



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Universidad Nacional Autónoma de México

División de estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
Servicio de Cardiología Pediátrica

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

Tesis de Postgrado
Para obtener el título de

Cardiología Pediátrica

**"Respuesta de la Reactividad Pulmonar con
Levosimendan en Prueba Reto en Pacientes Cateterizados
con Hipertensión Pulmonar y Cardiopatía Congénita"**

Presenta: Dr. Jorge Luis Villatoro Fernández.


Asesor: Dra. Begoña Segura Stanford.

México DF.



Junio 2011



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	Página
I. RESUMEN	3.
II. ABSTRACT	4.
III. FIRMAS	5.
IV. ANTECEDENTES	6-7.
V. MARCO TEORICO	8-15.
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15.
VII. JUSTIFICACION	16.
VIII. OBJETIVOS	16.
IX. HIPOTESIS E HIPOTESIS ALTERNA	16.
X. MATERIAL Y METODOS	17-20.
XI. RESULTADOS	20-28.
XII. DISCUSION	28-30.
XIII. CONCLUSIONES	31.
XIV. BIBLIOGRAFIA	31-35.

RESUMEN

Introducción y objetivos: La prueba reto de reactividad vascular pulmonar (PRVP) se realiza en todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y cardiopatía congénita, para determinar la respuesta que se tiene durante la administración de vasodilatadores tradicionales (oxígeno al 100%) para decidir si son candidatos en base a resistencias vasculares pulmonares, a una corrección quirúrgica. En la práctica clínica se utilizan un número diverso de medicamentos para evaluar la reactividad vascular, hay pocos trabajos que evalúan el efecto del levosimendan, por lo que en este estudio utilizamos como vasodilatador pulmonar la infusión intravenosa de una dosis de carga de levosimendan fármaco conocido principalmente por sus efectos inotrópico y vasodilatador pulmonar.

Métodos: Se incluyeron pacientes pediátricos con cardiopatía congénita quienes desarrollaron HAP y se requería descartar enfermedad vascular pulmonar (EVP). A todos los pacientes se les realizó cateterismo cardíaco arterial y venoso bajo sedación y con vigilancia anestésica, a todos los pacientes se les monitorizó durante todo el estudio signos vitales para evitar cambios hemodinámicos durante el procedimiento, todos fueron sometidos a la prueba de reactividad vascular pulmonar la cual consistió en la determinación de presiones, saturaciones y resistencias tanto pulmonares como sistémicas basales, posteriormente se administró oxígeno al 100% durante 10 minutos, como segunda parte del reto se administró levosimendan 14mcg/kg/en bolo con toma de presiones a los 2 minutos y posteriormente a los 10 minutos, se definió como buena respuesta o positiva sobre la reactividad pulmonar a la disminución de la presión arterial pulmonar media mayor 5mmhg, caída de la presión diastólica pulmonar mas de 5mmhg y caída de la presión sistólica pulmonar 5mmhg, se analizaron presiones sistólica, media, diastólica arterial pulmonar y aórtica antes y a los 2 y 10 minutos posteriores a la infusión de carga de levosimendan.

Resultados: De mayo del 2006 a febrero del 2011 se incluyeron 36 pacientes, 24(67%) mujeres, la media de edad fue de 4.9 años \pm 4.2 años, la cardiopatía congénita más frecuente fue la (CIV) con 15 (41.7%), las presiones basales fueron comparadas con las obtenidas posterior a la administración de levosimendan a los 2 minutos y a los 10 minutos respectivamente. De los 36 pacientes en estudio 15 (42%) tuvieron PRVP positiva, los valores basales fueron PSAP de 79.2 \pm 14, PDAP de 40 \pm 12, PMAP de 57.4 \pm 12, PSAo de 82 \pm 19, PDAo de 43.9 \pm 13, PMAo de 59.3 \pm 15, estos resultados se compararon con levosimendan a los 2 minutos con una PSAP de 74 \pm 16 (p 0.06), PDAP de 31 \pm 10 (p 0.001), PMAP de 51 \pm 13 (p 0.001), PSAo de 79 \pm 20 (p 0.2), PDAo de 42 \pm 14 (p 0.4), PMAo de 58 \pm 15 (p 0.5), con levosimendan a los 10 minutos fue PSAP de 69 \pm 15 (p 0.003), PDAP de 33 \pm 16 (p 0.09), PMAP de 46 \pm 13 (p 0.001), PSAo de 78 \pm 21 (p 0.1), PDAo de 43 \pm 13 (p 0.9), PMAo de 56 \pm 14(p 0.1). De los 21 (58%) pacientes con prueba reto negativa, 10(47%) pacientes tuvieron aumento paradójico de la presiones pulmonares secundario al efecto inotrópico del fármaco pero sin haber obtenido respuesta vasodilatadora.

Conclusión: Los pacientes con RVP elevadas secundaria a cardiopatía congénita a quienes se les requiere descartar EVP para determinar si son candidatos a algún plan quirúrgico se les realizó una PRVP mediante un reto con oxígeno al 100% y posteriormente con administración intravenosa de levosimendan. El levosimendan desde los 2 minutos produce disminución de la presión diastólica de la arteria pulmonar con una p significativa menor a 0.001 debido a la vasodilatación pulmonar lo que condiciona un robo del flujo diastólico inmediato sin producir cambios en la presión diastólica aórtica, el efecto al ser inmediato no fue tan representativo a los 10 minutos encontrando una p de 0.09, el efecto del levosimendan a los 10 minutos de aplicado produce disminución de la presión sistólica pulmonar al haber una caída de las resistencias pulmonares obteniendo una p 0.003, la comparación de la presión media pulmonar y aórtica demuestra una respuesta al efecto del levosimendan a los 10 minutos con una p significativa de 0.001 al obtenerse una diferencia mayor a 5mmHg que incluso en tres pacientes llego a 20mmHg ya que el efecto vasodilatador pulmonar condiciona caída brusca de la presión media a este nivel sin modificarse la presión media aórtica; existe un aumento paradójico en las presiones sistólicas tanto aórtica como pulmonar en pacientes con prueba reto negativa ya que se obtiene un efecto inotrópico positivo que mejora el gasto cardíaco pero sin efecto vasodilatador lo cual puede ser secundario a EVP.

Palabras clave: Hipertensión Pulmonar, Prueba reto, Levosimendan.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: The challenge test pulmonary vascular reactivity (PRVP) is performed on all patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and congenital heart disease, to determine the response that is taken in the traditional administration of vasodilators (100% oxygen) to decide whether they are candidates based on pulmonary vascular resistance to surgical correction. In clinical practice utilized a diverse range of drugs to evaluate vascular reactivity, there are few studies evaluating the effect of levosimendan, as used in this study as a pulmonary vasodilator infusion of a loading dose of levosimendan drug known primarily for its inotropic and pulmonary vasodilator effects.

Methods: Pediatric patients with congenital heart disease who developed PAH and pulmonary vascular disease requiring rule (EVP). All patients underwent arterial and venous catheterization under sedation and monitoring anesthesia, all patients were monitored throughout the study vital signs to prevent hemodynamic changes during the procedure, all were tested for pulmonary vascular reactivity which consisted in the determination of pressure, saturation and pulmonary and systemic resistances both basal subsequently administered 100% oxygen for 10 minutes, as the second part of the challenge was administered levosimendan bolus 14mcg/kg/en outlet pressure at 2 minutes and then at 10 minutes, good response was defined as positive reactivity or lung decreased mean pulmonary arterial pressure greater 5mmhg, fall in pulmonary diastolic pressure over 5 mmHg drop in systolic pulmonary 5mmHg, systolic pressures were analyzed, mean, diastolic pulmonary artery and aorta before and after 2 and 10 minutes after the loading infusion of levosimendan.

Results: From May 2006 to February 2011 included 36 patients, 24 (67%) female, mean age was 4.9 years \pm 4.2 years, heart disease was the most common congenital defect (VSD) with 15 (41.7%), basal pressures were compared with those obtained after administration of levosimendan after 2 minutes and 10 minutes respectively. Of the 36 patients studied, 15 (42%) had positive PRVP, baseline values were 79.2 ± 14 PSAP, PDAP of 40 ± 12 , MPAP of 57.4 ± 12 , PSAo 82 ± 19 , PDAo of 43.9 ± 13 , PMAo of 59.3 ± 15 , these results were compared with levosimendan at 2 minutes with a PSAP 74 ± 16 (p 0.06), PDAP of 31 ± 10 (p 0.001), MPAP 51 ± 13 (p 0.001), 79-PSAo ± 20 (p 0.2), PDAo 42 ± 14 (p 0.4), PMAo 58 ± 15 (p 0.5), with levosimendan at 10 minutes was PASP 69 ± 15 (p 0.003), PDAP of 33 ± 16 (p 0.09), MPAP 46 ± 13 (p 0.001), PSAo 78 ± 21 (p 0.1), PDAo 43 ± 13 (p 0.9), PMAo 56 ± 14 (p 0.1). Of the 21 (58%) patients with negative challenge test, 10 (47%) had a paradoxical increase in pulmonary pressures secondary to the inotropic effect of the drug but without obtaining vasodilator response.

Conclusion: Patients with elevated PVR secondary to congenital heart disease who in whom some degree of PVD was suspected were subjected to PRVP whit 100% O₂ followed by IV administration of levosimendan. Starting at 2 minutes levosimendan produced a drop in PA diastolic pressure (p 0.001) due to pulmonary vasodilatation caused by steal in PA diastolic flow with no change in Ao diastolic pressure. This effect was more evident immediately than from 2 to 10 minutes (p0.09). After 10 minutes levosimendan produces a fall in PASP an of PVR (PVR (p 0.003) as well as a drop in mPAP 5-20 mmHg (m7) whit no change in m AoP. Non-respondents showed



Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director de enseñanza y desarrollo académico

Dr. Julio Erdmenger Orellana
Jefe de Servicio

Dra. Begoña Segura Stanford.
Asesor de Tesis

Dr. Jorge Luis Villatoro Fernández.
Autor de Tesis

ANTECEDENTES

Las cardiopatías congénitas se presentan de 3 a 8 por mil nacidos vivos.¹

En México, las Cardiopatías Congénitas son la tercera causa de muerte en niños preescolares de un año y la sexta causa de muerte en niños de tres años de edad.²

Estas cardiopatías se asocian a diferentes grados de hipertensión pulmonar que complica la evolución de muchos niños y adultos.

El aumento de la presión pulmonar asociado a cardiopatía congénita es considerada de tipo arterial es decir es secundario a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o a la elevación de las presiones capilares, y de no ser tratada a tiempo puede tener un curso progresivo e irreversible, incluso el 11% de los pacientes con flujo pulmonar aumentado y 25 a 50% de todos los pacientes con cardiopatías congénitas que llegan a la edad adulta desarrolla EVP o también conocido como fenómeno de Eisenmenger con un pronóstico malo.³⁻⁷

Este grupo de pacientes portadores de hipertensión pulmonar asociado a cardiopatías congénitas, están identificados como de muy alto riesgo para sobrevivencia con solo tratamiento médico, por eso se plantea la corrección quirúrgica del defecto, el cual revierte el efecto vasoconstrictor pulmonar y evita alteraciones estructurales del lecho vascular pulmonar las cuales son irreversibles presentando mayores probabilidades de mortalidad trans y postoperatoria por crisis hipertensiva pulmonar, insuficiencia cardiaca derecha y arritmias cardiacas complejas; motivo por el cual es necesario identificar estos pacientes.

Hay varios criterios que se usan para tomar la decisión de si un paciente con hipertensión pulmonar asociada a una cardiopatía congénita es un candidato adecuado para un tratamiento quirúrgico y para determinar el mejor resultado posible que puede alcanzarse, en la actualidad el método de referencia actual es la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP) o prueba reto mediante cateterismo cardiaco.⁸⁻¹¹

La prueba reto ó PRVP se realiza con la administración de oxígeno al 100% para determinar el efecto sobre la respuesta vascular pulmonar y posteriormente se utilizan vasodilatadores específicos.¹²

Dentro de estos vasodilatadores el óxido nítrico (ON) es hasta el momento, el agente más utilizado especialmente en Europa y Estados Unidos; en México, el agente más utilizado es la infusión de adenosina¹². El ON tiene varios inconvenientes en como la necesidad de intubación en todos los pacientes con monitoreo ventilatorio estrecho lo que conlleva a mayores complicaciones y a un estadio más prolongado, desabasto frecuente del medicamento, efectos adversos del fármaco como la formación de dióxido de nitrógeno (NO₂) que es un gas tóxico formado por la reacción del ON con el oxígeno que son responsables de la toxicidad pulmonar tanto para el paciente e incluso para el

que aplica el fármaco, además de otros efectos menos frecuentes como la formación de metahemoglobinemia e inhibición de la agregación plaquetaria.^{13,14}

Debido a lo comentado previamente, es necesario buscar medicamentos alternativos que tengan propiedades de vasodilatadores pulmonares como el Levosimendan.

Levosimendan es un medicamento sensibilizador de calcio, inotrópico positivo con efecto vasodilatador sistémico y pulmonar que es usado principalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca; sus propiedades vasodilatadoras esta mediada por activación de los canales de potasio sensibles a ATP e inhibición de la fosfodiesterasa III.¹⁵⁻¹⁸

Respecto a la vasodilatación pulmonar con levosimendan ha sido reportado tanto en modelos experimentales y clínicos.¹⁵⁻²⁵

Dentro de los estudios clínicos estos concluyen que el uso de levosimendan disminuyo la resistencia vascular pulmonar, la presión arterial pulmonar media y la presión auricular derecha media cuando se utilizó en dosis terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca.^{15,16}

Al estudiar pacientes con insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar severa, levosimendan produjo efectos hemodinámicos benéficos como reducción de la resistencia pulmonar y gradiente transpulmonar.²⁶

En un estudio reciente, aleatorizado, doble ciego controlado, levosimendan disminuyo la resistencia vascular y la presión arterial pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar de varias etiologías, esta mejoría fue evidente con dosis repetidas sin desarrollo de tolerancia.²⁷

Además en un estudio se evaluó la farmacocinética, efectos hemodinámicos y seguridad del levosimendan en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita concluyendo que la farmacocinética de una sola dosis de levosimendan fue seguro y similar que en los adultos solo que la dosis basada en el área de superficie corporal es más adecuado que el peso.²⁸

Por lo anterior el presente trabajo evaluara los efectos hemodinámicos de respuesta de la reactividad pulmonar con la infusión intravenosa de carga de levosimendan en pacientes con cardiopatía congénita sometidos a prueba reto.

MARCO TEORICO

Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar (HAP) en niños es un determinante importante de la morbilidad y mortalidad.²⁹

Consideramos que un paciente presenta hipertensión pulmonar, cuando la presión media de la arteria pulmonar es mayor del 20% de la presión media sistémica o cuando la presión media en la arteria pulmonar es superior a 25 mmhg en reposo o mayor de 30 mmhg con ejercicio o elevación de 1/3 de la presión arterial media.¹⁴

Esta enfermedad es de pequeñas arterias caracterizado por un estrechamiento vascular de alto tono, remodelado de la pared del vaso, obstrucción intraluminal y disminución del crecimiento vascular y del área de superficie; sin una terapia adecuada para la alta resistencia vascular pulmonar, conlleva a un deterioro progresivo del ventrículo derecho, gasto cardiaco bajo y una alta mortalidad.²⁹

Este padecimiento tiene variadas presentaciones clínicas y su etiología es heterogénea³⁰⁻³²

El tercer simposio de la Organización Mundial de la Salud (Venecia 2003) se clasifico la HAP en 5 clases:³³

1. Hipertensión Arterial Pulmonar:

Idiopática, Familiar, asociada a enfermedades del tejido conectivo, cortocircuitos congénitos pulmonares – sistémicos, hipertensión portal, VIH, drogas y toxinas, enfermedades tiroideas, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía; asociado con enfermedad venoclusiva pulmonar, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

2. Hipertensión Pulmonar asociado con enfermedades cardiacas izquierdas:

Enfermedad ventricular o auricular izquierda, enfermedad valvular.

3. Hipertensión Pulmonar asociado con enfermedades Respiratorias y/o hipoxia:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial, apnea del sueño, hipoventilación alveolar, exposición crónica a grandes alturas y enfermedades neuromusculares.

4. Hipertensión Pulmonar asociado a enfermedades tromboembólicas.

5. Enfermedades Misceláneas

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de la vasculatura pulmonar (Tumores, adenopatías, mediastinitis).

La hipertensión pulmonar que abordaremos es la asociada a cardiopatías congénitas es decir la tipo 1.

Hipertensión Pulmonar asociado a Cardiopatías Congénitas

A pesar de los importantes avances que se han realizado en el conocimiento de la regulación del lecho vascular pulmonar, de las lesiones endoteliales pulmonares que dan lugar a la enfermedad vascular pulmonar, de los avances en las reparaciones quirúrgicas y del descubrimiento de posibles tratamientos para los periodos preoperatorio y postoperatorio, la hipertensión pulmonar todavía se asocia a una mortalidad y morbilidad alta.

Se estima que un 30% de los pacientes con CC presentan HAP importante sin una terapia quirúrgica temprana, la edad en que se produce mayor daño vascular pulmonar es variable, pero es raro después de una reparación quirúrgica en los primeros dos años de vida PAH. A largo plazo la terapia con prostaciclina mejora el pronóstico y calidad de vida en algunos pacientes; pero pocos estudios se han realizado sobre el pronóstico a largo plazo con una terapia farmacológica por lo cual la cirugía es la mejor opción.²²

Epidemiología y Clasificación

Hay una gran variedad de cardiopatías congénitas (CC) que pueden conducir a la HAP, pero el grupo más importante es el formado por las lesiones con un cortocircuito izquierda-derecha. Dicho grupo incluye muchos defectos congénitos diferentes que presentan evoluciones diferentes, y ello tiene importancia.

Los avances realizados en cardiología pediátrica y en cirugía han hecho aumentar el número de pacientes con CC que sobreviven hasta la edad adulta, y han ayudado a prevenir la aparición del síndrome de Eisenmenger (SE) en muchos pacientes de los países occidentales, con lo que se ha producido una reducción de aproximadamente un 50% en la prevalencia a lo largo de los últimos 50 años. Alrededor del 5% de los adultos con CC acaban sufriendo HAP.³⁴

Las cardiopatías congénitas son un grupo complejo de trastornos que pueden diferir de otras formas de HAP en lo relativo a la anatomía cardíaca, la hemodinámica y la historia natural de la enfermedad.^{35,36}

Esta es una de las razones por lo que se han intentado desarrollar progresivamente una subclasificación que permita definir mejor a los pacientes con HAP en cardiopatías congénitas.³⁶⁻³⁸

En el último congreso mundial de hipertensión pulmonar se han introducido varias modificaciones que permiten realizar una clasificación anatomopatológica y fisiopatológica actualizada, que deberá ser útil tanto al experto como al no experto en CC.³⁹

Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados a la hipertensión arterial pulmonar³⁹

1. Síndrome de Eisenmenger:

Incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares debidos a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la Resistencias vasculares pulmonares (RVP) y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. En estos pacientes se observan cianosis, eritrocitosis y afección de múltiples órganos.

2. Hipertensión arterial pulmonar asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares:

En pacientes con defectos septales de moderados a graves, el aumento de la RVP es leve-moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo muy prevalente y no hay cianosis en reposo.

3. Hipertensión arterial pulmonar con pequeños defectos septales:

Defectos pequeños (suelen ser, en los septums ventricular y auricular respectivamente, < 1 cm y < 2 cm de diámetro efectivo determinados por ecografía); imagen clínica similar a la hipertensión arterial pulmonar idiopática.

4. Hipertensión arterial pulmonar tras cirugía cardiaca correctora:

El defecto cardiaco congénito se ha corregido, pero la hipertensión arterial pulmonar persiste inmediatamente tras la cirugía o recurre varios meses o años después, en ausencia de lesiones residuales en el postoperatorio inmediato.

Estos diversos grupos requieren estrategias de manejo diferentes y presentan distintas respuestas al tratamiento.

Además se ha propuesto también una clasificación anatomopatológica-fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos asociados a HAP, con objeto de describir mejor el tipo de comunicación congénita.³⁹

Clasificación fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con hipertensión arterial pulmonar³⁹

1. Tipo

1.1. Cortocircuito pretricuspídeo simple

- Defecto del septo auricular (DSA).
- *Ostium secundum*.
- Seno venoso.
- Retorno venoso pulmonar total o parcialmente libre de obstrucción.

1.2. Cortocircuito postricuspídeo simple

- Defecto del septo ventricular (DSV).
- *Ductus arteriosus* permeable.

1.3. Cortocircuitos combinados

(Se describe la combinación y se define el defecto predominante)

1.4. Defectos cardíacos congénitos complejos

- Defectos septales auriculoventriculares.
- Parciales (*ostium primum*).
- Completos.
- *Truncus arteriosus*.
- Fisiología de ventrículo único con libre flujo de sangre pulmonar.
- Transposición de grandes arterias con DSV (sin estenosis pulmonar) y/o *ductus arteriosus* permeable.
- Otros.

2. Tamaño

(Se especifica el de cada defecto si hay más de un defecto cardíaco congénito)

- Hemodinámico.
- Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto).
- No restrictivo.
- Anatómico.
- Pequeño-mediano ($DSA \leq 2$ cm y $DSV \leq 1$ cm).
- Grande ($DSA > 2$ cm y $DSV > 1$ cm).

3. Dirección del cortocircuito

- Predominantemente sistémico-pulmonar.
- Predominantemente pulmonar-sistémico.
- Bidireccional.

4. Anomalías extra cardíacas asociadas

5. Reparación

- No operado.
- Paliado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía).
- Reparado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía).

Síndrome de Eisenmenger (SE)

En pacientes con corto circuito intracardiaco, inicialmente el paso de sangre tiene un dirección de la circulación sistémica a la pulmonar, pero si el defecto es grande y se mantiene se producen cambios morfológicos progresivos en la microvascularización que llegan a invertir dicha dirección del flujo.⁶

Este síndrome incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares debidos a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la Resistencias vasculares pulmonares (RVP) y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional.

En consecuencia, hay una necesidad real de directrices sobre la reparación quirúrgica completa o la cirugía paliativa de las CC en los pacientes que, como consecuencia del trastorno que presentan, sufren un cierto grado de enfermedad vascular pulmonar.

En un estudio retrospectivo de 5 años llevado a cabo en niños con HAP, la subpoblación de pacientes con CC y HAP postoperatoria presentó una evolución mucho peor que la de los pacientes con una HAP asociada a una CC compleja (no operada) y SE.⁴⁰

Casi una cuarta parte de estos niños fallecieron (11/47). Los niños con se tuvieron un tiempo acumulativo de supervivencia superior en 1,3 años, lo cual indica que la reparación quirúrgica no es necesariamente siempre la mejor opción.⁴⁰

En la actualidad, los métodos empíricos basados en los datos hemodinámicos del cateterismo cardiaco derecho y la vaso reactividad se utilizan principalmente para predecir mejor qué pacientes tendrían un resultado quirúrgico positivo o negativo.

Sin embargo continúa sin estar claro qué parámetro de la hemodinámica pulmonar preoperatoria presenta una mejor correlación con el resultado de la cirugía. No se conoce por completo de qué forma los factores de cada paciente individual, como el tipo de lesión cardiaca o la predisposición genética, influyen en los resultados.⁴¹

Reconociendo el hecho de que la biopsia de pulmón es un método invasivo que no es ideal para la práctica clínica general, Smadja et al observaron que en pacientes con HAP irreversible, además de presentar un engrosamiento de la íntima arterial pulmonar y la correspondiente expresión elevada de Bcl-2 en las células endoteliales de la biopsia de pulmón, muestran también cantidades de las células endoteliales circulantes (reconocidas como un marcador no invasivo de la lesión, el remodelado y la disfunción vasculares) en sangre periférica significativamente superiores que los pacientes con una HAP reversible.⁴²

A diferencia de las células endoteliales circulantes, otros biomarcadores de la activación, la regeneración y la lesión del endotelio no han permitido diferenciar la HAP reversible de la irreversible tras la cirugía.

Respecto a los pacientes que presentan una resistencia vascular pulmonar demasiado alta para una reparación quirúrgica, pero que no llegan al diagnóstico de SE, hasta el momento, el enfoque terapéutico utilizado para este grupo de pacientes ha sido el de observación y vigilancia a la espera de que se desarrolle un SE.⁴²

Prueba Reto o prueba de reactividad vascular pulmonar

Además de caracterizar el patrón hemodinámico, la prueba reto está diseñado para determinar la influencia de la enfermedad cardiovascular izquierda sobre la presión pulmonar (HAP poscapilar), detectar la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha o estados hiperflujo vascular pulmonar, cortocircuitos de derecha a izquierda, grado de vaso reactividad pulmonar para garantizar el inicio de terapia a largo plazo con vasodilatadores o en el caso de cardiopatías congénitas para ver si son o no son candidatos a un tratamiento quirúrgico y finalmente para evaluar paciente-candidatos para trasplante de corazón, pulmón o ambos.¹²

Para la realización de esta prueba se requiere utilizar una técnica estandarizada, y que se realice por personal con experiencia en el estudio de la vasculatura pulmonar. Este procedimiento no está exento de complicaciones, como bradicardia, hipotensión, hipovolemia, muerte súbita, entre otros. La preparación apropiada del paciente previo al estudio disminuye estos riesgos e incrementa la probabilidad de obtener buenos resultados.

La prueba reto se realiza siempre con la administración de oxígeno suplementario para determinar el efecto de la hiperoxia sobre la respuesta vascular pulmonar y posteriormente se utilizan vasodilatadores específicos.¹²

La prueba reto con vasodilatador, es una maniobra farmacológica controlada en donde se pueden explorar uno o varios fármacos de efecto agudo y poder a través de ella tener la posibilidad de predecir el efecto terapéutico con fármacos orales y por tiempo prolongado.⁴³⁻⁴⁴

En la actualidad deben ser considerados para esta prueba aquellos vasodilatadores con vida media corta y menor influencia sistémica.⁴⁵⁻⁴⁷

El óxido nítrico (ON) es hasta el momento, el agente más utilizado, también se utiliza adenosina, prostaciclina o análogos ,durante el procedimiento, existe la ventaja que en caso de presentarse un efecto adverso del fármaco éste puede revertirse al suspenderse la infusión debido a la corta vida media de cada uno de ellos.

Con el transcurso de los años, se han utilizado diferentes definiciones para considerar respuesta al fármaco, esto dificulta evaluar sistemáticamente los ensayos clínicos por lo heterogéneo las definiciones operativas, y por lo mismo es motivo de controversia. La

Sociedad Europea de Cardiología definió la respuesta aguda positiva en pacientes con HAP como la disminución de la PAMP al menos de 10 mmhg hasta llevar la PAMP a un valor absoluto de 40 mmhg, acompañado o no de incremento en el GC.^{43,48}

Sin embargo, debe aclararse que la definición precisa de una respuesta aguda completa es hoy en día algo controversial.⁴⁹

Por lo tanto como es controversial, en nuestra institución tomamos como una prueba reto positiva o buena respuesta a la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5 mmhg respecto al basal.

Levosimendan

Es un medicamento derivado de la piridazinona-dinitrilo, moderadamente lipofílico, calcio sensibilizador, apoyando por este mecanismo la función cardiovascular de pacientes con insuficiencia cardíaca y escasa perfusión tisular.⁵⁰

Su eficacia es atribuible a su doble mecanismo de acción: sensibilización del miocardio al calcio y apertura de los canales del potasio ATP-sensibles en los vasos.

Levosimendan aumenta las contracciones de las miofibrillas por aumento de su sensibilidad al calcio, y no por aumento del nivel de calcio intracelular, no se asocia con aumentos de la demanda de oxígeno, con arritmias significativas, con isquemia ni con tolerancia, efectos que pueden presentarse con los agentes tradicionalmente usados para tratar la insuficiencia cardíaca descompensada.

También tiene un efecto directo sobre el músculo liso vascular, produciendo vasodilatación ya que se liga y abre los canales del potasio ATP dependientes (KATP).

Las evidencias disponibles señalan que esta activación de los canales KATP causa la hiperpolarización de los miocitos, acción que parece promover la relajación del músculo liso vascular.⁵¹⁻⁵³

Gracias a esta relajación se produce la vasodilatación, lo que reduce la presión capilar pulmonar, la resistencia vascular sistémica y el tono venoso. La vasodilatación también aumenta el flujo sanguíneo coronario. Estos efectos reducen la congestión pulmonar y la precarga y poscarga miocárdica, reduciendo así la exigencia sobre el corazón.

Respecto a sus propiedades farmacocinéticas, levosimendan es un fármaco activo que se distribuye rápidamente con una farmacocinética de tipo lineal; aproximadamente 5% de la dosis se metaboliza al metabolito activo OR-1855, y posteriormente al metabolito aún más activo OR-1896.^{50, 54,55}

El OR-1896 tiene una vida media de alrededor de 80 horas, lo que mantiene los efectos hemodinámicos a largo plazo después de interrumpir la infusión del fármaco.^{50, 54, 55,57}

Con la infusión de la dosis de ataque, alcanza su concentración plasmática pico en 20 minutos; con la infusión continua, llega al nivel pico a las 4 horas, con una vida media de eliminación de 1 hora, lo que facilita el ajuste de la dosis.⁵⁶

Respecto a los pacientes con hipertensión pulmonar, en un estudio reciente como se comentó en los antecedentes, el levosimendan disminuye la resistencia vascular y la presión arterial pulmonar en pacientes con HAP de varias etiologías.²⁷

El uso de levosimendan en pacientes pediátricos ha demostrado recientemente incremento del rendimiento sistólico, diastólico y las condiciones de la postcarga en modelos aplicados a niños sometidos a derivación cardiopulmonar.

Además en un estudio como se comentó en los antecedentes, el levosimendan en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita, su uso es seguro y similar que en los adultos solo que la dosis basada en el área de superficie corporal es más adecuado que el peso.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prueba reto se realiza en todos los pacientes con cardiopatía congénita que se están estudiando por resistencias vasculares pulmonares elevadas, no sólo confirma la presencia de la enfermedad, también es posible determinar el factor pronóstico a través de la respuesta que se obtiene durante la administración de vasodilatadores como para ver si cursan con una respuesta positiva a la prueba reto y son candidatos a corrección quirúrgica.

Los vasodilatadores que en la actualidad se utilizan durante la prueba de reactividad vascular pulmonar son óxido nítrico, adenosina, prostaciclina o análogos, sin embargo no se ha estudiado la respuesta con levosimendan conocido por su efecto inotrópico positivo y vasodilatador pulmonar.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el servicio de cardiología pediátrica, se comenzó el uso de levosimendan como parte del manejo en pacientes con cardiopatía congénita sobre todo por su efecto inotrópico y vasodilatador pulmonar, pero su uso en la prueba reto para evaluar la respuesta de vasculatura pulmonar no se ha estudiado.

Motivo por el cual se realizara la prueba reto como una prueba rápida para evaluar la respuesta sobre la reactividad pulmonar definido como la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg en pacientes con cardiopatía congénita que clínica, electrocardiográfica, radiológica y ecocardiograficamente no se consideraban operables, utilizando el levosimendan como un medicamento alternativo a los vasodilatores tradicionales.

OBJETIVOS

1. Evaluar los efectos hemodinámicos de respuesta de la reactividad pulmonar definido como la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg con la infusión intravenosa de carga de levosimendan en pacientes con cardiopatía congénita sometidos a prueba reto.
2. Evaluar el comportamiento de la presión arterial pulmonar sistólica, diastólica, y media, de la presión aórtica, sistólica, diastólica y media con la infusión intravenosa de carga de levosimendan en pacientes con cardiopatía congénita sometidos a prueba reto.
3. Comparar los efectos hemodinámicos de respuesta de la reactividad pulmonar con O₂ al 100% a los 2 minutos y a los 2 y a los 10 minutos posteriores a la infusión intravenosa de carga de levosimendan.

HIPÓTESIS

Con la infusión intravenosa de carga de levosimendan en la prueba reto si existe buena respuesta de la reactividad pulmonar definido como la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg en pacientes con cardiopatía congénita.

HIPÓTESIS ALTERNA

Con la infusión intravenosa de carga de levosimendan en la prueba reto no existe buena respuesta de la reactividad pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar y periodo de realización del estudio.

El estudio se realizó en el Departamento de Hemodinamia-Cardiología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG) durante el periodo del 11 de mayo del 2006 al 9 de febrero del 2011.

Diseño del Estudio.

Estudio transversal, observacional, analítico, retrospectivo y abierto.

Universo y unidades de observación.

El universo de nuestro estudio son todos los pacientes con resistencias vasculares pulmonares elevadas secundario a cardiopatía congénita, diagnosticados clínicamente por electrocardiografía, radiología y ecocardiografía y por cateterismo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

Método de muestreo.

Muestreo no probalístico, parcialmente retrospectivo.

Todos los pacientes tuvieron expediente completo y datos como la edad, género, mediciones hemodinámicas como presión sistólica, diastólica, media pulmonar y aórtica.

Tamaño de la muestra.

Se obvio el cálculo del tamaño de la muestra debido a que se estudió el 100 % de la población.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre 1 día de vida y 16 años de edad portadores de Cardiopatía congénita con hipertensión pulmonar diagnosticada por ecocardiografía para valorar si son candidatos a corrección quirúrgica.
2. Pacientes con consentimiento informado del padre o tutor.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con hipertensión pulmonar y cardiopatía adquirida.
2. Pacientes con hipertensión pulmonar primaria.

Criterios de Eliminación.

1. Pacientes que no terminaron el test de reactividad pulmonar por inestabilidad durante el mismo.
2. Pacientes que presenten reacción alérgica al levosimendan.

Descripción de variables

Cuantitativas.

Se utilizarán en el estudio como variables cuantitativas a las variables discretas y continuas.

Cualitativas.

Se utilizarán en el estudio como variables cualitativas a las variables nominales y ordinales.

Variables independientes.

Edad, género, tipo de cardiopatía congénita.

Variables dependientes.

Presión arterial pulmonar sistólica, presión arterial pulmonar diastólica, presión arterial pulmonar media, presión aórtica sistólica, presión aórtica diastólica, presión aórtica media.

Definición operacional de variables.

1. Buena respuesta o positiva sobre la reactividad pulmonar se definió como buena respuesta de la reactividad pulmonar definido como la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg en pacientes con cardiopatía congénita sometidos a la prueba reto con levosimendan.
2. Mala respuesta o negativa sobre la reactividad pulmonar se definió como la no disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg en pacientes con cardiopatía congénita sometidos a prueba reto con levosimendan.

Procedimientos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes los cuales fueron sometidos a la prueba reto con levosimendan, los datos se pasaron a una hoja de concentración de datos del programa Excel Office XP 5.1, 2002.

Técnica de la Prueba Reto

A todos los pacientes se les realizó cateterismo cardiaco arterial y venoso bajo sedación y con vigilancia anestésica, a todos los pacientes se les monitorizó durante todo el estudio signos vitales para evitar cambios hemodinámicos durante el procedimiento, todos fueron sometidos a la prueba de reactividad vascular pulmonar la cual consistió en la determinación de presiones, saturaciones y resistencias tanto pulmonares como sistémicas basales, posteriormente se administró oxígeno al 100% durante 10 minutos, como segunda parte del reto se administró levosimendan 14mcg/k/en bolo con toma de presiones a los 2 minutos y posteriormente a los 10 minutos, se definió como buena respuesta o positiva sobre la reactividad pulmonar a la disminución de la presión arterial pulmonar media mayor 5mmhg, caída de la presión diastólica pulmonar mas de 5 mmHg y caída de la presión sistólica pulmonar 5mmHg, se analizaron presiones sistólica, media, diastólica arterial pulmonar y aórtica antes y a los 2 y 10 minutos posteriores a la infusión de carga de levosimendan.

Aspectos éticos.

Estudio se realizó de acuerdo a los principios básicos de la conferencia internacional de Armonización de 1996 (Guía de armonización tripartita lineamientos para las buenas prácticas clínicas {BPC}), así como la V modificación de la declaración de Helsinki (52 asamblea general de la asociación médica mundial, Edimburgo, Escocia, 3 de octubre del 2000) y de acuerdo a las normas y procedimientos de investigación de nuestra institución que se rige de acuerdo a las normas de salud pública de nuestro país⁵⁸,

Análisis Estadístico

Se analizó los resultados con utilización del programa para Windows SPSS 15.0.

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central (media, mediana), porcentajes y de dispersión (desviación estándar) mostrando los datos en tablas y gráficas.

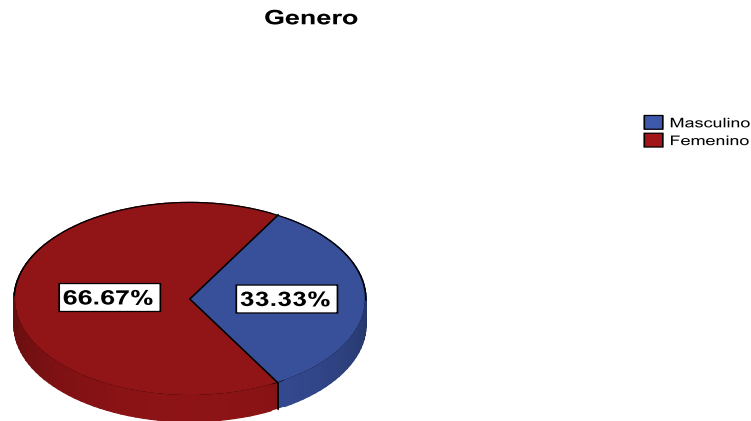
Para el análisis inferencial de variables cuantitativas continuas utilizamos la prueba de T de Student para 2 muestras relacionadas, se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

De mayo del 2006 a febrero del 2011 se incluyeron 38 pacientes que cumplían los criterios de inclusión de los cuales solo se excluyó a 2 pacientes debido a que no tenían las mediciones hemodinámicas completas.

De los 36 pacientes estudiados, 12(33%) eran hombres y 24(67%) mujeres (Gráfico 1).

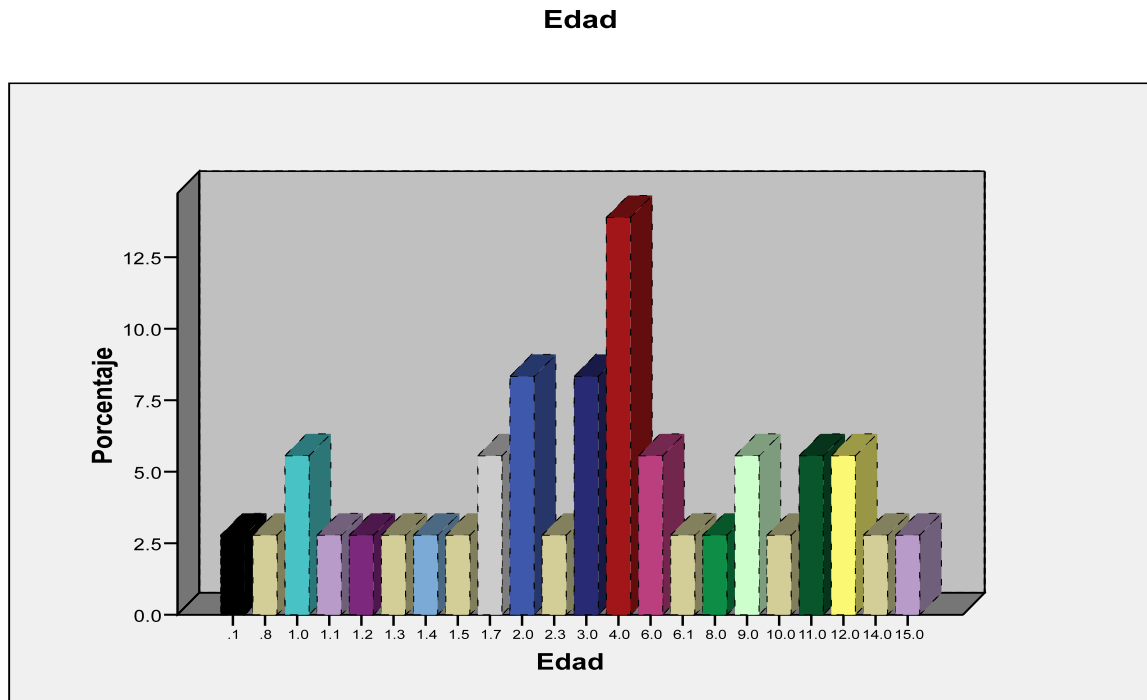
Gráfico 1. Genero de los pacientes en estudio.



Los resultados se expresan en número de pacientes (porcentajes)

La media de la edad fue de 4.97 ± 4.2 años, la mediana fue de 3.5 años, la menor edad de nuestros pacientes fue de 1 mes y la mayor de 15 años, la edad más frecuente fue de 4 años (14%) seguido de 3 años (8.3%). (Gráfico 2)

Grafico 2. Edad de los pacientes en estudio.



Los resultados se expresan en número de pacientes (porcentajes).

La Cardiopatía congénita más frecuente asociada a RVP elevadas fue la comunicación interventricular (CIV) con 15(41.7%) pacientes seguida de canal AV completo con 6 (16.7%) pacientes, persistencia del conducto arterioso (PCA) con 5(13.9%) pacientes, doble vía de salida del ventrículo derecho y tronco arterioso tipo I con 2 pacientes cada uno. (Tabla 1)

Mención aparte merece el síndrome de Down que se presentó en 9 pacientes (25%), de los cuales 4 pacientes (44%) se asoció con Canal AV completo y CIV cada uno; solo 1 paciente se asoció con PCA (12%). (Tabla 2)

Tabla 1. Tipos de Cardiopatía Congénita de los pacientes en estudio.

	Frecuencia	Porcentaje
Atresia pulmonar con CIV.	1	2.8
Canal AV completo.	6	16.4
Canal AV completo más Atrio Único.	1	2.8
Comunicación Interatrial.	1	2.8
Comunicación Interventricular (CIV).	15	41.7
Conexión Anómala Total de VP mas CIV	1	2.8
D-Transposición de Grandes Arterias.	1	2.8
Doble Vía de Salida del VD.	2	5.6
Persistencia del Conducto Arterioso (PCA).	5	13.9
Tronco Arterioso tipo I.	2	5.6
Ventana Aorto Pulmonar.	1	2.8
Total	36	100.0

VP: Venas Pulmonares; VD: Ventrículo derecho; Sx: Síndrome.

Los resultados se expresan en número de pacientes (porcentajes).

Tabla 2. Pacientes con Síndrome de Down.

Síndrome de Down	Frecuencia	Porcentaje
		%
Canal AV completo	4	44
Comunicación Interventricular	4	44
Persistencia del Conducto arterioso	1	12
Total	9	100

Los resultados se expresan en número de pacientes (porcentajes).

Prueba Reto

Respecto a las mediciones hemodinámicas basales durante la prueba reto, la presión arterial pulmonar sistólica (PSAP) fue de 71.7 ± 17 mmhg, presión arterial pulmonar diastólica (PDAP) de 34.9 ± 12 mmhg, presión arterial pulmonar media (PMAP) de 49.9 ± 15 mmhg, presión aórtica sistólica (PSAo) de 73 ± 19 mmhg, presión diastólica aórtica (PDAo) de 40.5 ± 14 y presión aórtica media (PMAo) de 53 ± 16 (tabla 3) y con la aplicación de oxígeno al 100 % fueron PSAP de 71.3 ± 17 mmhg, PDAP de 33.4 ± 11 mmhg, PAM de 49.8 ± 14 mmhg, PSAo de 71.6 ± 19 mmhg, PDAo de 40.7 ± 14 mmhg, PMAo de 54 ± 16 ; se comparó las variables basales contra la aplicación de O₂ al 100% estos resultados así como las medidas basales se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Mediciones basales y con O₂ al 100% de los pacientes en estudio.

N= 36 pacientes	Basal	O ₂ al 100%	P*
PSAP (mmhg)	71.7 ± 17	71.3 ± 17	0.7
PDAP (mmhg)	34.9 ± 12	33.4 ± 11	0.1
PMAP (mmhg)	49.9 ± 15	49.8 ± 14	0.9
PSAo (mmhg)	73 ± 19	71.6 ± 19	0.4
PDAo (mmhg)	40.5 ± 14	40.7 ± 14	0.8
PMAo (mmhg)	53 ± 16	54 ± 16	0.2

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMAP: Presión Arterial pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo: Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias + DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una $p < 0.05$.

Prueba Reto con la aplicación de Levosimendan

Se midió estos parámetros hemodinámicos posterior a la infusión intravenosa de carga de levosimendan, a los 2 minutos con los siguientes valores: PSAP de 71.3 ± 17 mmhg, PDAP de 32.2 ± 12 mmhg, PMAP de 49.4 ± 14 mmhg, PSAo de 75.8 ± 17 mmhg, PDAo de 42.2 ± 13 mmhg, PMAo de 55 ± 15 mmhg.

A los 10 minutos fueron PSAP de 68.8 ± 16 mmhg, PDAP de 33.8 ± 14 mmhg, PMAP de 47.3 ± 14 mmhg, PSAo de 74.9 ± 18 mmhg, PDAo de 43 ± 12 mmhg, PMAo de 54.8 ± 14 mmhg, estos resultados se compararon con las mediciones basales y con oxígeno al 100%, estos resultados se muestran en la tabla 4 y 5.

Tabla 4. Tabla comparativa entre los valores basales versus la aplicación de Levosimendan a los 2 y 10 minutos posteriores.

N= 36 pacientes	2 minutos posteriores a la infusión de carga		P*	10 minutos posteriores a la infusión de carga		P*
	Pre (basal)	Post		Pre (basal)	Post	
PSAP (mmhg)	71.7±17	71.3±17	0.7	71.7±17	68.8±16	0.09
PDAP (mmhg)	34.9±12	32.2±12	0.05	34.9±12	33.8±14	0.5
PMAP (mmhg)	49.9±15	49.4±14	0.6	49.9±15	47.3±14	0.1
PSAo (mmhg)	73±19	75.8±17	0.1	73±19	74.9±18	0.3
PDAo (mmhg)	40.5±14	42.2±13	0.1	40.5±14	43±12	0.09
PMAo (mmhg)	53±16	55±15	0.06	53±16	54.8±14	0.2

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMAP: Presión Arterial Pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo: Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias ± DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una $p < 0.05$.

Tabla 5. Tabla comparativa entre los valores de oxígeno al 100% contra la aplicación de Levosimendan a los 2 y 10 minutos posteriores.

N= 36 pacientes	2 minutos posteriores a la infusión de carga		P*	10 minutos posteriores a la infusión de carga		P*
	Oxígeno al 100%	Post		Oxígeno al 100%	Post	
PSAP (mmhg)	71.3 ±17	71.3±17	1.0	71.7±17	68.8±16	0.07
PDAP (mmhg)	33.4±11	32.2±12	0.1	34.9±12	33.8±14	0.8
PMAP (mmhg)	49.8±14	49.4±14	0.6	49.9±15	47.3±14	0.05
PSAo (mmhg)	71.6±19	75.8±17	0.2	73±19	74.9±18	0.1
PDAo (mmhg)	40.7±14	42.2±13	0.1	40.5±14	43±12	0.1
PMAo (mmhg)	54±16	55±15	0.07	53±16	54.8±14	0.4

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMAP: Presión Arterial Pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo: Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias ± DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una $p < 0.05$.

Parámetros hemodinámicos a los 2 contra 10 minutos posteriores a la infusión de carga de levosimendan

La PSAP fue de 71.3±17 mmhg a los 2 minutos y de 68.8±16 mmhg a los 10 minutos posteriores a la dosis de carga con levosimendan (p=0.04), respecto a la PDAP fue de 32.2±12 mmhg y 33.8±14 mmhg (p=0.2), la PAMP fue de 49.4±14 mmhg y 47.3±14 mmhg (p=0.05), PSAo fue de 75.8±17 mmhg y 74.9±18 mmhg (p=0.4), PDAo fue de 42.2±13 mmhg y 43±12 mmhg (p=0.5), PMAo fue de 55±15 y 54.8±14 mmhg (p=0.4) (Tabla 6)

Tabla 6. Tabla comparativa de las presiones obtenidas posterior a la aplicación de levosimendan a los 2 minutos y 10 minutos.

N= 36 pacientes	2 minutos posteriores a la infusión de carga	10 minutos posteriores a la infusión de carga	P*
PSAP (mmhg)	71.3±17	68.8±16	0.04
PDAP (mmhg)	32.2±12	33.8±14	0.2
PMAP (mmhg)	49.4±14	47.3±14	0.05
PSAo (mmhg)	75.8±17	74.9±18	0.4
PDAo (mmhg)	42.2±13	43±12	0.5
PMAo (mmhg)	55±15	54.8±14	0.4

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMAP: Presión Arterial Pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo: Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias ± DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una p<0.05.

Presiones pulmonares contra presiones aórticas durante la Prueba Reto

Se comparó presiones pulmonares contra presiones aórticas basales, con oxígeno al 100%, con la aplicación de levosimendan a los 2 y 10 minutos con los siguientes resultados, PSAP contra PSAo basal (p 0.4), con O2 al 100% (p 0.8), a los 2 minutos (p 0.01), a los 10 minutos (p 0.007); PDAP contra PDAo basal (p 0.01), con O2 al 100% (p 0.01), a los 2 minutos (p 0.01), a los 10 minutos (p 0.001), PMAP contra PMAo basal (p 0.01), con O2 al 100% (p0.01), a los 2 minutos (p 0.01), a los 10 minutos (p 0.001) estos resultados se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Tabla comparativa entre presiones pulmonares contra aórticas de los 35 pacientes sometidos a reto farmacológico con levosimendan.

Basal (mmhg)		P*	02 al 100% (mmhg)		P*	2 minutos posteriores a la infusión de carga (mmhg)		P*	10 minutos posteriores a la infusión de carga (mmhg)		P*
PSAP	PSAo	0.4	PSAP	PSAo	0.8	PSAP	PSAo	0.01	PSAP	PSAo	*0.007
71.7±17	73± 19		71.3±17	71.6±19		71.3±17	75.8±17		68.8±16	74.9±18	
PDAP	PDAo	0.01	PDAP	PDAo	0.01	PDAP	PDAo	0.01	PDAP	PDAo	*0.001
34.9±12	40.5±14		33.4±11	40.7±14		32.2± 12	42.2± 13		33.8± 14	42.4±12	
PMAP	PMAo	0.01	PMAP	PMAo	0.01	PMAP	PMAo	0.01	PMAP	PMAo	*0.001
49.9±15	53.1±16		49.8± 14	54±16		49.4±14	55.5±15		47.3±14	54.8±14	

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMAP: Presión Arterial Pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo: Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias \pm DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una $p < 0.05$.

Prueba Reto positiva o con buena respuesta de la Reactividad Pulmonar

De los 36 pacientes, 15 (42%) pacientes tuvieron prueba reto positiva, 3 (20%) disminuyeron de 20 mmhg a mas (24, 25,20 mmhg), 3 (20%) disminuyeron 6 mmhg, 3 (20%) disminuyeron entre 10 a 18 (10, 17,18 mmhg), 2 (13%) disminuyeron 9 mmhg, 2 (13%) disminuyeron 8 mmhg y por último 2 (13%) disminuyeron entre 5 a 7 mmhg. (Tabla 8)

Analizando solo los 15 pacientes con prueba reto positiva posterior a la infusión intravenosa de carga de levosimendan, se observó a los 2 minutos los siguientes valores: PSAP de 74.1±16 mmhg, PDAP de 31.2±10 mmhg, PMAP de 51±13 mmhg, PSAo de 79.6±20 mmhg, PDAo 42.2±14 mmhg, PMAo de 58.5±15 mmhg.

A los 10 minutos fueron PSAP de 69.5± 15 mmhg, PDAP de 33.8± 16 mmhg, PMAP de 46.5± 13 mmhg, PSAo de 78± 21 mmhg, PDAo de 43.6± 13 mmhg, PMAo de 56.6± 14. mmhg, estos resultados se compararon con las mediciones basales y se muestran en la tabla.(Tabla 9)

Tabla 8. Prueba de Reto o Test de Reactividad positiva o buena respuesta.

Pacientes	PMAP (mmhg)		Disminución (mmhg)
	Pre	Post	
1	68	58	10
2	55	46	9
3	46	40	6
4	50	26	24
5	59	42	17
6	52	45	7
7	63	58	5
8	48	39	9
9	83	77	6
10	63	52	11
11	56	50	6
12	39	31	8
13	61	43	18
14	79	59	20
15	40	32	8

PMP: Presión Arterial Pulmonar media

Tabla 9. Comparación entre valores basales versus aplicación de Levosimendan a los 2 minutos y a los 10 minutos posteriores.

Prueba Reto Positiva N=15	2 minutos posteriores a la infusión de carga		P*	10 minutos posteriores a la infusión de carga		P*
	Pre	Post		Pre	Post	
PSAP (mmhg)	79.2 ±14	74.1±16	0.06	79.2 ±14	69.5± 15	0.003
PDAP (mmhg)	40±12	31.2±10	0.001	40±12	33.8± 16	0.09
PMP (mmhg)	57.4±12	51±13	0.001	57.4±12	46.5± 13	0.001
PSAo (mmhg)	82±19	79.6±20	0.2	82±19	78± 21	0.1
PDAo (mmhg)	43.9±13	42.2±14	0.4	43.9±13	43.6± 13	0.9
PMAo (mmhg)	59.3±15	58.5±15	0.5	59.3±15	56.6± 14	0.1

PSAP: Presión arterial pulmonar sistólica; PDAP: Presión arterial pulmonar diastólica; PMP: Presión Arterial Pulmonar media; PSAo: Presión aórtica sistólica; PDAo: Presión diastólica aórtica; PMAo Presión aórtica media. Los valores son expresados en medias ± DS. *Se utilizó prueba de T student para 2 muestras relacionadas entre las variables de los dos grupos considerándose significancia una $p < 0.05$.

De los 15(42%) pacientes con prueba reto positiva 9(60%) tenían diagnóstico de CIV, 2(13%) pacientes con canal AV completo, 1(6%) con CIA, 1(6%) con conexión anómala de venas pulmonares más CIV y 1(6%) con PCA.

Cabe mencionar que al evaluar a los 21 (58%) pacientes con prueba reto negativa, 10(47%) pacientes tuvieron aumento paradójico de la presiones pulmonares sobre todo de la presión media de la arteria pulmonar con una máxima elevación de 17 mmhg, la mínima fue de 2 y el promedio fue de 6.4 ± 4.8 ; sin embargo fue bien tolerado y sin causar descompensación hemodinámica.

Respecto a los 21(58%) pacientes con prueba reto negativa, no se descartaron inmediatamente para cirugía, programándose 6 meses después para una nueva prueba reto con otros vasodilatadores y de acuerdo a resultados se decidirá si son candidatos a una cirugía correctiva.

Hasta el momento 8(53%) de los 15 pacientes con prueba reto positiva fueron llevados a cirugía de corrección en forma exitosa y 7(47%) pacientes están en la espera del mismo.

DISCUSIÓN

Este fue el primer estudio en la literatura del uso del levosimendan como un vasodilatador pulmonar dentro de una prueba reto o test de reactividad pulmonar.

En nuestro estudio encontramos que cuando se evalúa el total de los pacientes con la aplicación de O₂ al 100% respecto a los valores basales no hubo disminución de las presiones pulmonares ni aorticas en forma significativa, pero al comparar la aplicación de O₂ al 100% vs levosimendan a los 10 minutos si presentó en forma significativa disminución de la presión media de la arteria pulmonar esto confirma que para realizar un test de reactividad vascular pulmonar o prueba reto en forma adecuada se debe utilizar siempre medicamentos vasodilatadores ya que refleja mayores cambios en el tono vascular pulmonar a diferencia de la administración de oxígeno al 100% que solo logra un bloqueo completo del fenómeno de vasoconstricción pulmonar asociado a la hipoxemia sobre la respuesta vascular pulmonar.^{12,60}

Cuando se comparó los valores basales del total de los pacientes con la aplicación de levosimendan a los 2 y 10 minutos posteriores no hubo disminución de las presiones aorticas, presión media arterial pulmonar ni de la presión sistólica arterial pulmonar; solo se evidencio disminución en forma significativa de la presión diastólica de la arteria pulmonar a los 2 minutos posteriores de la aplicación del fármaco fenómeno que no se observó a los 10 minutos.

Mismos hallazgos se evidenciaron en el estudio Turanlahti y colaboradores²⁸ donde no se evidencio disminución significativa de la presión sistólica de la arteria pulmonar a los 10 minutos con levosimendan, pero sí de la presión diastólica, estos hallazgos pueden deberse a que en la mayoría de nuestros pacientes la hipertensión pulmonar es secundaria a

cardiopatía congénita con un flujo pulmonar aumentado y a una elevación de la presión venosa pulmonar factores que dependen más de la presión diastólica no tanto así de un aumento de la resistencia del lecho vascular pulmonar factor que depende más de la presión sistólica.

Se ha reportado que la dosis de carga de levosimendan produce en algunos pacientes hipotensión sintomática⁶¹, en nuestro estudio no hubo disminución de la presiones aorticas en forma significativa lo que confirma que el levosimendan es bien tolerado y seguro en pacientes pediátricos.²⁸

También investigamos que tanto las presiones pulmonares y aorticas disminuyen con levosimendan a los 2 minutos versus 10 minutos de aplicación de la dosis de carga observándose que a mayor tiempo es decir a los 10 minutos (20 minutos tiempo total) se evidencio mayor disminución de la presión sistólica y media de la arteria pulmonar esto es porque la infusión de la dosis de ataque del levosimendan alcanza su concentración plasmática pico en 20 minutos⁵⁶; sin embargo en diferentes estudios se observó que la mayor mejoría del volumen minuto, volumen sistólico, presión en cuña, presión media arterial pulmonar, presión media auricular derecha, resistencia vascular sistémica y resistencia vascular pulmonar se produce a las 6 horas de la infusión del fármaco^{15,62} esto podría explicar porque en nuestro estudio al analizar los valores basales y compararlos con el levosimendan no se presento disminución de las presiones pulmonares en forma significativa; por lo que no se puede descartar que un intervalo de tiempo mayor de observación podría haber sido más eficaz.

En nuestro estudio el 42% de los pacientes tuvieron prueba reto positiva o con buena respuesta de la reactividad pulmonar, es decir la disminución de la presión arterial pulmonar media de al menos 5mmhg; aunque la Sociedad Europea de Cardiología reporta una respuesta positiva a la disminución de la PAMP de al menos de 10 mmhg ó hasta llevar la PAMP a un valor absoluto de 40 mmhg, acompañado o no de incremento en el GC^{43,48}, esta definición fue originalmente para valorar que pacientes son candidatos a una terapia a largo plazo con vasodilatadores no en pacientes con cardiopatías congénitas en los que se busca si son o no son candidatos a un tratamiento quirúrgico por lo cual una definición validada de un test positivo sigue siendo un tema controversial.⁴⁹

De los pacientes con prueba positiva comparando los valores basales contra la aplicación de levosimendan, se evidencio que tanto a los 2 y 10 minutos posterior a la dosis de carga hubo disminución significativa, de la presión sistólica, diastólica y media arterial pulmonar es decir hay buena reactividad pulmonar como también lo evidencio Kleber y colaboradores²⁷ quienes dentro de sus criterios de inclusión fueron pacientes con HAP con al menos PAMP de 30 mmhg y con prueba reto positiva con cualquier vasodilatador, estos pacientes tuvieron disminución significativa de la resistencia vascular pulmonar y presión sistólica arterial pulmonar posterior a la administración de infusiones repetitivas de levosimendan en forma aguda (24 h) y a largo plazo (2 meses).

En nuestro estudio 10 (28%) pacientes tuvieron aumento paradójico de las presiones pulmonares con levosimendan, el mecanismo del aumento de las presiones pulmonares con levosimendan puede ser explicado por un aumento del gasto cardíaco debido a un aumento de la contractilidad del ventrículo derecho en presencia de resistencias vasculares fijas es decir una prueba reto negativa, esta elevación de las presiones pulmonares también fue observado por Cavusoglu y colaboradores⁶³ quienes reportaron dos casos con HAP idiopática, insuficiencia cardíaca derecha y una prueba reto negativa, en los cuales hubo aumento de las presiones pulmonares con levosimendan, además en el estudio de Turanlahti y colaboradores²⁸ también se observo un aumento del 6% de la PSAP a los 25 minutos de la infusión del fármaco, la PDAP aumento desde un basal de 15 (4) mmhg a 4 mmhg (18%) y 5 mmhg (23%) a los 10 minutos y 25 minutos después de la infusión de levosimendan; sin embargo, aunque los resultados de estos dos estudios no fueron estadísticamente significativos, fue motivo para una editorial de Tagarakis y colaboradores⁶⁴ que se preguntan si la hipertensión arterial pulmonar puede ser atribuido al levosimendan?, pregunta que debe ser contestada en futuros estudios bien diseñados, prospectivos y randomizados.

La disminución de las presiones pulmonares con levosimendan en pacientes con una prueba reto positiva y la no disminución o aumento paradójico de las presiones pulmonares en pacientes con prueba reto negativa, sugiere que el efecto vasodilatador pulmonar de levosimendan puede ponerse de manifiesto cuando el lecho vascular está en un estado de vasoconstricción reversible.

Por lo tanto, hay que señalar que el levosimendán como vasodilatador pulmonar puede ser ineficaz en la reducción de las presiones pulmonares y puede dar lugar a un aumento paradójico en pacientes con HAP sin reactividad vasopulmonar (prueba reto negativa).⁶⁵

Dentro las limitaciones de nuestro estudio, fueron un limitado número de pacientes que tal vez pudo haber contribuido a no presentar significancia estadística en la mayoría de las variables estudiadas, a la no medición del gasto cardíaco, presión de enclavamiento pulmonar, presión media de la aurícula derecha y de las resistencias vasculares pulmonares, siendo esta última relacionada directamente con la respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora.

Además a la no medición del índice de Resistencia Vascular Pulmonar consideradas junto con la PMAP como los 2 principales indicadores individuales pronosticas de sobrevida.^{66,67}

CONCLUSIONES

1. La infusión intravenosa de la dosis de carga de levosimendan produce disminución de la presión diastólica arterial pulmonar desde los dos minutos debido a la vasodilatación pulmonar lo que condiciona un robo del flujo diastólico inmediato sin producir cambios en la presión diastólica aórtica.
2. El efecto del levosimendan a los 10 minutos de aplicado produce disminución de la presión sistólica pulmonar al haber una caída de las resistencias pulmonares.
3. La comparación entre la presión media pulmonar y aórtica demuestra una respuesta al efecto del levosimendan a los 10 minutos, al obtenerse una diferencia mayor a 5mmHg.
Existe un aumento paradójico en las presiones sistólicas tanto aórtica como pulmonar en pacientes con prueba reto negativa ya que se obtiene un efecto inotrópico positivo que mejora el gasto cardiaco pero sin efecto vasodilatador lo cual puede ser secundario a Enfermedad vascular pulmonar

BIBLIOGRAFÍA

1. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet* 2000; 97: 319-25.
2. Dirección General de Información en Salud, Secretaría de Salud. Mortalidad preescolar. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2005; 62: 69-82.
3. Berman Rosenzweig E.; Eisenmenger Syndrome in Adults. Strategies to correct Congenital Defects before Fixed Vascular Disease develops. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2003 Vol 2 Nº 2 pag. 13 – 19.
4. D'Alonzo GE.;Barst RG.; Ayres SM. Et al.; Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991: 115:343-9.
5. Sandoval J.; Síndrome de Eisenmenger. *Avances en la Patobiología y Tratamiento*. *Archivos de Cardiología de México*. Vol 72 Supl. 1 Ene-Mar Pag. 207-211.
6. Gutiérrez-Larraya F, Mendoza A. Síndrome De Eisemenger y Tratamiento Médico de la Hipertensión Pulmonar en Pediatría. En *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica*;Cap 35:1-17.
7. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008; 68:1049-66.
8. Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:665-70.

9. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*.2009; 19:431-5.
10. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*.2009; 95:312-7.
11. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamic and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11 Suppl: S57-69.
12. Robledo PJ, Rosas RM, Campos CR, Morales-Blanchir J. Test de reactividad vascular pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax* 2006, Vol. 65(S4):43-50.
13. Barr Frederick E, Duncan Macrae. Inhaled nitric oxide and related therapies. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11[Suppl.]:S30–S36).
14. Dimpna C. Albert, Montserrat Pujol. Hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca en cardiopatías congénitas: fisiopatología, clínica y manejo. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular* 2004;10(4):230-238.
15. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102:2222–2227.
16. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903–1912.
17. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:665–677.
18. Cavusoglu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirustu C, Gorenek B, et al. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol* 2008; 127:e188–e191.
19. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, Kaye AD. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg* 2002; 94:1427–1433.
20. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, Brimiouille S. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2814–2819.
21. Missant C, Rex S, Segers P, Wouters PF. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:707–715.
22. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:1489 –1492.

23. Duygu H, Ozerkan F, Zoghi M, Nalbantgil S, Yildiz A, Akilli A, et al. Effect of levosimendan on right ventricular systolic and diastolic functions in patients with ischemic heart failure. *Int J Clin Pract* 2008; 62:228–233.
24. Yılmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels* 2009; 24:16–21.
25. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, Metzler B, Jonetzko P, Frick M, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz* 2008; 33:368–373.
26. Costard-Jäckle A, Fischer B, Haake N, et al. Severe pulmonary hypertension in endstage heart failure: impressive reduction of transpulmonary gradient with levosimendan [abstract]. *Eur J Heart Fail.* 2003;2 (suppl):151-152.
27. Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, Costard-Jackle A, Ewert R, Kivikko M et al. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:109–115.
28. Turanlahti Maila, Boldt Talvikki, Palkama Tessa, Antila Saila, Lehtonen Lasse, Erkki. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004 Vol. 5, No. 5, 457-462.
29. Abman Steven H. Pulmonary hypertension in children: A historical overview *Pediatr Crit Care Med* 2010 Vol. 11, No. 2 (Suppl.) S4-S9.
30. Rashid A, Ivy D: Pulmonary hypertension in children. *Curr Paediatr* 2006; 16:237–247.
31. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:2–22
32. Rosenzweig EB, Barst RJ: Idiopathic pulmonary hypertension in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:372–380.
33. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 SupplS):5S–12S.
34. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, Van Loon RL, Hoendermis E, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120: 198-204.
35. Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2004; 23: 273-81.
36. Berger RM. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19:311-4.
37. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young.* 2008; 18:22-5.
38. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25: 2243-78.

39. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 Suppl 1:S43-54.
40. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95:312-7.
41. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1179-93.
42. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israel-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation*. 2009;119:374-81.
43. Galiè N, Ussia G, Pasarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75:55a-62a.
44. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Gaine S. Diagnosis and differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-7S.
45. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1425–36.
46. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265–70.
47. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid A, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
48. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical Trials, and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S-88S.
49. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 1 26: 35S-62S.
50. Gillies PS, Goa KL, Figgitt DP. ADIS new drug profile: levosimendan. *Drugs* 2001. 2001; 61.
51. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 288(1):316-325.
52. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol*. 1997; 333:249-259.
53. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283(1):375-383.

54. Lilleberg J, Antila S, Karlsson M, Nieminen MS, Pentkainen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56:554-563.
55. Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS. Dose-range study of a new calcium sensitizer levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26:563-569.
56. Sandell E-P, Hayha M, Antila S, Heikkinen P et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 26:557-562.
57. Antila S, Huuskonen H, Nevalainen T et al. Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs. *Eur J Pharma Sci.* 1999; 9:85-91.
58. Francisco J. De Abajo. La declaración de Helsinki VI: Una revisión necesaria pero suficiente?. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2005; 21(3):862-869.
59. Eduardo Lazcano Ponce, Eduardo Salazar-Martínez, Pedro Gutiérrez Castellon et al. Ensayos clínicos aleatorizados: Variantes, métodos de aleatorización, análisis, Consideraciones éticas y regularización. *Salud Pública de México.* 46(6):559-584,2004.
60. Morales-Blanhir JE, Santos S, de Jover L, Sala E, Pare C, Roca J, Rodríguez- Roisin R, Barberà JA. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225-34.
61. Follath F, Hinkka S, Jager D, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J cardiol.* 1999;83 (suppl 12B):21(I)-25(I).
62. Orion Corp. SIMDAXR Clinical Written Summary. 2000.
63. Cavusoglu Y., Beyaztas A., Birdane A., Ata N. Levosimendan is not effective in reducing pulmonary pressures in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: report of two cases. *J Cardiovasc Med* 2009; 10:503–507.
64. Tagarakis GI., Baddour AJ., Tsilimingas NB. Can pulmonary artery hypertension be attributed to levosimendan? A problematic based on a patient's case. *J Cardiovasc Med* 2009.
65. Cavusoglu Y., Beyaztas A., Birdane A. Necmi A. Levosimendan and pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2010, 11:478–480.
66. Sitbon O. Acute vasodilator testing in PAH. *Advances in Pulmonary Hypertension Autumn 2003 Vol 2 N° 3.* pag. 18.
67. Raffy O., Asarían R., Brenot F. et al.; Clinical Significance of the Pulmonary Vasodilator Response during Short Term Infusion of Prostacyclin in Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 1996;93:484-8.

TRAZO DE LA CURVA DE PRESIONES OBTENIDA EN UN PACIENTE REACTIVO A LA PRUEBA RETO CON LEVOSIMENDAN, BASAL CON LEVOSIMENDAN A LOS 2 MINUTOS Y A LOS 10 MINUTOS.

Z

Caso

