pacientes que fallecieron correspondieron a pacientes con cardiomiopatía dilatada en fase final, 2 de ellos con arritmias de difícil control, falleciendo uno por salida accidental del marcapaso, 7 días después de la administración de levosimendan y ya sin ventilación mecánica. El otro paciente presento fibrilación ventricular 24 hrs después de la suspensión del inotrópico, ya estaba sin ventilación mecánica invasiva y en espera de egresarse a hospitalización. El tercer paciente era un masculino de 12 años de edad con una hospitalización prolongada ,PO de Tetralogía de Fallot, corrección total, con una disfunción biventricular grave que evolucionó a cardiomiopatía dilatada, se administró

el levosimendan en 3 ocasiones con una diferencia de 5-6 semanas y fallece 2 meses después de la última aplicación. A los 16 pacientes se les calculó a su ingreso el índice de mortalidad pediátrica (PIM 2). De estos 1 paciente correspondió a muy bajo riesgo, 6 a riesgo bajo, 5 a riesgo moderado, 2 a riesgo alto y 4 a riesgo muy alto (*Grafica 23*). La mortalidad de los pacientes que ingresaron a la Terapia intensiva medida por el PIM 2 a su ingreso fue de un 27%, a 7 días de la administración del levosimendan la mortalidad de nuestros pacientes fue del 12.5%, a 14 días fue del 18.7%. Es importante señalar que cuando se administró el levosimendan a nuestros pacientes fue como una última opción por el estado de gravedad y observamos una disminución de la mortalidad con la administración del levosimendan comparado con la mortalidad predicha por el PIM 2. Por el tipo de estudio no podemos concluir que este nuevo medicamento haya influido en la evolución de los pacientes, pero es evidente la mejoría clínica de las variables hemodinámicas, por lo que nuestro propósito es realizar un estudio prospectivo controlado y poder concluir si el levosimendan disminuye la mortalidad en nuestros pacientes pediátricos..

Nuestro estudio tuvo ciertas limitaciones, ya que fue retrospectivo, la muestra de pacientes es pequeña y heterogénea, sin embargo es de hacer notar que en todos los pacientes incluso en los que fallecieron se tuvo una mejoría significativa del GC (medido en forma objetiva), por lo que es importante desarrollar protocolos clínicos aleatorizados quizás en muestras más homogéneas para medir el impacto en la mortalidad. Nuestro estudio es retrospectivo y carece de la medición de los niveles séricos de levosimendan y de sus metabolitos activos del levosimednan OR-1896 y OR-1955, lo que es de gran importancia sobre todo para pacientes crónicos que están en espera de ser trasplantados.

## **CONCLUSIONES:**

1. En nuestro estudio el levosimendan mejoro en forma significativa el gasto cardiaco en todos los pacientes, incluyendo los que fallecieron.
2. Se logro la reducci3n de aminas e inotropicos a partir de las primeras 24 horas, logrando quedar con un solo inotropico a las 72 horas.
3. Se requieren mayores estudios de la farmacocin3tica de este medicamento en pacientes pedi3tricos, para determinar evoluci3n y niveles de los metabolitos activos.
4. Se requieren ensayos cl3nicos controlados y prospectivos para evaluar el impacto a la sobrevida de los pacientes en insuficiencia cardiaca refractaria a tratamiento convencional.

## XI. BIBLIOGRAFIA

1. Tsutsui H. Positive inotropic effect of calcium sensitizers on normal and failing cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37:16-24
2. Takahashi R. Inotropic effect of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol*.2000;400:103-112
3. Haikala H. The role of cAMP and cGMP-dependent protein kinase in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovascular Res*.1997;34: 536-546.
4. Jamali IN. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg*. 1997;85:25-29
5. Ukkonen H. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-531.
6. American Heart Association 2000 Heart and Stroke Statistical Updates A.H.A Dallas 1999.
7. Jaagosid P, Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: *Arch Inter Med* 1998.(158):1081-1089
8. Ooi H, Colucci WS, Pharmacological treatment of heart failure. Goolman Gilman Mc Graw Hill, 10 th edition, 2001,pp901-932.
9. Hasenfuss G, Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98(20): 2141-2147.
10. Bowman P, Haikala H, Levosimendan , a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J pharmacol Exp Ther* 1998;288(1):316-325
11. Slawski MT, Acute hemodynamics and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure *Circulation* 2000;102:2218-2221
12. Nieminen , Hemodynamic and Neurohumoral effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102:2222-2227
13. Follath F, Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output HF. (LIDO): *Lancet* 2002;360:196-202
  
14. Maila Turanlahti, Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery *MD, Pediatr Crit Care Med* 2004 Vol. 5, No. 5
  
15. Poongundran Namachivayam Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction\* *Pediatr Crit Care Med* 2006 Vol. 7, No. 5
16. Katz AM Organ physiology: The failing heart as a weakened pump. In katz A(ed): *Heart failure pathophysiology, Molecular Biology and clinical management*. Lippincott Williams and wilkins 2000, pp 35-69.
17. Lenfant C: Report of task force on research in heart failure. *Circulation* 1994; 90:1118-1123.
18. American Heart association : *Heart disease and stroke statistic 2004 update*. Dallas, American heart association 2003.
19. Massie BM Evolving trends in the epidemiology factors of heart failure. *American Heart journal* 1997; 133:703-712.
20. Pollack MM, Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit care Med* 1984;12:554-559
21. Hoban LD Paschal JA, Awake porcine model of intraperitoneal sepsis and altered oxygen utilization. *Circ Shock* 1991;34:252-262

22. Burrows FA, Myocardial performance after repair of congenital cardiac defects in infants and children: Response to volumen loading. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96: 548-556.
24. Scherhorn ML, Sialyl Lewis oligosaccacharide preserves cardiopulmonary and endothelial function after hypothermic circulatory arrest in lambs. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2000; 120:230-237
25. Shermom ML, Nelson DP. Sialyl Lewis oligosaccacharide preserves cardiopulmonary and endothelial function during cardioplegia ischemia. *Ann Thorac Surg* 2000;70:890-894
27. Sellke Beta-adrenergic regulation of cerebral microcirculation after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1997; 96:II-304-II-310.
28. Stamler A, Eang SY, Cardiopulmonary bypass alters vasomotor regulation of skeletal muscle microcirculation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:460-465.
29. Wessel DL, Adatia I, Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:2128-2138.
30. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, et al: Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: Incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac surg* 2002;74:1607-1611.
31. Hoffman TM, Wernovsky G, The incidence of arrhythmias in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatric cardiol* 2002;23:598-604.
32. Rhodes LA, Wernovsky G, Arrhythmias and cardiac conduction after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:303-310.
33. Lowes BD, Simon MA, Inotropes in the beta-blocker era. *Clin Cardiol* 2000;23:III-11-III-16.
34. Singh K, Colucci, Adrenergic regulation of myocardial apoptosis *Cardiovasc Res* 2000;45:713-719.
35. Driscoll DJ, Hemodynamic effects of dobutamine in children. *Am J Cardiol* 1979;43:581-585.
36. Chang AC, Milrinone: Systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit care Med* 1995;23:1907-1914.
37. Bailey JM, Miller BE, Lu W, et al: The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1012-1018
38. Latifi S, Pharmacology of inotropic agents in infants and children. *Prog Pediatric Cardiol* 2000;12:57-79.
39. Lindsay CA, Barton P, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998;132:329-334
40. Ramamoorthy C, Anderson GD, Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg* 1998;86: 283-289.
41. Bettendorf M, Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: A double-blind, randomised, placebo control study. *Lancet* 2000; 356:529-534.
42. Slawsky MT, Colucci WS: Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study investigators *Circulation* 2000;102:2222-2227.
43. Nawarskas JJ, A unique approach to the treatment of heart failure. *Heart Dis* 2002;4:265-271.
44. Friedman WF The intrinsic physiologic properties of the development heart. *Prog Cardivasc dis* 1972;15:87-111.

45. Friedman WF: Sympathetic innervation of the developing rabbit heart: Biochemical and histochemical comparison of fetal, neonatal, and adult myocardium. *Circ Res* 1968;23:25-32.
46. Riemenschenider TA, Maturational changes in myocardial contractile state of newborn lambs. *Pediatric Res* 1981;15:349-356.
47. Berman W Jr, Myocardial performance in the newborn lamb. *Am J physiologic* 1979;237:H66-H70
48. Sun LS Characterization of alpha 1-adrenergic chonotropic response in neuropeptide Y-treated cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 1998;349:377-381
49. Tanaka Sustained negative inotropic mediated by alpha-adrenoreceptors in adult mouse myocardia: Development conversion from positive response in the neonate. *Br. Pharmacol* 1995;114: 673-677.
50. Kuznetsov , Beta 2-adrenergic receptors actions in neonatal and adult rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1995;76:40-52.
51. Sun Regulation of myocardial beta-adrenergic receptor function in adult and neonatal rabbits. *Biol Neonate* 1999;76:181-192.
52. Kozlik Myocardial beta-adrenoceptor density and the distribution of beta 1- and beta 2- adrenoreceptor subpopulation in children with congenital heart disease. *Eur J pediatr* 1991;150:388-394
53. Brodde OE, Age-dependent changes in the beta adrenergic-receptor G protein(s) adenylyl cyclase system. *J cardiovasc pharmacol* 1995;26:20-26.
54. Chatterjee K, De marco T: Role of nonglycosidic inotropic agents : Indications, ethics and limitations. *Med Clin North Am* 2003 ; 87 : 391-418.
55. Bristow Reduced beta 1 receptor messenger RNA abundance in the failing human heart. *Circulation* 1993;92:2737-2745.
56. Ungerer M, Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulacion* :87:454-463.
57. Bohm M, Subsensitivity of failing human heart to isoprenaline and milrinone is related to beta-adrenoreceptor downregulation *J cardiovascular pharmacol* 1988; 12:726-732
58. Bohm M, Beta-adrenergic signal transduction in the failing and hypertrophic myocardium. *J Mol Med* 1997;75:842-848.
59. Bristow MR Hershberger RE, Port Beta-12-adrenergic receptor-mediated adenylyate cyclase stimulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Mol Pharmacol* 1989;35:295-303.
60. Straser RH, Adrenergic receptors and sensitization of adenylyl cyclase in acute myocardial ischemia. *Circulation* 1990,82(3 suppl.)II-23-II-29.
61. Ungerer M, Activation of adrenergic-beta receptor kinase during myocardial ischemia *Cir Res* 1996;79:455-460.
62. Dzimir N: Regulation of beta adrenoreceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol Rev* 1999;51:465-501.
63. Lefkowitz Adenylyate cyclase-coupled beta adrenergic-receptors: structure and mechanism of activation and desensitization. *Annu Rev Biochem* 1983;52:159-186.
64. Ross RD, Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1411-1413.
65. Vatner DE, Chronic norepinephrine elicits desensitization by uncoupling the beta-receptor. *J clin Invest* 1989;84:1741-1748.
66. Maisel A, Externalisation of beta-adrenergic receptors promoted by myocardial ischemia. *Science* 1985;230:183-186.

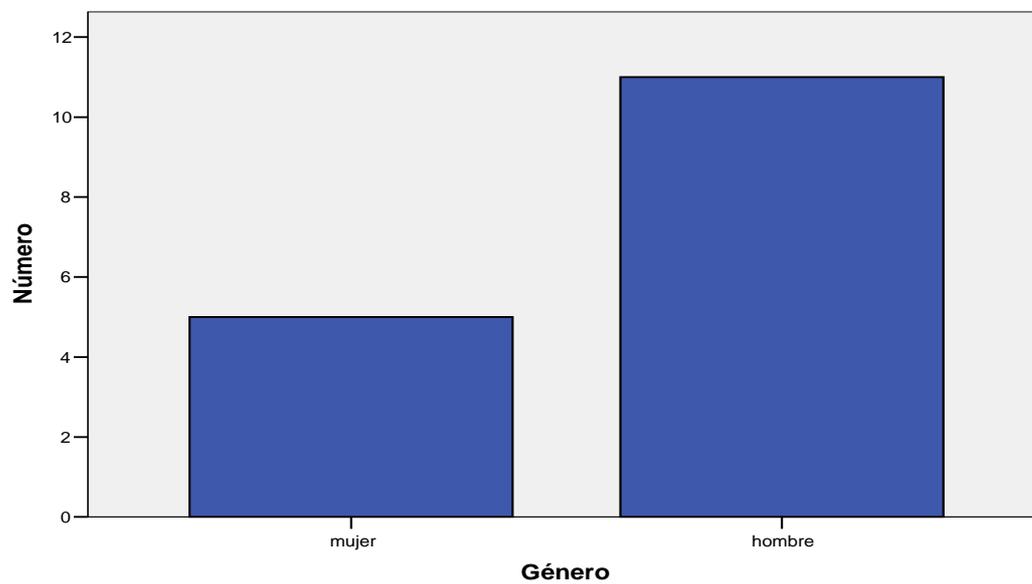
67. Reves J, Neural and adrenomedullary catecholamines release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66:49-55.
68. Gerhardt MA, Acute myocardial beta adrenergic receptor dysfunction after cardiopulmonary bypass in patients with cardiac valve disease. *Circulation* 1998;98(19 suppl) II-275-281).
69. Both JV landolfo KP, Acute depression of myocardial beta-adrenergic receptor signaling during cardiopulmonary bypass
70. Smiley RM, Cardiac surgery causes desensitization of beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes. *Anesth Analg*, 1992;74:212-218.
71. Smiley RM, Down-regulation and densitisation of beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes after cardiac surgery. *Anesth analg* 1993;77:653-661.
72. Wu JR, Reduction the lymphocytes beta-adrenergic receptor density in infants and children with heart failure secondary to congenital heart disease *Am J Cardiol* 1996;77:170-174
73. Circulating noradrenaline and beta-adrenergic receptors in children with congestive heart failure *Act Paediatric* 1996;85:923-927
74. Kozlik-Fedman R, Krammer, Distribution of myocardial beta-adrenoreceptor subtypes and coupling to the adenylate cyclase in children with congenital heart disease. *J Clin Pharmacol* 1993;33:588-595.
75. Sun LS, Perioperative lymphocyte adenylate cyclase function in the pediatric cardiac surgical patient. *Crit Care Med* 1996;24:1654-1659.
76. Dizimiri N, Regulation of sympathetic activity in children with various congenital heart disease. *Pediatric Res.* 1995;38:55-60.
77. Collins S, Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cell are transcriptionally regulated by glucocorticoids *J Bio Chem* 1988; 263:9067-9070.
78. Davies AO, In vitro desensitization of beta-adrenergic receptors in human neutrophils: Attenuation by corticoids *J Clin Invest* 1983;71:565-571.
79. Sugiyama S, Effect of methylprednisolone on recovery of beta-adrenergic desensitization in rats heart. *Drug Res* 1991;41:439-443.
80. Saito T, Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down regulation during circulatory shock: Hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Int Care Med* 1995;21:204-210.
81. Unverferth DV, Tolerance of dobutamine after 72 hrs continuous infusion *Am J Med* 1980;69:262-266.
82. Shore S Nelson DP, Usefulness of corticosteroids therapy in decreasing epinephrine requirements in critically ill infants with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2001;88:591-594.
83. Tse J, Isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: Modification in characteristic of beta-adrenergic receptor-adenylyl cyclase and ventricular contraction. *Endocrinology* 1979;105:246-255.
84. Varley KG, Excitation-contraction coupling in the heart:XII. *Exp Mol Pathol* 1973;19:94-105.
85. Ferrans VJ, Isoproterenol-induced myocardial necrosis: A Histological and electron microscopic study. *Am Heart J* 1964;69:71-90.
86. Ferrans VJ, Histochemical and electron microscopic study of epinephrine-induced myocardial necrosis. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:11-22
87. Caspi J, Heart rate independence of catecholamines-induced myocardial damage in the newborn pig. *Pediat Res* 1994;36(1 pt):49-54.

88. Caspi J, Dose-related effects of magnesium on myocardial function in the neonate. *Hypertension* 1994;23:174-178.
89. Oguz Cozkun. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support : comparison of heart transplantation with ventricular assist devices and elective heart transplantation. *ASAIO Journal* 2005.495-497.
90. Sandell E-P, Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465-471
91. Caspi J, Age-related response to epinephrine-induced myocardial stress: *Circulation* 1991;84(5 suppl):III-394-III-399.
92. Caspi J, Effects of high plasma epinephrine and  $Ca^{2+}$  concentrations on neonatal myocardial function after ischemia *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;105:59-67
- Comportamiento de la FC pre y postadministración del levosimendan
93. Sonntag S, Levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-2182.
94. Lilleberg J, Effect of levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary bypass grafting. *Eur Heart J*. 1998;19:660-668.
95. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
96. Oldner A, Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium –sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit care Med* 2001;29:2185-2193
97. Pagel PS, Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996;119:609-615
99. American Heart Association 2000 Heart and Stroke Statistical Updates A.H.A Dallas 1999.
100. Mc Bride, Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1071-1081
101. Rapundalo ST, Inotropic responses to isoproterenol and phosphodiesterase inhibitors in intact guinea pig hearts: comparison of cyclic AMP levels, *Circ Res*. 1989;64:104-111.
102. Bouman P. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:316-325.
103. Toivonen L, Electrophysiologic effects of calcium sensitizer inotropic levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function.
104. Lilleberg J, The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias *Scand Cardiovasc J*. 2004;38:80-84.
105. Antila S, Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs *Eur J Pharmacol Sci* 1999;9:85-91
106. Kivikko M, Pharmacodynamics and safety of levosimendan, and its metabolites during extended infusion in patients with SHF. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51
107. Kertsen JR, Levosimendan a new inotropic positive drug, decrease infarction myocardial size via activation of  $K^{+}$  ATP channels. *Anesthesiol Analg* 2000;90:5-11.
108. Krassoi I, Pataricza J, Calcium dependent vasorelaxant capacity of levosimendan in porcine and human epicardial coronary artery preparations *Cardiovasc Drug Ther* 2000;14:691-693

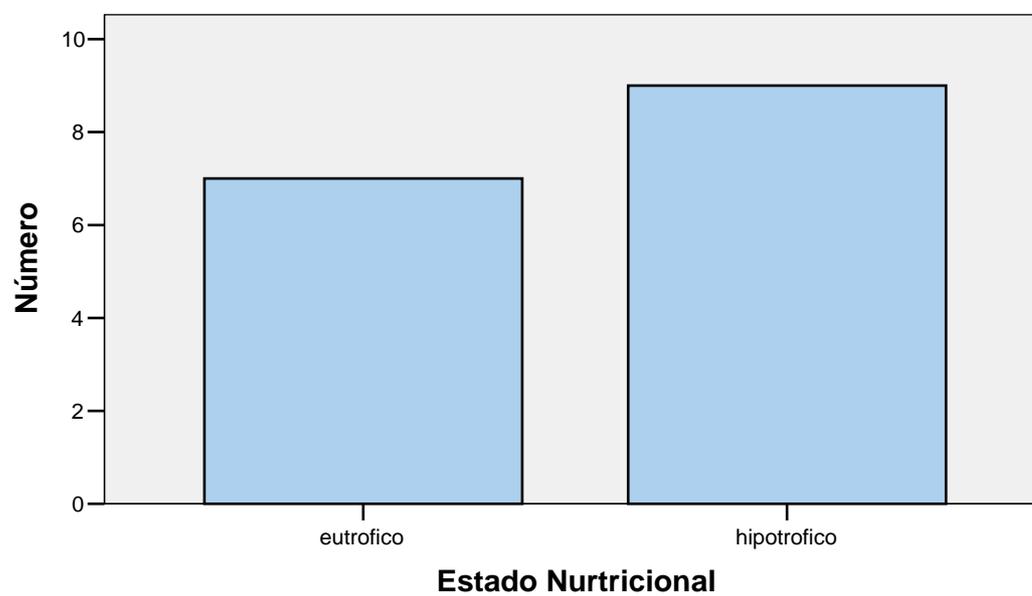
109. Tassani p, Effect of levosimendan on the performance of ischemic myocardium in anaesthetized pigs. *Cardiov Drug Ther* 2002;16:435-441.
110. Lilleberg J, Effect of levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary bypass grafting. *Eur Heart J*. 1998;19:660-668.
111. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
112. Lehmann A, Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization. *Med Sci Monit* 2002;10: MT89-MT93
113. Oldner A, Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium –sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit care Med* 2001;29:2185-2193
114. De Witt BJ, An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of cat. *Anesth Analg* 2002;94:1427-1433
115. Pagel PS, Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996;119:609-615
- 116 American Heart Association 2000 Heart and Stroke Statistical Updates A.H.A Dallas
117. Moiseyev VS. Safety and efficacy of levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23:1422-1432.
118. Egan JR. Levosimendan para bajo gasto cardiaco: experiencia pediatrica. **Journal of Intensive Care Medicine. 21(3):183-7, May-Jun.**
119. Goldstein, MD Internacional pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit care Med* 2005 Vol. 6 No 1.
120. Morelli, MD; Jean-Louis. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study *Crit care Med* 2006 Vol. 34 No. 9

## ANEXOS:

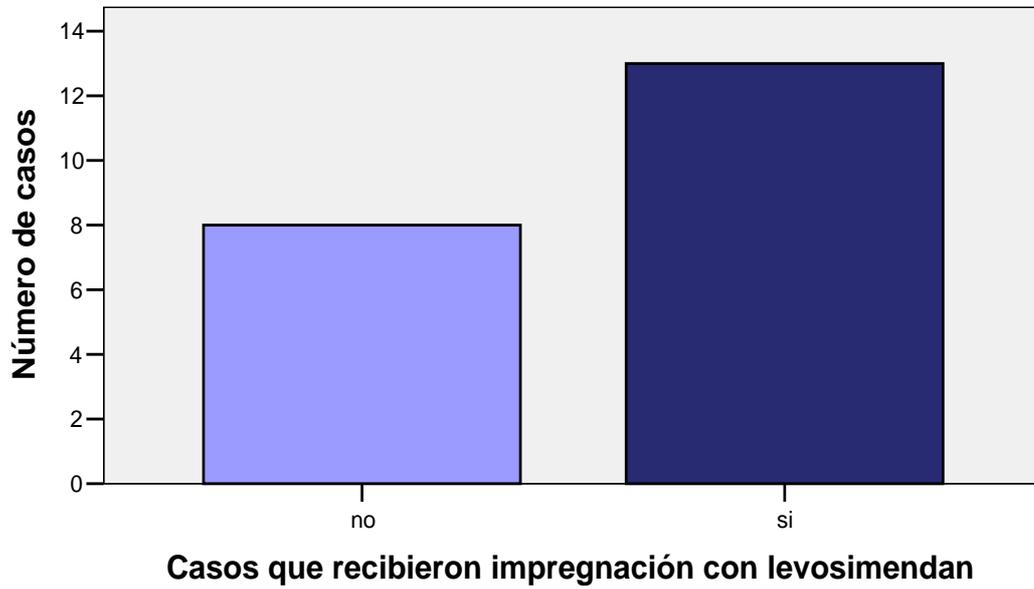
**Grafico 1**



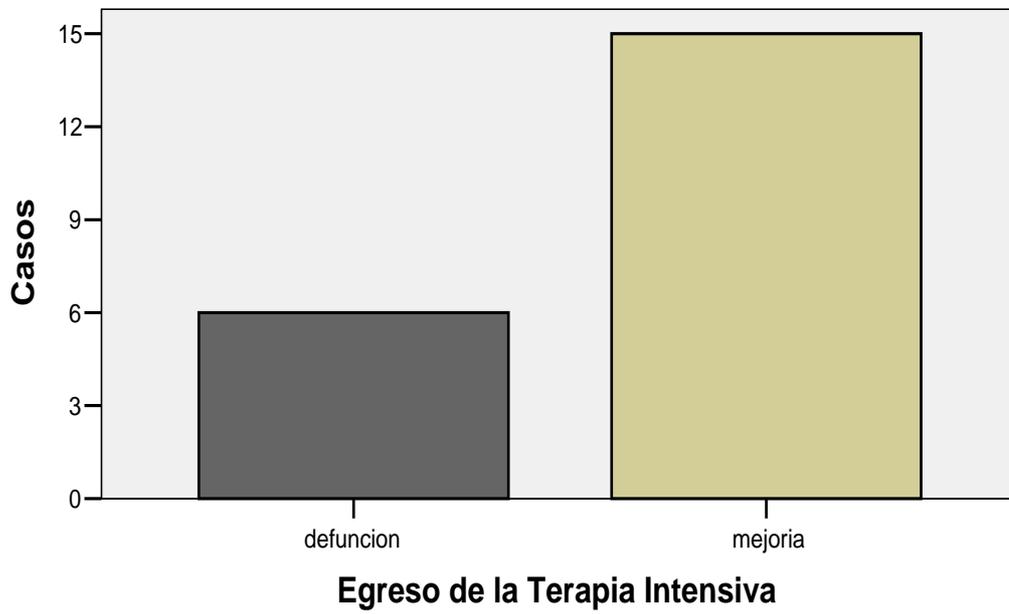
**Grafico 2**



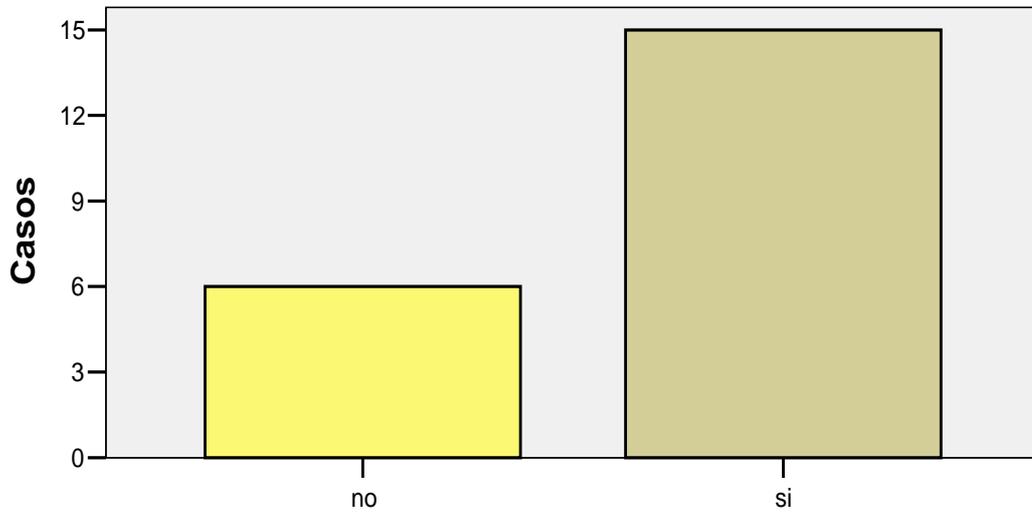
**Grafico 3**



**Grafico 4**

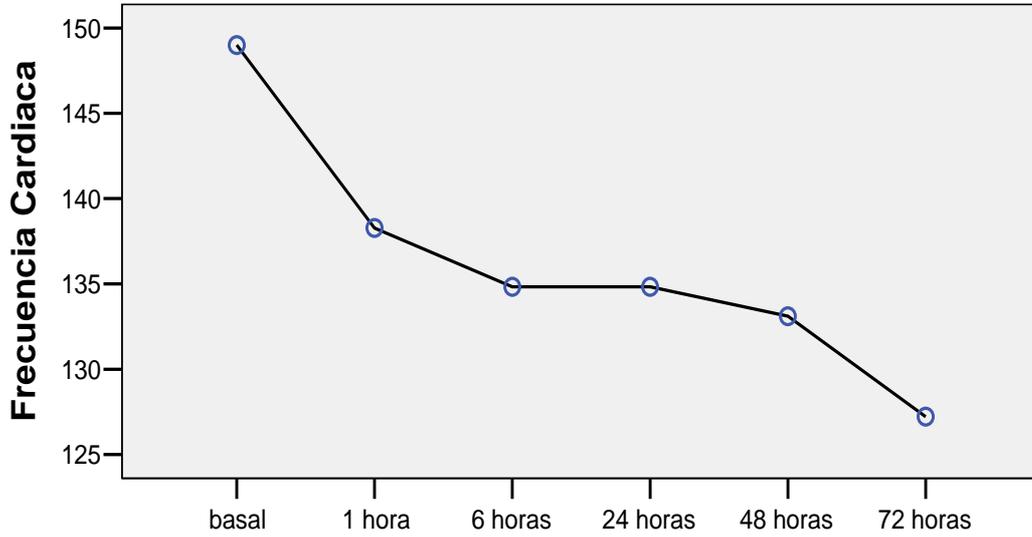


**Grafico 5**



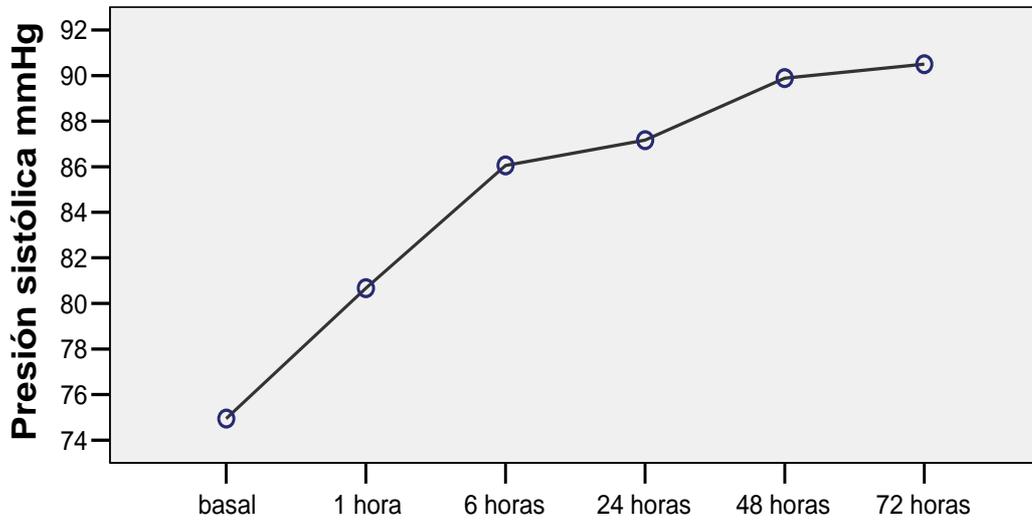
**Pacientes que estaban intubados durante las 21 administraciones de levosimendan**

**Grafico 6**



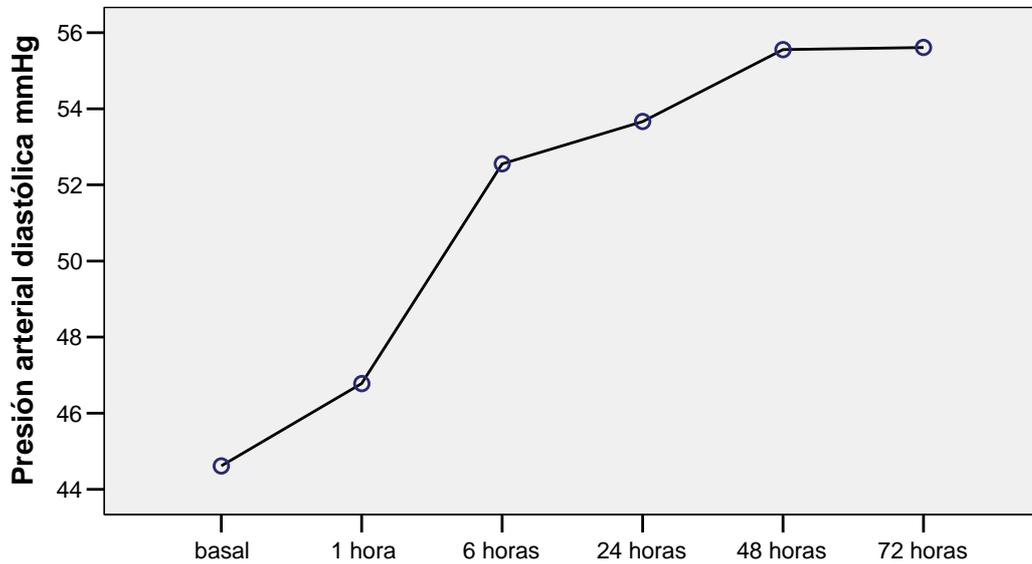
**Comportamiento de la FC pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 7**



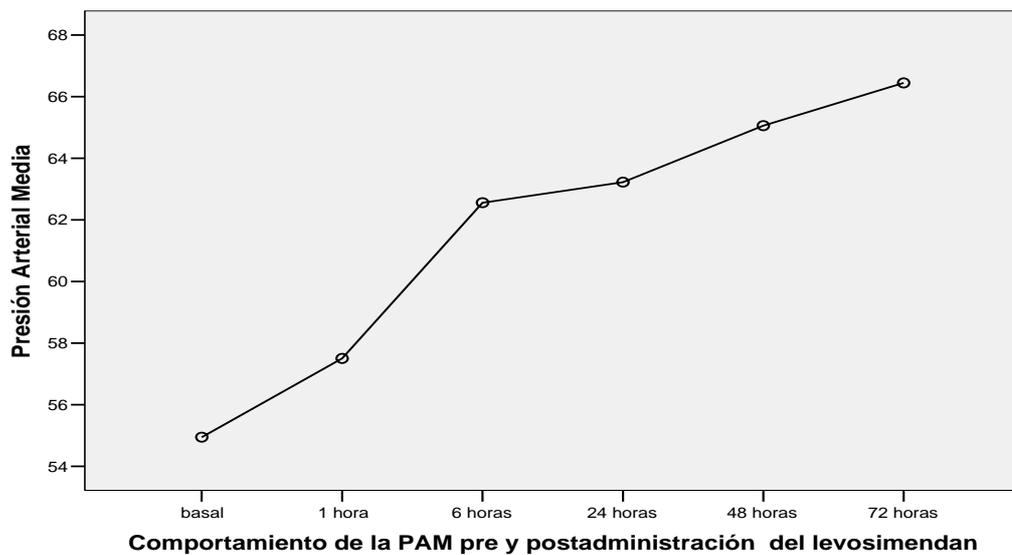
**Comportamiento de la PAS pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 8**

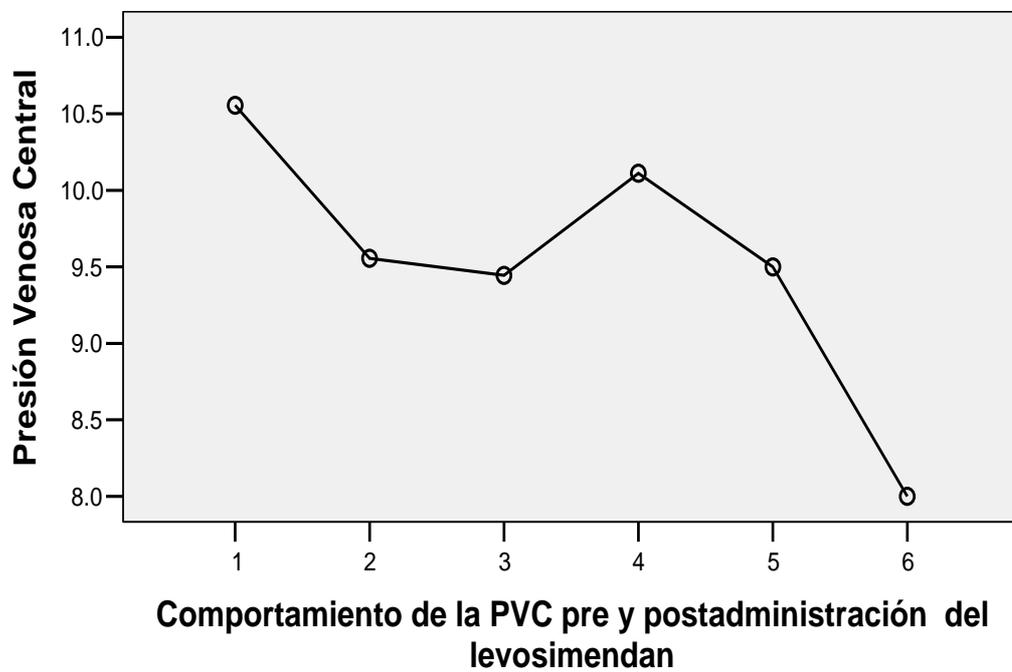


**Comportamiento de la PAD pre y postadministración del levosimendan**

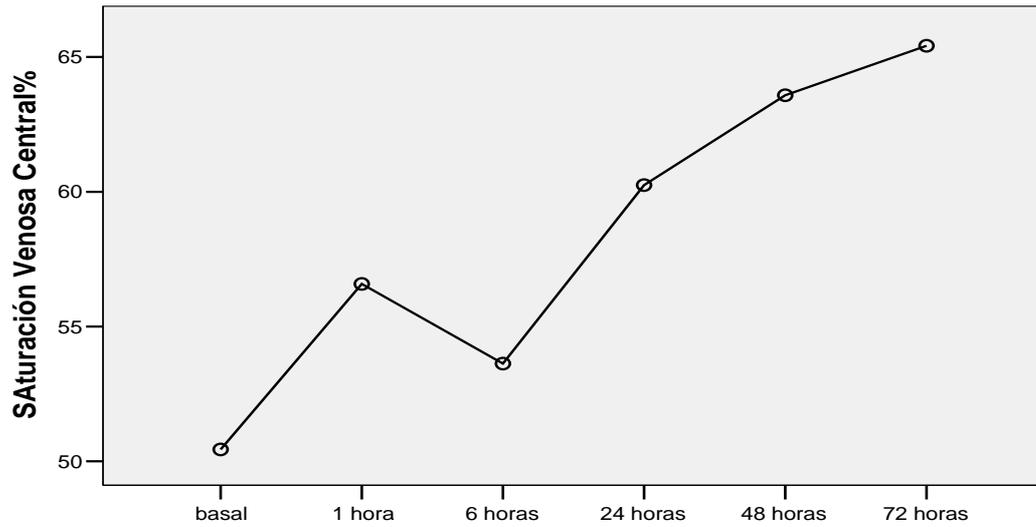
**Grafico 9**



**Grafico 10**

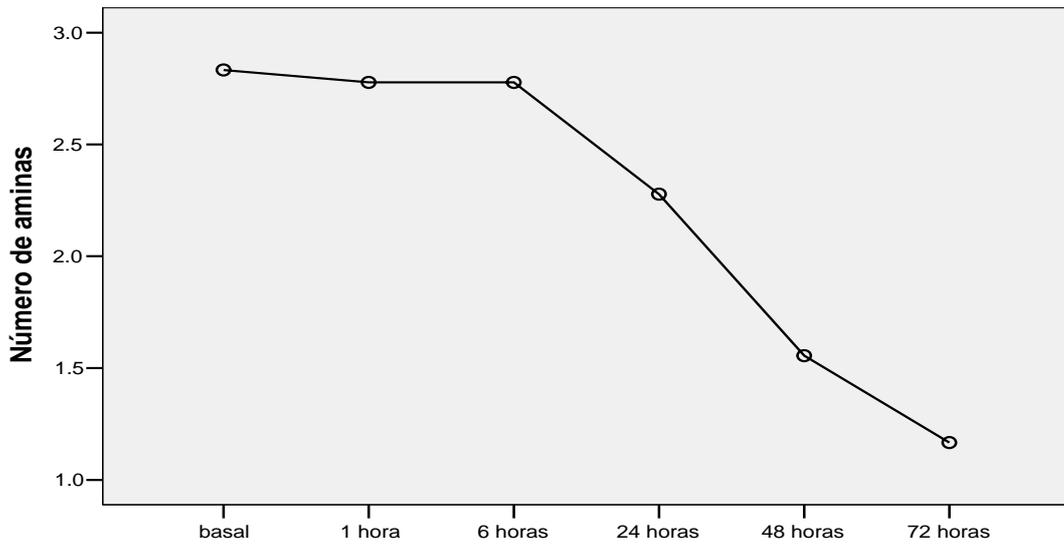


**Grafica 11**



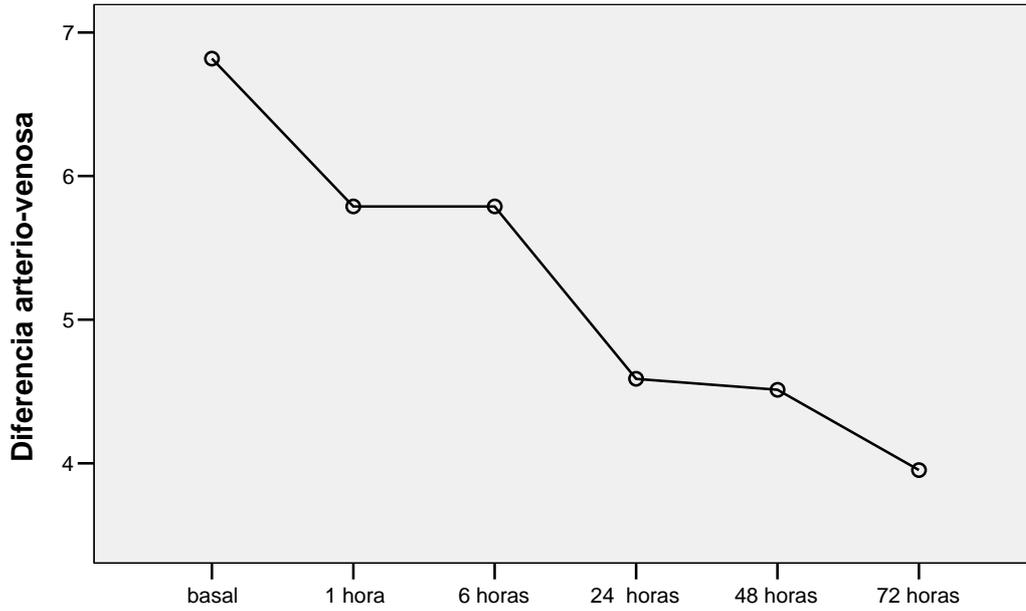
**Comportamiento de la SVC pre y postadministración del levosimendan**

**Grafica 12**



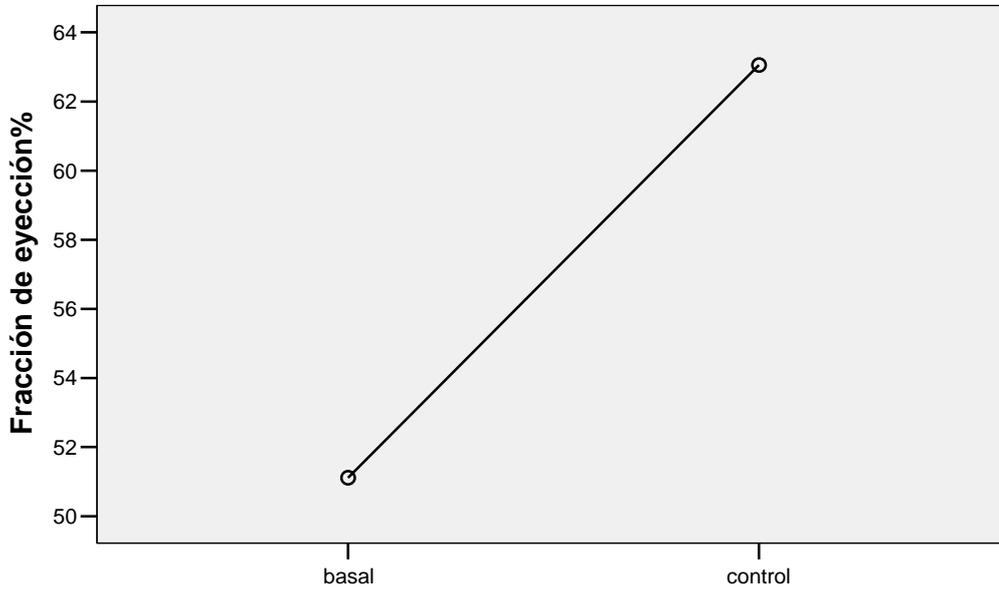
**Comportamiento del número de aminas pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 13**



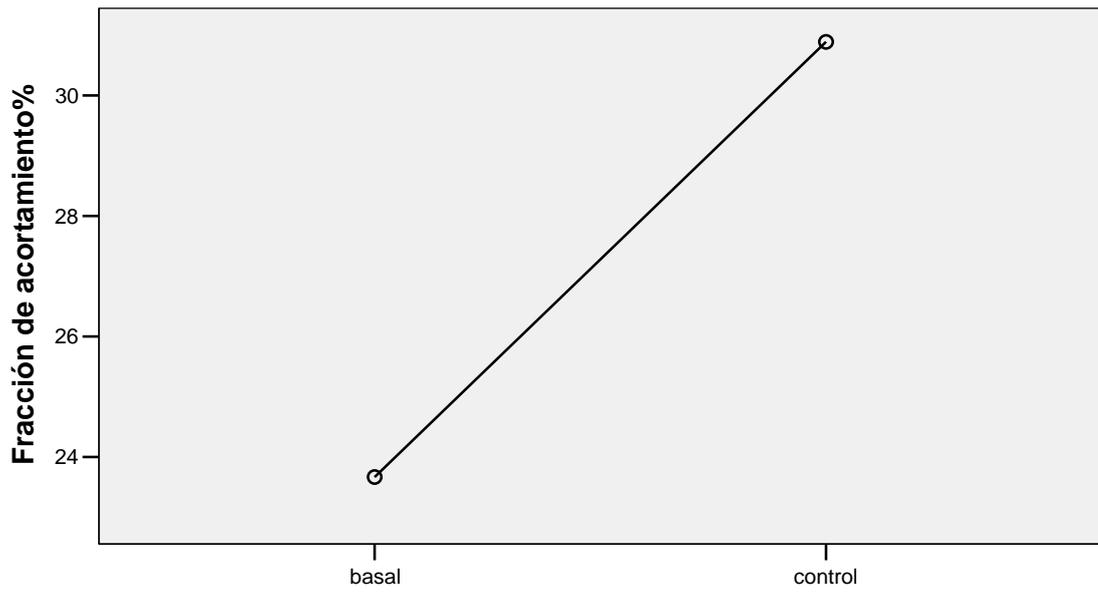
**Comportamiento de la Dav02 pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 14**



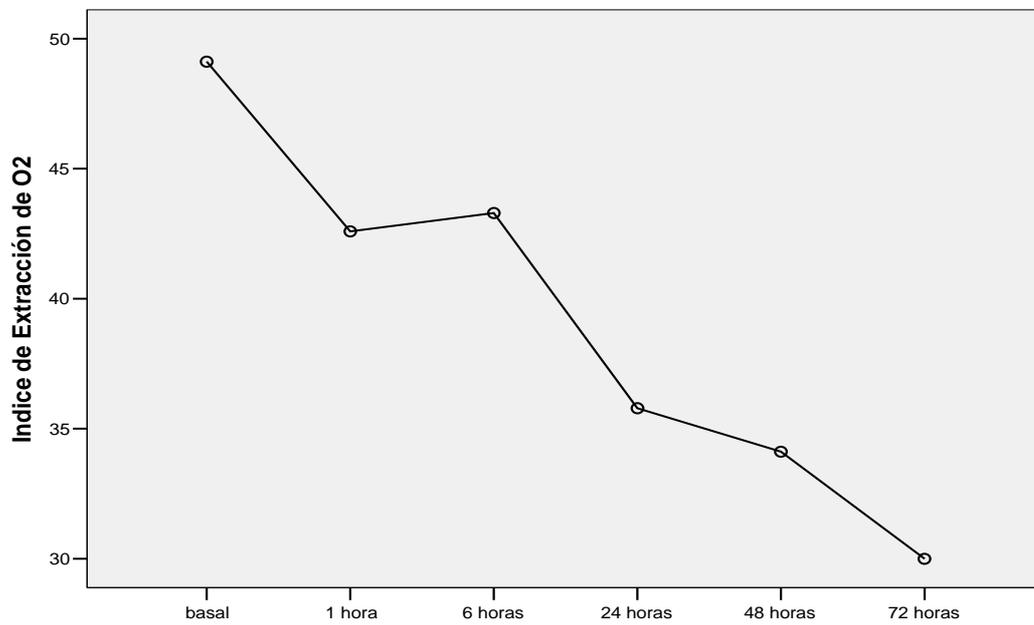
**Comportamiento de la FE pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 15**



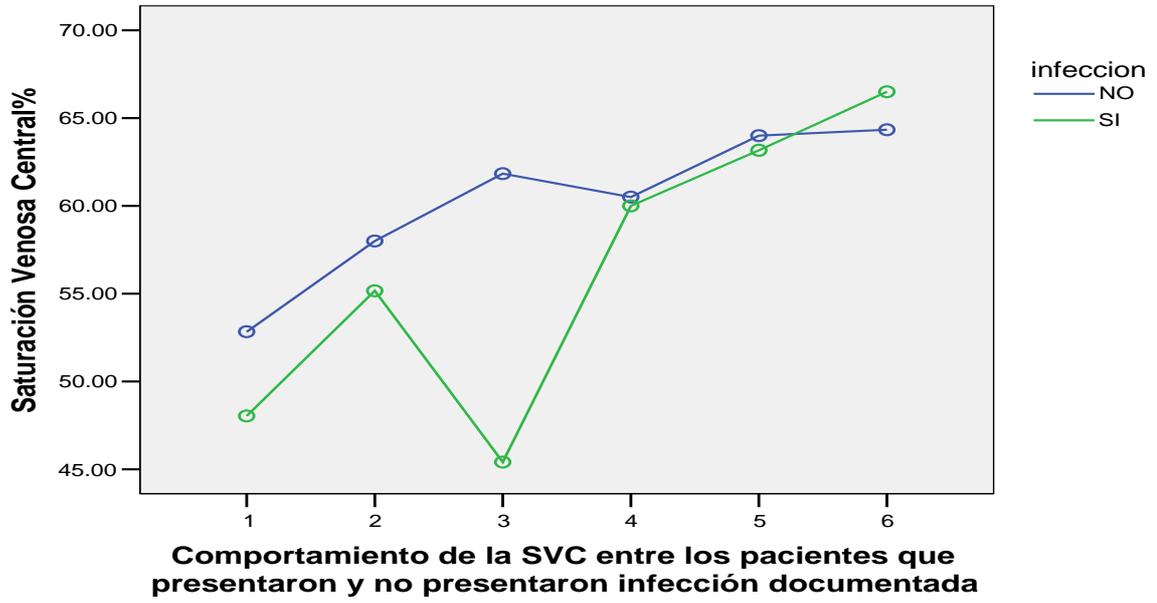
**Comportamiento de la FA pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 16**

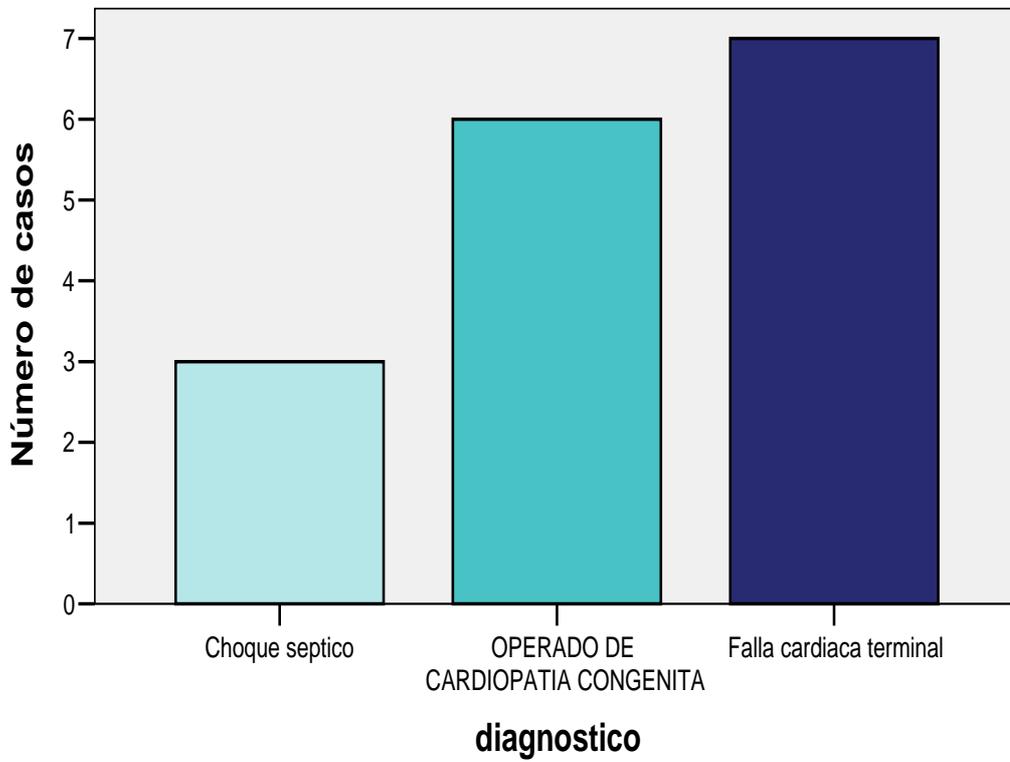


**Comportamiento del IE02 pre y postadministración del levosimendan**

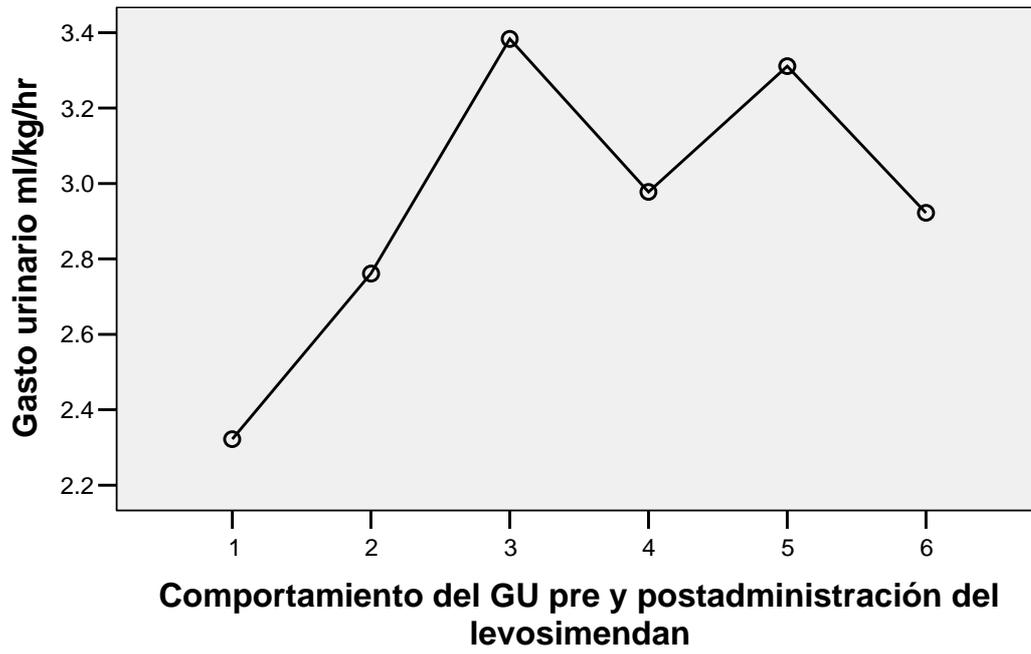
**Grafico 17**



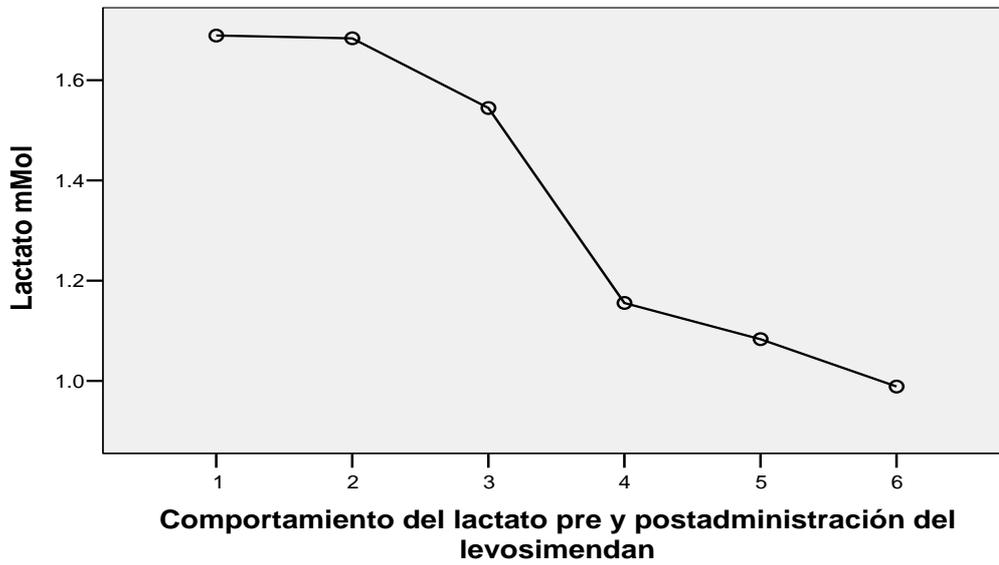
**Grafico 18**



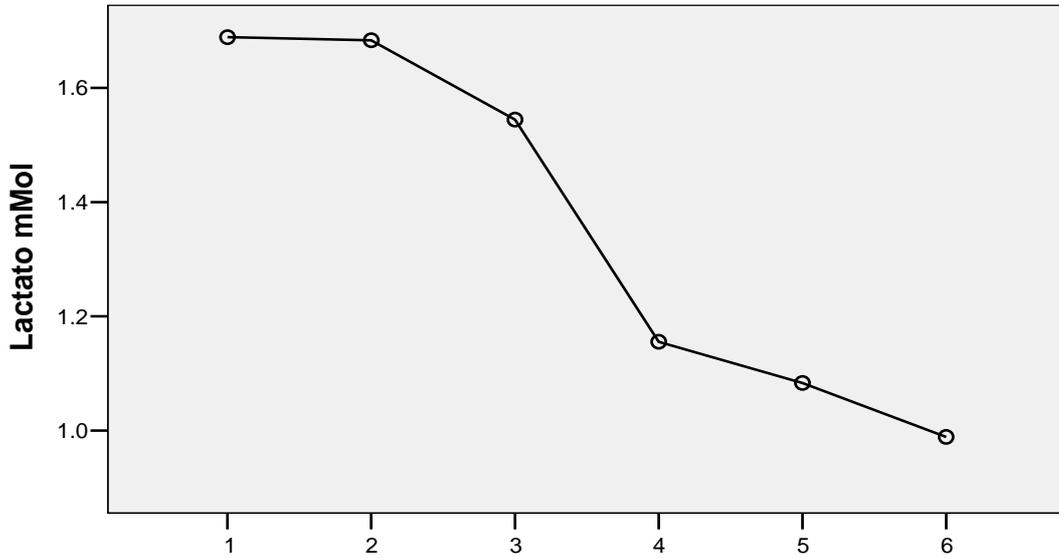
**Grafico 19**



**Grafico 20**

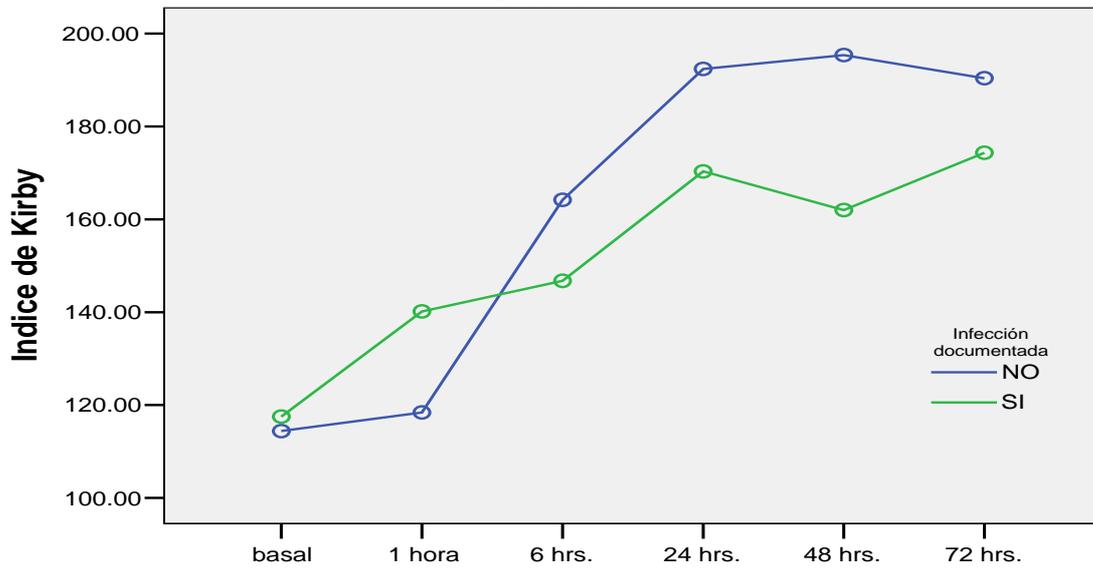


**Grafico 20**



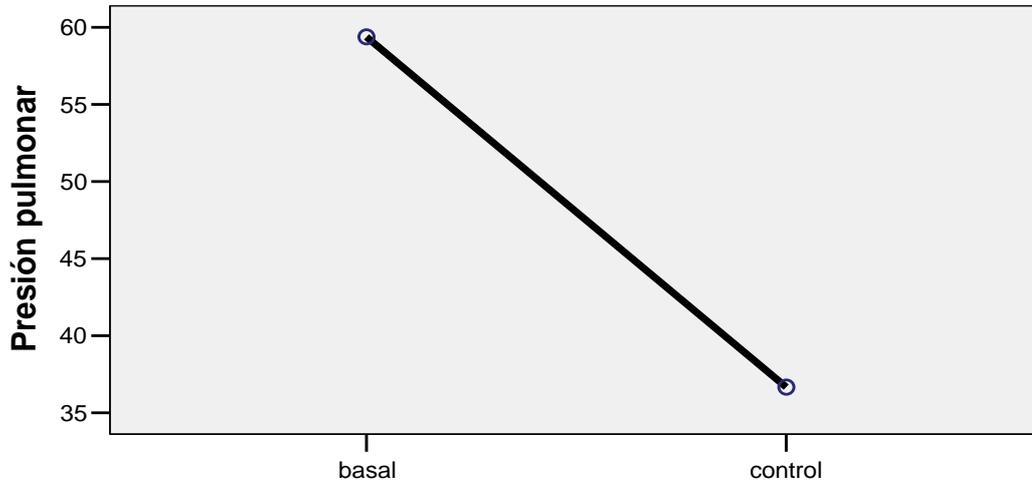
**Comportamiento del lactato pre y postadministración del levosimendan**

**Grafico 21**



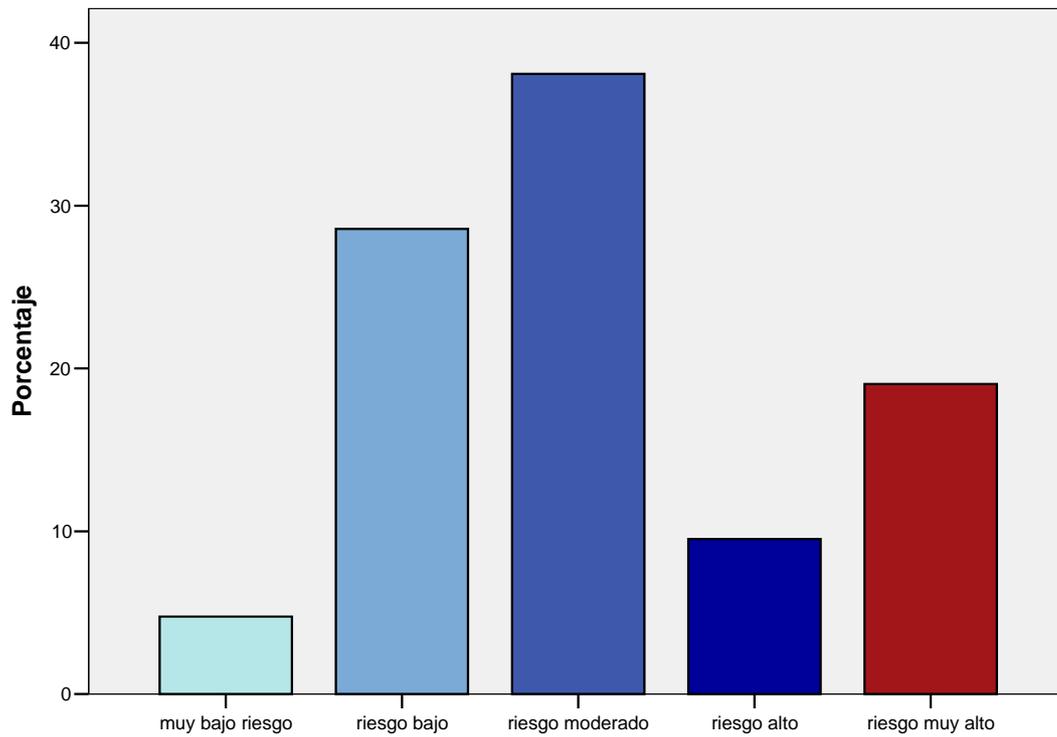
**Comportamiento del Indice de kirby**

**Grafico 22**



**Medición por ecocardiografía de la Presión Pulmonar**

**Grafica 23**



**Indice de mortalidad pediátrica PIM 2**