



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital General Centro Médico La Raza

Departamento de Anestesiología Pediátrica

T E S I S

**EVALUAR EL USO DE LEVOSIMENDAN PARA LA PREVENCIÓN DEL
SÍNDROME DE BAJO GASTO (SBGC) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
SOMETIDOS A CORRECCIÓN PARCIAL O TOTAL DE TETRALOGÍA DE
FALLOT.**

P R E S E N T A

Dra. Karla Itzel Gutiérrez Riveroll

Para obtener la subespecialidad de

ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

Asesores:

Dr. Juan José Dosta Herrera

Dr. Danira Campos González.



Ciudad de México, febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Índice

Tema	Página
1. Autores	2
2. Resumen	3
3. Antecedentes	8
4. Pregunta de investigación	27
5. Justificación	28
6. Objetivo	29
7. Materiales y métodos	30
8. Descripción del estudio	31
9. Variables	33
10. Análisis estadístico	37
11. Resultados	38
12. Discusión	42
13. Conclusión	44
14. Bibliografía	45



Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Jefe de Enseñanza.
UMAE Dr. Gaudencio González CMN La Raza.

Dr. Danira Campos González.
Asesor de Tesis
Adscrito al Departamento de Anestesiología Pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio
González CMN La Raza.

Dr. Juan José Dosta Herrera
Asesor de tesis
Titular curso de anestesiología pediátrica.

Dra. Karla Itzel Gutiérrez Riveroll,
Residente segundo año Anestesiología Pediátrica
UMAE Dr. Gaudencio González CMN La Raza.



EVALUAR EL USO DE LEVOSIMENDAN PARA LA PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE BAJO GASTO (SBGC) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CORRECCIÓN PARCIAL O TOTAL DE TETRALOGÍA DE FALLOT.

K. Gutiérrez Riveroll, R, D. Campos gonzalez,, Jiménez Aguilar, JJ José Dosta Herrera.

Departamento Anestesiología Pediátrica. Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Cd. de México.

Resumen:

Antecedentes

La tetralogía de Fallot es una de las cardiopatías cianóticas más frecuentes de nuestro país, ocupando el segundo lugar reportado por el programa nacional de salud 2007-2012 y su prevalencia se sitúa alrededor de 11% de los recién nacidos vivos con diagnóstico de cardiopatía congénita.

Es una malformación de origen conal (mala septación a expensas de la salida hacia la pulmonar) caracterizada por: estenosis infundibular pulmonar (requisito indispensable), comunicación interventricular, dextroposición de la aorta e hipertrofia del ventrículo derecho.

El principal determinante es el grado de obstrucción y aunque en la sístole el cortocircuito es derecha a izquierda, al principio de la diástole se ha documentado de izquierda a derecha. El Fallot: es severo cuando el cortocircuito es derecha a izquierda mayor al 45%, moderado entre 25 – 45% y leve entre 10-25%, mientras que si el cortocircuito de derecha a izquierda es menor de 10% el paciente no será cianótico constituyendo el llamado Fallot rosado.



Dentro de la evolución clínica se describen los siguientes eventos potenciales: cianosis proporcional a la severidad de la obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho, policitemia secundaria a la hipoxia con disnea progresiva, deficiencia de hierro, crisis hipóxicas entre los dos y 12 meses, retraso en el crecimiento, absceso cerebral, endocarditis, insuficiencia aórtica y coagulopatía secundaria a la cianosis-hipoxia.

Síndrome de bajo gasto (SBGC)

Es el síndrome provocado por la incapacidad de la bomba cardiaca, de mantener un volumen minuto cardiaco (VMC) adecuado, para satisfacer las necesidades tisulares de oxígeno y remover los metabolitos tóxicos. Los pacientes sometidos a corrección de tetralogía de Fallot se consideran pacientes con un tiempo de isquemia prolongado en los cuales se podrán reportar datos clínicos de mala perfusión tisular: palidez, extremidades frías, disminución de los pulsos periféricos y llenado capilar enlentecido.

En definitiva, el SBGC tiene una etiología diferente, presenta una fisiopatología multifactorial y peculiar en la que se observan fenómenos de aturdimiento, inflamatorios y apoptóticos, con un componente transitorio potencialmente reversible, lo que hace que precise un manejo terapéutico muy dinámico y diferente

Con respecto al manejo del SBGC se reporta en un estudio por Khantwal et al el uso exitoso de levosimendán como inotrópico primario en la cirugía de cardiaca pediátrica en un estudio observacional en 110 pacientes una dosis de carga de 12 mcgs/Kg en 10 minutos durante el recalentamiento de la bomba extracorpórea. Los parámetros evaluados: FC > percentila 5, TA > percentil 5, uresis > 0.5ml/kg/hr, ScVO₂ (saturación venosa central de O₂ >60%) y el lactato (<2 mmol) al ingreso de la unidad de terapia intensiva pediátrica, a las 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas.

Levine et al reportaron en una comparación aleatorizada con dobutamina, que el levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores y menos tiempo de estancia en el área de cuidados críticos.

En otros estudios en la población pediátrica se comparó levosimendan con milrinona (40 infantes), se observó un incremento mayor en el gasto cardiaco y el índice



cardíaco monitoreado con ultrasonido transesofágico en el grupo levosimendán (perfusión desde la derivación cardiopulmonar y 24 hrs después 0.1 mcg/kg/min o 0.5 mcg/kg/min). En el grupo milrinona solo se mantuvo la estabilidad hemodinámica sin reporte de mejora en los parámetros ya mencionados.

Razón por la cual proponemos realizar en nuestro Hospital el uso de levosimendán versus manejo convencional milrinona en monoterapia o asociado a otros agentes inotrópicos, así como el seguimiento de estos pacientes en la unidad de terapia intensiva pediátrica por 12 horas. Ofreciendo así una alternativa para la prevención del SBGC que continúa en estudio con el levosimendán con respuestas favorables en esta población. Y que no ha sido realizada en nuestra institución ,además de mejorar la comunicación con la unidad de terapia intensiva pediátrica en vigilar la eficacia y seguridad del fármaco en la corrección de la tetralogía de Fallot, durante el transanestésico y el posoperatorio las primeras horas.

Los estudios más representativos hablan de la eficacia y seguridad del fármaco basándose principalmente en el monitoreo de la saturación venosa mixta y el equilibrio ácido (tomando en cuenta el valor del lactato) que se realizará durante nuestro estudio, así como variables hemodinámicas (TA, FC) y medidas de perfusión tisular como el llenado capilar y la cuantificación de uresis.

Pregunta de investigación

¿La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot previene el síndrome de bajo gasto?

Objetivo

Evaluar el uso de levosimendán para prevención de síndrome de bajo gasto cardíaco en pacientes sometidos a corrección de Tetralogía de Fallot.

Hipótesis verdadera

La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot previene el síndrome de bajo gas.

Hipótesis nula

La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot no previene el síndrome de bajo gas.

Materiales y Métodos



Tipo de estudio:

Ensayo clínico aleatorizado controlado abierto (no hay ceguedad)

Por la captación de la información: prospectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal

Por la presencia de un grupo control: comparativo

Lugar: Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza CMN “La Raza”

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a corrección parcial o total de Tetralogía de Fallot (que cumplan con protocolo)
- Cualquier sexo
- Pacientes con el siguiente rango de edad: 0-13 años.

Criterios de exclusión: Uso de ECMO previo.

Criterios de eliminación: Antecedentes de reacción alérgica a levosimendan

Para obtener el **tamaño de la muestra** se utiliza la fórmula de proporciones. El tamaño de la muestra se estima en 19 pacientes. Para efectos de esta investigación se tomó un nivel de confianza del 95%.

Grupo1: perfusión de levosimendán 0.1 mcg/kg/min desde la inducción anestésica

Grupo2: manejo convencional desde la inducción o la salida de CEC con milrinona (0.5mcg/kg/min) como monoterapia o asociada a otro inotrópicos.

Descripción del estudio:

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez” del Centro Médico Nacional “La Raza”, se obtendrá y se firmara el consentimiento informado (ANEXO 1) y de acuerdo a las Normas Internacionales y Locales para la participación en el presente estudio de diseño experimental prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado abierto controlado (no ceguedad); se llevara a cabo la selección de pacientes que cumplan los criterios de inclusión para un total de 19 pacientes, durante la valoración preanestésica se les informara detalladamente sobre la posibilidad de formar parte de estudio experimental para la administración de levosimendán en la prevención de SBGC. En caso de aceptar se solicitará su autorización firmando y escribiendo



su nombre completo en la carta de consentimiento bajo información, posteriormente de forma aleatoria, conforme vayan llegando y cumpliendo con todos los criterios se asignarán aplicando tablas de aleatorización, utilizando la técnica de hoja de números seriados se formarán 2 grupos. Grupo convencional y el otro iniciara la perfusión del levosimendán durante la inducción anestésica a 0.1mcg/kg/min – 0.2mcg/kg/min y se tomara gasometría y parámetros hemodinámicos (Lactato, Ph, SvcO2%, PA, FC, Uresis) antes de entrar a circulación extracorpórea, al salir y en la terapia intensiva pediátrica a las 12 hrs de estancia en esta unidad. El servicio de terapia intensiva podrá llevar el levosimendan de ser necesario hasta una dosis máxima 0.2 mcg/kg/min, dosis reportada en la literatura en población neonatal y pediátrica sin eventos adversos que pogan en riesgo la vida del paciente.

Análisis estadístico

Se planea realizar estadística descriptiva utilizando para variables cuantitativas medidas de tendencia central media y mediana. De dispersión: desviación estándar o rangos intercuartilares de acuerdo al tipo de distribución; para variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Para la comparación de los grupos en el estado basal se realizará análisis univariado: para variables cuantitativas con T de Student o U de Mann y Whitney de acuerdo al tipo de distribución y para variables cualitativas Chi Cuadrada.



Antecedentes

Introducción

La tetralogía de Fallot es una de las cardiopatías cianóticas más frecuentes de nuestro país, ocupando el segundo lugar reportado por el programa nacional de salud 2007-2012 y su prevalencia se sitúa alrededor de 11% de los recién nacidos vivos con diagnóstico de cardiopatía congénita. Su etiología es desconocida, se supone multifactorial y con un riesgo de recurrencia del 3% sin familiar de primer grado afectado (1).

Tetralogía de Fallot

Es una malformación de origen conal (mala septación a expensas de la salida hacia la pulmonar) caracterizada por: estenosis infundibular pulmonar (requisito indispensable), comunicación interventricular, dextroposición de la aorta e hipertrofia del ventrículo derecho (2,3). Fig. 1.

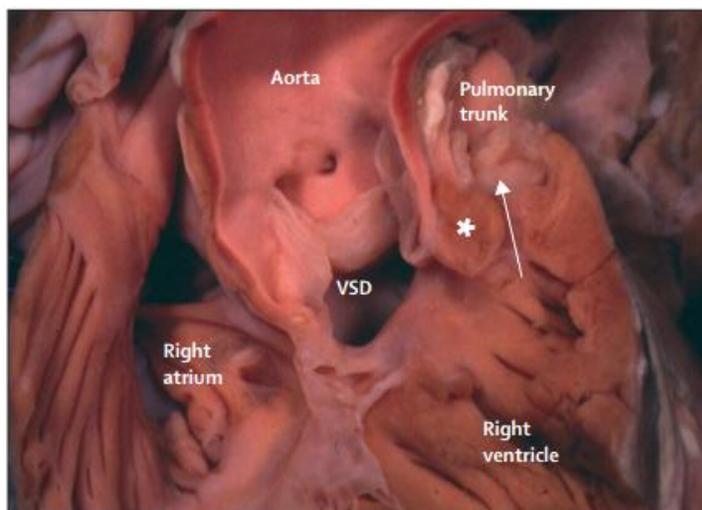


Figure 1: Morphological features of tetralogy of Fallot

Fig.1



La fisiopatología del Fallot se encuentra determinada por el grado de obstrucción a la salida del ventrículo derecho hacia la pulmonar (obstrucción infundibular y valvular), en menor grado se involucrarán las resistencias pulmonares, si son bajas se propiciará el cortocircuito de derecha a izquierda y si son altas se limitará el flujo hacia la pulmonar. En los casos graves la sangre proveniente de la aurícula derecha pasará del ventrículo derecho a la aorta, al igual que la sangre proveniente del ventrículo izquierdo; sin embargo, el cortocircuito en las diferentes fases del ciclo cardiaco es variable, influyendo factores como la complianza ventricular y la tensión miocárdica. Pero como se mencionó anteriormente el principal determinante es el grado de obstrucción y aunque en la sístole el cortocircuito es derecha a izquierda, al principio de la diástole se ha documentado de izquierda a derecha. Esta sangre se mezclará en la aorta, dando como resultado el grado de desaturación del paciente y esta es la sangre que irriga la circulación sistémica, desaturada en comparación con el ventrículo izquierdo. Este aspecto permite clasificar desde el punto de vista hemodinámico la severidad del Fallot: es severo cuando el cortocircuito es derecha a izquierda mayor al 45%, moderado entre 25 – 45% y leve entre 10-25%, mientras que si el cortocircuito de derecha a izquierda es menor de 10% el paciente no será cianótico constituyendo el llamado Fallot rosado. También hay que tomar en cuenta que debido a que la comunicación interventricular en general es grande, los dos ventrículos tienen igual presión. De la sangre que va al lecho vascular pulmonar, parte viene del ventrículo derecho a través del infundíbulo y válvula pulmonar y parte proviene de la aorta, ya sea a través del ductus cuando existe o a través de arterias bronquiales que son una fuente de circulación colateral, y puede representar hasta el 40% del total del flujo sistémico. Dependiendo de la circulación colateral, habrá una mejor oxigenación del paciente y esto es bueno por un tiempo determinado e incluso es salvador en las primeras etapas de la vida; sin embargo, cuando la circulación colateral es grande, las arterias pulmonares van sufriendo cambios progresivos de su pared, pudiendo llegar a establecerse una



hipertensión pulmonar severa. La cantidad de flujo de retorno de los pulmones determinará el tamaño de las cavidades izquierdas (4,5).

En los casos severos, la sangre que pasa a los pulmones es muy escasa y la desaturación aórtica es muy importante, razón por la cual estos pacientes son cianóticos desde el nacimiento y se encuentran en una situación crítica; además, sus cavidades izquierdas son hipoplásicas (Fallot extremo). La desaturación de estos pacientes estimula la médula ósea, instaurándose policitemia que se hace cada vez más marcada. Se aumenta la viscosidad sanguínea que junto con el bajo flujo pulmonar proporciona microtrombosis. A nivel distal de los dedos, la hipoxia y el tipo de circulación son causantes de la osteoartropatía, manifestada por dedos en palillos de tambor.

Los Fallot moderados y leves: la presión en el ventrículo izquierdo puede ser mayor que la del derecho, estableciéndose inicialmente en los casos más leves un cortocircuito de izquierda a derecha, puede ser indistinguible de una comunicación interventricular. Como existe un retorno venoso pulmonar normal, entonces las cavidades izquierdas son normales; sin embargo, progresivamente se va acentuando la estenosis a nivel infundibular hasta que en promedio de 3 meses a 6 meses de vida se hace aparente el cuadro típico de tetralogía de Fallot.

Dentro de la evolución clínica se describen los siguientes eventos potenciales: cianosis proporcional a la severidad de la obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho, policitemia secundaria a la hipoxia con disnea progresiva, deficiencia de hierro, crisis hipóxicas entre los dos y 12 meses, retraso en el crecimiento, absceso cerebral, endocarditis, insuficiencia aórtica y coagulopatía secundaria a la cianosis-hipoxia (5,6).

Tratamiento quirúrgico

La indicación quirúrgica la define la clínica, en pacientes asintomáticos (Fallot leve-moderado), la actitud actual ante esta patología es realizar una corrección completa,



entre los 3 meses y 6 meses. Si el paciente presenta un Fallot severo independientemente de la edad la corrección total se realizará de inmediato.

Los niños con Fallot extremo (tracto de salida muy estrecho por severo desplazamiento anterior del septum infundibular) con edad menor de 6 meses de vida con crisis hipóxica o disminución de la saturación por debajo de 80%, se prefiere realizar Fístula Sistémico Pulmonar previamente para evitar morbilidad. Aunque de acuerdo a reportes multicéntricos se ha descrito que no hay diferencia significativa en la sobrevida entre el grupo de pacientes corregidos en un solo tiempo que en dos tiempos (7,8).

La operación correctiva consiste en el cierre de la Comunicación interventricular (CIV) por vía auricular o ventricular, y de la desobstrucción del tracto de salida en el nivel que se encuentre estenosado. Así, se podrán hacer valvulotomías pulmonares, resecciones infundibulares, ampliaciones del tracto de salida o plastias de las arterias pulmonares. En definitiva, hay que dejar la vía pulmonar lo más abierta posible, con el fin de reducir al máximo la presión del ventrículo derecho (7,8,9).

La historia natural de la enfermedad depende del grado de disminución del flujo pulmonar y de los defectos y enfermedades asociadas que complican la enfermedad. Se calcula que el 25% de los niños con Tetralogía de Fallot fallecen antes del año de edad, un 40% antes de los 4 años y 70% antes de los 10 años. La incidencia de complicaciones graves como el accidente trombótico cerebrovascular y en otros órganos vitales como riñón e hígado, aumentan con la edad y el grado de policitemia. La muerte se asocia a las crisis hipóxicas y al daño cardíaco crónico: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, la isquemia subendocárdica y el cierre del ductus arterioso (7,8).

Circulación extracorpórea (CEC)

Los problemas más importantes, entre otros, que plantea el uso de la CEC en la población pediátrica son: hemodilución al mezclarse la volemia del paciente con el



cebado, bajas presiones de perfusión 20-30mmHg y variaciones de esta según las necesidades del cirujano (9).

El cebado de la máquina de circulación extracorpórea se realiza principalmente con cristaloides, paquete globular, coloide o plasma fresco congelado para garantizar un nivel adecuado de factores de coagulación y elevar el nivel de presión oncótica, favoreciendo la reducción del edema y las alteraciones a nivel pulmonar. En el caso de los pacientes con importante poliglobulia no es necesario el uso de paquete globular se utiliza un cebado con soluciones cristaloides y un agente osmótico manteniendo el hematocrito ya mencionado (10,11,12).

La hemodilución mejorará los efectos adversos de la CEC por una reducción significativa de la viscosidad, disminución en las resistencias periféricas y aumento en la perfusión tisular, disminuye la presentación del pulmón de bomba, aumenta el flujo de perfusión renal, disminución del riesgo de transmisión de enfermedades (hepatitis, VIH) y se ha permitido realizar procedimientos quirúrgicos a pacientes con creencias religiosas, que prohíben el tratamiento con hemoderivados (12).

El manitol se añade con el objetivo de garantizar una diuresis osmótica y para contrarrestar la liberación de radicales libres. Los esteroides estabilizan las membranas y disminuyen el daño isquémico. La población pediátrica, en especial los neonatos tienen una tasa metabólica mayor que el adulto, razón por la cual se necesitan flujos más elevados y serán más altos cuanto menor sea la edad del paciente. A pesar de todas las medidas de protección de órganos y avances recientes en las técnicas extracorpóreas, existe un tiempo límite para el tiempo de isquemia (pinzamiento aórtico) durante la reparación de defectos congénitos del corazón en niños, alrededor de 85 minutos. De forma general se dice que un tiempo de paro inferior a 60 minutos y un tiempo CEC menor de 90 minutos garantizan una baja incidencia de complicaciones (11, 12).



Otro parámetro muy importante es el manejo de los gases en sangre para mantener un pH óptimo durante la hipotermia y mantener la regulación del flujo cerebral sin descender demasiado la presión de CO₂, contribuyendo a evitar la isquemia cerebral. La técnica utilizada para mantener un flujo cerebral es pH-STAT, produce una pérdida de la autorregulación cerebral, con un aumento global del flujo cerebral y redistribución del mismo hacia áreas más profundas del cerebro, lo que implica un enfriamiento cerebral más homogéneo y rápido junto a un mejor aporte de O₂ cerebral.

La cardioplejia debe administrarse periódicamente cada 20 minutos y garantizar la temperatura miocárdica por debajo de los 28 grados centígrados. Existe un aumento en la producción de radicales libre a los 4 minutos después de comenzada la reperfusión y puede durar hasta 3 horas después del despinzamiento aórtico. Es necesario prestar atención a los niveles séricos de lactato. Una cifra entre 2-4 mmol/l nos alerta sobre hipoperfusión tisular y los niveles superiores a 6, se asocian con un aumento considerable de la mortalidad a la salida de la circulación extracorpórea y la mortalidad postoperatoria (12).

A la salida de CEC: el recalentamiento comienza con el incremento de la temperatura en la CEC y en el colchón, 8 -10 grados centígrados por encima de la temperatura central. La actividad eléctrica comienza habitualmente cuando el paciente se calienta. El hematocrito debe ser alrededor de 25-30% antes de salir de la CEC. Los pacientes en que no es posible la reconstrucción completa y en aquellos con disfunción miocárdica, toleran niveles de hematocrito menor al 25% o menos. La función ventricular se mejora optimizando la precarga, la frecuencia y el ritmo cardiaco, mejorando la contractilidad con inotrópicos y disminuyendo la poscarga (presión de la arteria pulmonar y la resistencia periférica) con vasodilatadores, mejorando la perfusión coronaria. El bloqueo auriculo-ventricular es una arritmia frecuente después de la reconstrucción anatómica debido a la posición del sistema



de conducción debajo de la comunicación interventricular, ocurre edema y lesión del mismo (13,14).

La disfunción ventricular derecha se trata disminuyendo la resistencia vascular pulmonar con vasodilatadores e hiperventilación y mejorando la perfusión coronaria. El ventrículo derecho depende de una buena presión sistólica para su perfusión coronaria, necesaria para mantener una adecuada presión arterial sistémica (15,16).

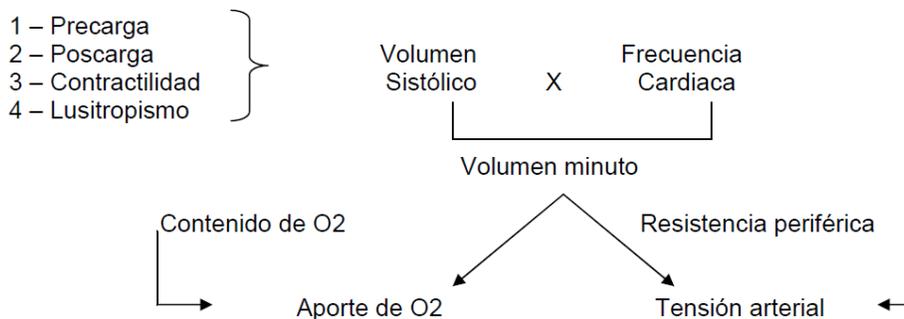
Síndrome de bajo gasto (SBGC)

El síndrome de bajo gasto representa una serie de complicaciones en el 25% de los niños sometidos a cirugía de corazón abierto, en el posoperatorio inmediato. Se asocia con ventilación mecánica y estancia hospitalaria prolongadas, así como uso de múltiples drogas vasoactivas. Contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad en esta población. Se ha considerado como factor negativo pronóstico en el posquirúrgico de la cirugía de cardio-pediatria (16,17,18).

1. CONCEPTO, DEFINICIONES,

Es el síndrome provocado por la incapacidad de la bomba cardiaca, de mantener un volumen minuto cardiaco (VMC) adecuado, para satisfacer las necesidades tisulares de oxígeno y remover los metabolitos tóxicos (19).

El gasto cardiaco (GC) depende de la interacción de los siguientes factores:



Grzona, M.E. Manejo del bajo gasto cardiaco en el posoperatorio cardiovascular pediátrico. Revista Médica Universitaria. Facultad de Ciencias Médicas-Uncuyo. Vol 6 No.2 ;2010.



Se ha propuesto que puede estar relacionado con una respuesta autoinmune tras la apertura del pericardio. En 1963 se encontraron anticuerpos anticorazón, aunque el papel de los mismos en la patogenia de la enfermedad no está claro (20,21). La mayoría de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca experimentan un cuadro de bajo gasto en el intervalo de 6-24 horas del postoperatorio (22,23).

2.-HAY O NO FACTORES DE RIESGO PREDICTIVOS DE SBG

Entre los factores que contribuyen al desarrollo del síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) se señalan: la insuficiencia pulmonar residual, presencia de un pequeño defecto septal no diagnosticado, estrechez de las ramas pulmonares, resección muy amplia del músculo ventricular, arritmias cardíacas mantenidas, deficiente protección miocárdica durante la CEC y tiempo de pinzamiento aórtico prolongado (22,23).

3.-CUADRO CLINICO

El elemento más importante para el diagnóstico de bajo gasto cardíaco es la apariencia clínica del paciente, las decisiones deben basarse en el conjunto de datos que aporte el examen clínico y el monitoreo continuo.

Los pacientes sometidos a corrección de tetralogía de Fallot se consideran pacientes con un tiempo de isquemia prolongado en los cuales se podrán reportar datos clínicos **de mala perfusión tisular**: palidez, extremidades frías, disminución de los pulsos periféricos y llenado capilar enlentecido. **El flujo urinario puede ser menor a 0.5ml/kg/hr.**

Monitoreo hemodinámico:

Se deberá realizar un electrocardiograma continuo para el análisis de arritmia y verificar la evolución de los fenómenos isquémicos. Ya que suelen presentar **taquicardia o pérdida del ritmo sinusal.**

La presión arterial deberá ser invasivo a través de la arteria radial, resulta imprescindible en cirugías de moderada a gran complejidad como es el caso de la



corrección total de la Tetralogía de Fallot. Se presentará con frecuencia en el SBGC una **presión diferencial disminuida a menos de 30 mmHg**.

Hipotensión PA media <60 mmHg en niños mayores, <50 mmHg en el lactante y < 45 mmHg en el neonato (tomando en cuenta la percentila por talla en la cual se encuentra el paciente pediátrico mínima 3, máxima 95). La onda normal tiene un rápido ascenso y es dicrótica. Una onda pequeña y arrastrada es expresión de mala contractilidad. La presión arterial (PA) no invasiva no es representativa cuando se altera la perfusión periférica.

Presión de la arteria pulmonar (PAP): en muchos centros se utiliza el registro continuo de la PAP en el postoperatorio lo que resulta muy útil en aquellas patologías que cursan con hiperflujo e hipertensión pulmonar (HTP), ya que tienen riesgo de aparición de crisis en el postoperatorio inmediato. Este registro es útil para control y manejo de la PAP. Se realiza mediante la colocación de un catéter fino a través del tracto de salida del ventrículo derecho y excepcionalmente a través de la colocación de un catéter tipo Swan Ganz. Permite el monitoreo continuo de la **saturación venosa mixta SVO₂ (>65%)** por un catéter de fibra óptica o saturación venosa central SvcO₂ (>75%) a través de un catéter a nivel subclavia, yugular o femoral (22, 23, 24).

Presión venosa central (PVC): en toda cirugía de cierta complejidad es necesario el registro de la PVC mediante la colocación de un catéter venoso central subclavio/yugular/femoral. Resulta muy importante cuando se presume disfunción del ventrículo izquierdo o alteraciones de la válvula AV izquierda.

Valores gasométricos de utilidad:

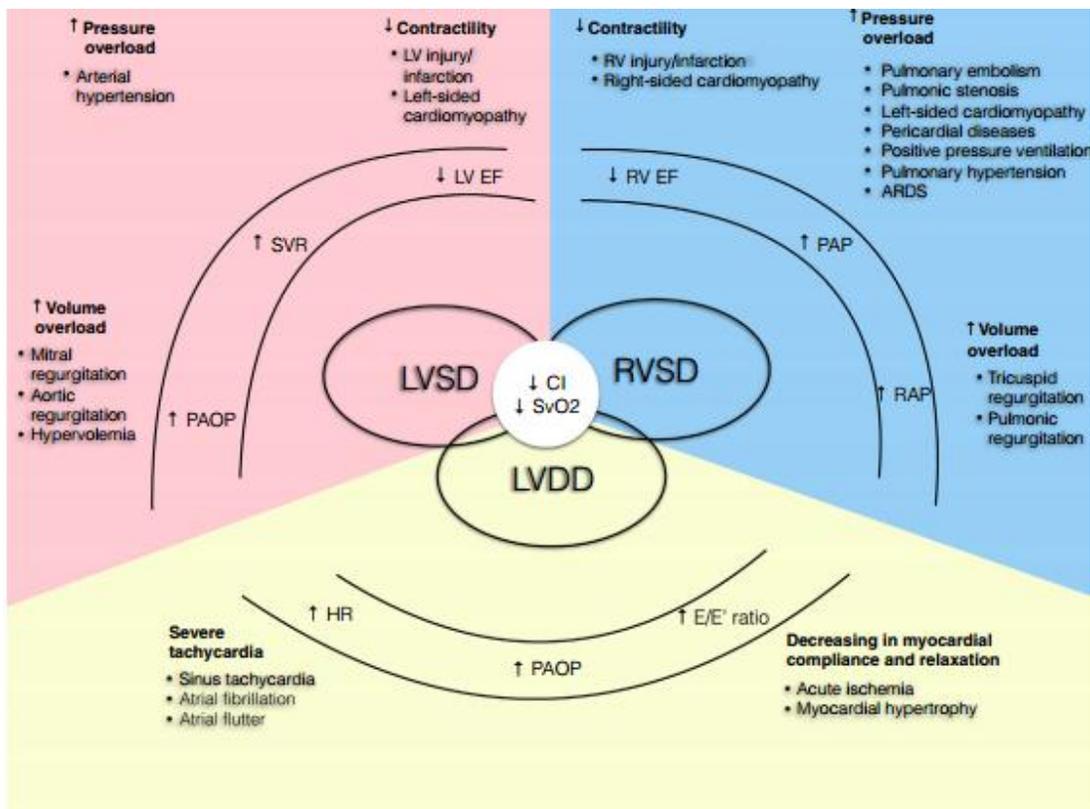
Acidosis metabólica: la severidad será reflejada por el exceso de base y la hipercloremia ocasionado por las soluciones de cebamiento en la bomba extracorpórea. Se deberá calcular la brecha aniónica, si existe una gran diferencia de iones representará un probable predictor de mal pronóstico en el postoperatorio.

Lactato: el valor se correlaciona con el grado de metabolismo anaerobio, representando una entrega inadecuada de oxígeno y su mala utilización a nivel



periférico. Se considera también un factor de mal pronóstico en neonatos considerados de alto riesgo (cebamiento con paquete globular y falla hepática) con un valor predictivo positivo del 100% al presentar un aumento continuo de 0.75mmol/l/h. Considerándose un marcador para el diagnóstico de SBGC (24,25).

Ecocardiograma: es un estudio que nos reporta estructura y función del corazón. Se estudia la función sistólica y diastólica, estimando así el gasto cardiaco. Además de poder identificar diagnósticos diferenciales de SBGC derrame pericárdico, lesiones estructurales residuales, anomalías de la pared, dilataciones atriales y ventriculares, estenosis valvular y regurgitación. Los valores de importancia antes de la intervención y después son: la fracción de acortamiento >30% (que al estar alterado se refleja en acinesia global) y la FEVI >65% (24,25).



B Jones, M Hayden, J F. Fraser, E Janes. Low cardiac output syndrome in children *Current Anaesthesia & Critical Care* (2005) 16, 347–358



4.-LIQUIDOS: PRECARGA Y PVC

Precarga: es el volumen ventricular al final de la diástole. Depende de dos factores fundamentales: la volemia y la compliance ventricular.

La compliance o distensibilidad miocárdica integra la relación existente entre volumen (V) y la tensión ventricular (P). Esta relación V/P no es lineal y por encima de 10 a 12 mmHg, el volumen ventricular aumenta poco significativamente. La presencia de fibrosis o la hipertrofia cardiaca que disminuyen la compliance ventricular, obligan a alcanzar mayores presiones de llenado para obtener el mismo volumen diastólico final (19, 24, 25).

La PVC refleja el estado de la volemia intravascular, pero en casos de falla ventricular severa, con elevación de la presión telediastólica biventricular no es muy precisa, por lo tanto, la administración de líquidos debe hacerse cautelosamente y valorando otros parámetros hemodinámicos.

No debe olvidarse un principio básico:

“El miocardio va a tardar más en recuperarse cuando ha sido sobrecargado de volumen de forma excesiva” (La administración de líquidos siempre debe hacerse de una manera cuidadosa en forma de pequeños bolos 5cc/Kg).

El hematocrito es una guía adecuada para seleccionar el líquido a administrar:

Hematocrito < 28%: glóbulos rojos

Hematocrito 28-35%: glóbulos rojos

Hematocrito > 35%: Albúmina 5%, plasma o Haemaccel.

La presión venosa central (PVC) y la presión de la aurícula izquierda (PAI) son una medida indirecta de la precarga. En términos prácticos, para medir la precarga se prefieren vías centrales en la yugular interna o subclavia especialmente en niños mayores, además, la valoración de la saturación venosa mixta. En niños pequeños se puede utilizar la vena femoral.

En pacientes con disfunción diastólica como en la tetralogía de Fallot, requieren una precarga importante hasta cierto límite ya que se encuentran en la parte no lineal



de la curva de compliance de los ventrículos, siendo fácil llegar a edema pulmonar por exceso de administración de líquidos.

En el manejo de SBGC asociado con exceso de precarga se utilizan los diuréticos. Actúan reduciendo la precarga y su efecto depende del aporte de agua y sal al túbulo renal. En situación de sobrecarga de volumen son muy efectivos en el alivio de los síntomas (19, 24, 25).

Poscarga:

Es la resistencia a la eyección ventricular, es lo que denomina stress de la pared del ventrículo. Esta determinada por la resistencia vascular periférica (RVS), la compliance de las arterias y el volumen contenido en el sistema arterial (25).

5.-VALORES U OBJETIVOS IDEALES

El objetivo principal del tratamiento del niño con enfermedad cardíaca es mantener un gasto cardíaco suficiente para satisfacer la demanda metabólica de órganos y sistemas. Además, mantener una adecuada entrega de oxígeno es importante para revertir o prevenir la injuria isquémica que puede dar lugar a disfunción orgánica múltiple con elevada morbimortalidad.

La precarga se debe mantener en el límite inferior bajo para el manejo óptimo de la falla ventricular.

En el manejo de la falla cardíaca es primordial utilizar medicamentos que disminuyan la poscarga debido a que hay menor consumo de oxígeno del miocito y mejora la eyección ventricular, permaneciendo también estable la presión capilar pulmonar y la presión auricular izquierda (19, 24, 25).

Para combatir los casos de hipertensión pulmonar (HTP) uno de los métodos más usados es la manipulación del soporte ventilatorio: el objetivo es incrementar el valor del pH, disminuyendo la PaCO₂, y aumentando la PaO₂, con menor presión intratorácica posible (PaCO₂ 20 mmHg y Ph 7.6), logrando un claro descenso de la resistencia vascular pulmonar en niños con HTP. Ventilación con presión de vía



aérea con presión media de vía aérea lo más baja posible. Evitar zonas no ventiladas y si perfundidas, con hipoxia relativa, son responsables de episodios de hiperreactividad vascular pulmonar, se puede usar un volumen tidal alto y valores de PEEP bajos 2-3 mmHg para evitar atelectasias. Evitando principalmente la elevación en la presión media de la vía aérea. O ventilación de alta frecuencia, que mantiene una PaCO₂ equilibrada, con presiones de vía aérea bajas y FR alta (24, 25,26).

Frecuencia cardíaca y ritmo: se procura lograr un ritmo sinusal con una FC entre un 10 y un 20% por encima de la FC apropiada para la edad.

Con respecto a la TA media invasiva >60mmHg en niños mayores, >50 mmHg en el lactante y > 45 mmHg en el neonato. No olvidando que la finalidad de estas metas es mantener presiones bajas en ambos ventrículos, para lograr el acopamiento de las diferentes presiones.

En presencia de SBGC se aumenta la precarga mediante la infusión de volumen hasta que la mayor de las dos presiones auriculares alcance 10 – 12 mmHg en el neonato, de 12 – 15 mmHg en el niño mayor. De cualquier manera, si la PVC supera los 18 mmHg existe riesgo de sobrecarga hídrica exagerada con posibilidad de desarrollar derrame pleural y ascitis (26).

6.-QUE FARMACOS SE UTILIZAN EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO

Los medicamentos que se utilicen deben tener como principio minimizar el consumo de oxígeno del miocardio. Lo ideal serían medicamentos que no incrementen la frecuencia cardíaca ni aumenten la probabilidad de arritmias por un exceso de catecolaminas.

Los factores que influyen sobre el GC como la precarga, poscarga, contractilidad miocárdica, FC y ritmo tendrán que vigilarse y manipularse. La terapia de volumen es comúnmente necesaria, seguida del uso de un inotrópico y agentes que permitan la reducción de la poscarga (17, 19, 20, 21).



W. Vogt and S. Laer 2011 reportaron una serie de fármacos para la prevención del SBGC caracterizado por una gran variabilidad. 70 hospitales de 90 en 36 países de Europa utilizaron terapia preventiva en diferentes cirugías, de los cuales el 13% solo incluyó cirugía de corazón abierto. De los 24 regímenes reportados la milrinona en monoterapia representa 25.3% y en combinación con dopamina, epinefrina, dobutamina o levosimendán un 64% en todos los reportes, involucrando todo el periodo perioperatorio (17).

El estudio de PRIMACORP reportó el uso de la milrinona en el quirófano con una dosis de carga de 50mcg/kg, y dosis bajas de mantenimiento. Gombotz et al. Recomendó omitir el bolo de impregnación de la milrinona descrita en PRIMACORP, demostrando además que el uso de levosimendán 0.1mcg/kg/min y milrinona 0.5mcg/kg/min preservan de igual manera e índice cardiaco en niños menores de 1 año. Concluyendo que el uso de la milrinona en monoterapia o con otros vasoactivos, se considera la primera elección en los hospitales europeos, estableciendo una futura investigación sobre la seguridad y efectividad de otros fármacos para la prevención del SBGC (22, 25, 27, 28).

La gran limitación en el estudio de PRIMACORP fue el diagnóstico del SBGC basado únicamente los signos clínicos, sin tomar en cuenta alteraciones ácido base y la medición de la saturación venosa mixta. Se ha considerado el levosimendán en la prevención del SBGC asociado a la disminución del lactato y la ScVO₂, sugiriendo un mejor aporte de O₂ y aumento del gasto cardiaco en comparación con la milrinona que no ha mostrado cambios en los parámetros mencionados. El uso de levosimendán en otros países es limitado por su costo (27, 28).

Khantwal et reportó el uso exitoso de levosimendán como inotrópico primario en la cirugía de cardiaca pediátrica en un estudio observacional en 110 pacientes una dosis de carga de 12 mcgs/Kg en 10 minutos durante el recalentamiento de la bomba extracorpórea, continuando una perfusión de 0.1mcg/kg/min por 48 hrs (dosis de adultos extrapoladas a la población pediátrica). Los parámetros



evaluados: FC > percentila 5, TA > percentil 5, uresis > 0.5ml/kg/hr, ScVO₂ (saturación venosa central de O₂ >60%) y el lactato (<2 mmol) al ingreso de la unidad de terapia intensiva pediátrica, a las 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas. La mortalidad de asocio a la duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria prolongada. Se mostró un adecuado control del SBGC con una disminución de la mortalidad menor al 5% (29, 31, 32, 35).

Se han realizado múltiples estudios analizando la asociación de milrinona con otros inotrópicos para la prevención del síndrome de bajo gasto, y el seguimiento 48 horas después en la terapia intensiva pediátrica. La milrinona ha emergido como un inotrópico de gran uso en niños sometido a cirugía de corazón abierto. Es un agente inotrópico con propiedades vasodilatadoras y lusitrópicas, inhiben la fosfodiesterasa III, se caracteriza por recaptura de calcio dependiente de AMPc. En recién nacidos y niños en estado críticos, los inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo milrinona es usado para tratar la falla cardíaca congestiva y síndrome de bajo gasto, especialmente después de la cirugía cardíaca. La administración de milrinona aumenta el gasto cardíaco, el volumen latido, disminuye las presiones intracardíacas y disminuye las resistencias vasculares sistémicas sin cambios significantes en la frecuencia cardíaca o en el consumo miocárdico de oxígeno (36, 37, 38, 39).

En la fibra lisa vascular, el aumento de AMPc provoca junto al GMPc relajación vascular, en todos los territorios arteriales: sistémico, pulmonar y coronario; y también, en el venoso. Por último, el incremento de AMPc en la fibra lisa bronquial provoca una relajación de la misma produciendo broncodilatación. Debido a que la milrinona actúa sobre un segundo mensajero, inhibiendo la fosfodiesterasa III degradadora de AMPc, su acción inotrópica se conserva en las situaciones de regulación a la baja de los receptores simpáticos y en las situaciones de taquifilaxia a las catecolaminas, no sólo no interfiriendo en su acción farmacológica, sino que actúa amplificando y potenciando la respuesta simpática (39).



Levosimendan

Tienen la particularidad de aumentar la sensibilidad del calcio por los miofilamentos del miocardiocito, al unirse éste con la Troponina C cardíaca, lo que aumenta la contractilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda y derecha (40, 41).

Se ha demostrado que no afecta la relajación diastólica del miocardio y que puede producir vasodilatación periférica, probablemente relacionada con la apertura de los canales de potasio ATP sensible, y también un efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar. Debido a que aumenta el flujo coronario sin afectar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, hay algunos autores que hablan del efecto “antiisquémico” de esta droga. Ya que no aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc o calcio, y disminuye la predisposición a la aparición de arritmias en el miocardio (42, 43, 44). Figura 2.

La administración intravenosa de levosimendan presenta una rápida distribución. Su estado de equilibrio se obtiene a las 4 horas de infusión a dosis constante, la administración de una dosis de carga permite acelerar sus efectos, existiendo relación lineal entre dosis administrada y concentraciones plasmáticas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 97% y su vida media de eliminación es de 1 hora, es eliminado mediante conjugación y excreción urinaria. Sus metabolitos activos, un 5% aproximadamente, lo constituyen el OR-1855 y OR-1896. La formación de este último es lenta, alcanzando concentraciones plasmáticas pico a los 1-2 días de suprimir la infusión de levosimendan, siendo la vida media de eliminación de estos metabolitos activos de unas 80 horas y sus efectos farmacológicos permanecen al menos 7 días (45, 46, 47, 48).

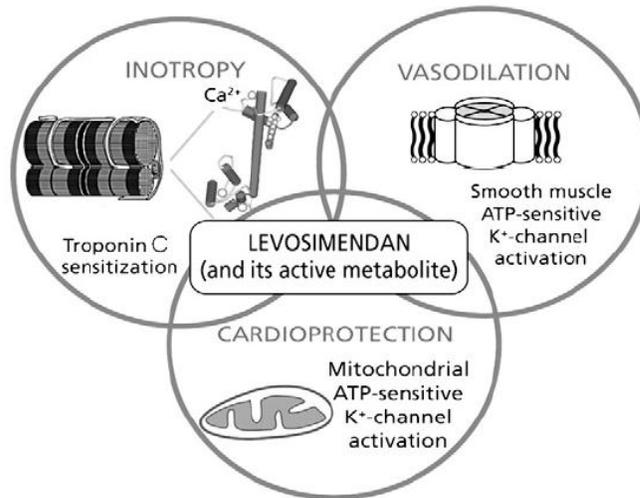


Figura 2.

Levine et al reportaron en una comparación aleatorizada con dobutamina, que el levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores y menos tiempo de estancia en el área de cuidados críticos. De los 137 paciente, 69 recibieron levosimendan 10mcg/kg en 1 hr, seguido de 0.1mcg/kg/min por 24 hrs y 68 con dobutamina 5mcg/kg/min.

En una población pediátrica se realizó un estudio comparando levosimendan con milrinona (40 infantes), se observó un incremento mayor en el gasto cardiaco y el índice cardiaco monitoreado con ultrasonido transesofágico en el grupo levosimendan (perfusión desde la derivación cardiopulmonar y 24 hrs después 0.1 mcg/kg/min o 0.5 mcg/kg/min). En el grupo milrinona solo se mantuvo la estabilidad hemodinámica sin reporte de mejora en los parámetros ya mencionados.

Un estudio prospectivo observacional de 243 cirugías de cardiopatías congénitas (toda variedad de cirugías con necesidad de inotrópico) fue llevado a cabo de noviembre 2011 – diciembre 2012. 110 pacientes se enrolaron para la administración de levosimendan, con una dosis de carga de 12mcg/kg en 10 min, iniciando al elevar la temperatura en la bomba extracorpórea y continuando la perfusión 0.1mcg/kg/min por un periodo de 48 hrs. FC, TA, ScvO₂ y el lactato fueron



medidos antes de entregar a la unidad de cuidados críticos, así como a la 3, 6, 12, 24 y 48 horas después. Evidenciando o no la presencia de SBGC en base a los parámetros mencionados, definiéndolo como la presión media invasiva menor de la percentila 5 asociado a 2 de las siguientes condiciones: Lactato $>3\text{mmol/L}$, $\text{SvcO}_2 <50\%$, UKH: $<1\text{ml/Kg/h}$ por 2 hrs consecutivas, FC $>$ percentil 90 (45, 47).

Comparando la milrinona con levosimendán, Lechner et al, en un estudio doble ciego randomizado empezó una perfusión de milrinona o levosimendán justo antes de entrar a CEC encontrando estabilidad en el gasto cardiaco (GC) y en el índice cardiaco (IC) en el grupo de la milrinona a diferencia de levosimendán que mejoró significativamente los parámetros mencionados anteriormente (47, 48).

Un estudio similar Momeni et al., en 41 pacientes pediátricos demostraron el uso de levosimendán con mejoría notable del IC y disminución de la FC (47).

Lobacheva et al. usaron levosimendán en 75 niños sometidos a cirugía cardiaca y encontraron aumento en la fracción de eyección ventricular 21-30%, aumento en la TA y disminución de la presión de la aurícula izquierda, justificando su uso como alternativa a los inhibidores de la fosfodiesterasa en el síndrome de bajo gasto. En la primera hora de perfusión encontró hipotensión que se manejó con dosis bajas de epinefrina (48).

En la población de los neonatos 32-36 semanas postconceptuales prematuros se han realizado reportes de casos, 1500-2000grs, después de ser sometidos a cirugía de cardiaca, presentaron síndrome de bajo gasto en el postquirúrgico. Saturación venosa mixta 56%, lactato 14.8mmol/L , presión arterial sistólica 40 mmHg, presión de aurícula izquierda 24mmHg, el ecocardiograma mostró reducción de la función ventricular con fracción de acortamiento del 10%. No signos de la reducción de perfusión coronaria. Inicia la dosis de levosimendán a 0.05mcg/kg/min , incrementando la dosis hasta 0.1mcg/kg/min , continuando la misma por 24 hrs. En las primeras 6 horas la presión de la aurícula izquierda disminuyó 7 mmHg y la



presión sistólica incremento a 60 mmHg; en las primeras 24 hrs el lactato disminuyo hasta 1.7mmol/L y saturación venosa mixta 81%. El ecocardiograma revelo mejora de la función ventricular con fracción de acortamiento de 25% (45, 46).

Este grupo de pacientes que se someten a cirugía, con disfunción ventricular, presentan postoperatorios más tópidos, mayor cantidad de días de estancia hospitalaria y alto requerimiento de drogas inotrópicas, las cuales, producen un aumento del consumo de oxígeno y sumado al daño producido por la CEC, hace que el miocardio se torne más propenso a la disfunción y a presentar SBGC (45, 46).



Pregunta de investigación

¿La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot previene el síndrome de bajo gasto?

Hipótesis verdadera

La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot previene el síndrome de bajo gas.

Hipótesis nula

La administración de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a corrección total o parcial de tetralogía de Fallot no previene el síndrome de bajo gas.



Justificación

El síndrome de bajo gasto prolonga los tiempos de monitorización, la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y la mortalidad, que puede elevarse hasta el 15-20%. En definitiva, el SBGC tiene una etiología diferente, presenta una fisiopatología multifactorial y peculiar en la que se observan fenómenos de aturdimiento, inflamatorios y apoptóticos, con un componente transitorio potencialmente reversible, lo que hace que precise un manejo terapéutico muy dinámico y diferente.

Razón por la cual proponemos realizar en nuestro Hospital el uso de levosimendán versus manejo convencional milrinona en monoterapia o asociado a otros agentes inotrópico, así como el seguimiento de estos pacientes en la unidad de terapia intensiva pediátrica por 24 horas. Comparando valores gasométricos (SvcO₂, lactato y pH) antes y después de la CEC, y a las primeras 12 hrs de su estancia en la terapia intensiva pediátrica. Contribuyendo al análisis de morbimortalidad que representa este síndrome en la población pediátrica de alto riesgo, así como ofreciendo una alternativa para la prevención del SBGC que continúa en estudio con el levosimendán con respuestas favorables en esta población.



Objetivo

General:

Evaluar el uso de levosimendán para prevención de síndrome de bajo gasto cardiaco en pacientes sometidos a corrección de Tetralogía de Fallot.

Particulares:

Evaluar variables hemodinámicas: TA, FC, Uresis, SvcO₂

Evaluar variables gasométricas: Lactato, pH

Demostrar la menor incidencia de síndrome de bajo gasto

Tipo de estudio:

Ensayo clínico aleatorizado controlado abierto (no hay ceguedad)

Por la captación de la información: prospectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal

Por la presencia de un grupo control: comparativo

Lugar: Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza CMN "La Raza"



Materiales y Métodos

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a corrección parcial o total de Tetralogía de Fallot (que cumplan con protocolo)
- Cualquier sexo
- Pacientes con el siguiente rango de edad: 0-13 años.

Criterios de exclusión:

- Uso de ECMO previo.

Criterios de eliminación:

- Antecedentes de reacción alérgica a levosimendan

Grupo1: perfusión de levosimendán 0.1 mcg/kg/min desde la inducción anestésica

Grupo2: manejo convencional desde la inducción o la salida de CEC con milrinona (0.5mcg/kg/min) como monoterapia o asociada a otro inotrópicos.



Descripción del estudio:

Previa autorización del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez” del Centro Médico Nacional “La Raza”, se obtendrá y se firmara el consentimiento informado (ANEXO 1) y de acuerdo a las Normas Internacionales y Locales para la participación en el presente estudio de diseño experimental prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado abierto controlado (no ceguedad); se llevara a cabo la selección de pacientes que cumplan los criterios de inclusión para un total de 19 pacientes, durante la valoración preanestésica se les informara detalladamente sobre la posibilidad de formar parte de estudio experimental para la administración de levosimendán en la prevención de SBGC. En caso de aceptar se solicitará su autorización firmando y escribiendo su nombre completo en la carta de consentimiento bajo información, posteriormente de forma aleatoria, conforme vayan llegando y cumpliendo con todos los criterios se asignarán aplicando tablas de aleatorización, utilizando la técnica de hoja de números seriados se formarán 2 grupos. Grupo convencional y el otro iniciara la perfusión del levosimendán durante la inducción anestésica a 0.1mcg/kg/min – 0.2mcg/kg/min y se tomara gasometría y parámetros hemodinámicos (Lactato, Ph, SvcO2%, PA, FC, Uresis) antes de entrar a circulación extracorpórea, al salir y en la terapia intensiva pediátrica a las 12 hrs de estancia en esta unidad. El servicio de terapia intensiva podrá llevar el levosimendan de ser necesario hasta una dosis máxima 0.2 mcg/kg/min, dosis reportada en la literatura en población neonatal y pediátrica sin eventos adversos que pogan en riesgo la vida del paciente.

Para obtener el tamaño de la muestra se utiliza la siguiente formula de proporciones, la cual nos permite estimar el tamaño sin conocer con precisión el tamaño de la población:

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 * p(1-p)(r+1)}{d^2r}$$



Dónde:

d: valor no nulo de las diferencias en proporciones (magnitud de las diferencias que uno pretende probar).

n: en un ensayo clínico aleatorizado, número de individuos con el peor tratamiento.

r: en un ensayo clínico aleatorizado la razón entre el número de individuos del mejor tratamiento vs el peor tratamiento que no se recuperan.

p^2 : proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan

p^1 : mejor tratamiento que no se recuperan

p : $(p^2 + r p^1) / (1+r)$ = promedio ponderado de p^1 y p^2

Para efectos de esta investigación se tomó un nivel de confianza del 95%, traducándose en $(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 = 7.849$, una proporción esperada $p=0.5$ (50%) que maximiza el tamaño muestral, entonces:

$$n = \frac{7.849 * 0.35 * 0.65}{0.3^2 * 1} = 19.7$$

El tamaño de la muestra se estima en 19 pacientes.



Variables



Variable Dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
TA	Presión de los vasos sanguíneos ejercen sobre la sangre circulante.	Su medida se describe en unidades de presión (mmHg)	Cuantitativa	Continua
SpO ₂ %	Porcentaje de saturación de oxígeno en la sangre	Se mide en porcentaje (%)	Cuantitativa	Continua
FC	Es el número de veces que se contrae el corazón en 1 minuto	Se expresa en latidos por minuto	Cuantitativa	Continua
Uresis	Secreción y eliminación del líquido del riñón, regulado hormonalmente	ml/kg/hr	Cualitativa	Ordinal
Lactato	Compuesto orgánico, derivado del glucógeno	mmol	Cualitativa	Ordinal



SvcO2%	Determinante de la relación aporte/consumo de oxígeno	Porcentaje	Cualitativa	Ordinal
Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Milrinona	inhibidor de la fosfodiesterasa III provoca \uparrow (AMPc), potenciando la liberación de calcio en el miocito cardíaco durante la sístole, con una liberación rápida en diástole.	mcg/kg/min	Cuantitativa	Continua
Levosimendán	mejora la contractilidad miocárdica por sensibilizar al calcio a la troponina C y produce una vasodilatación arterial y venosa mediante la activación de los	mcg/kg/min	Cuantitativa	Continua



	canales del potasio sensibles al (ATP) de la fibra muscular lisa vascular.			
Dobutamina	estimulación directa del receptor adrenérgico beta 1 del SN simpático	mcg/kg/min	Cuantitativa	Continua
Adrenalina	Estimula el sistema nervioso simpático (receptores alfa y β), aumentando de esa forma la frecuencia cardiaca, gasto cardíaco y circulación coronaria. Mediante su acción sobre los receptores β de la musculatura lisa bronquial.	mcg/kg/min	Cuantitativa	Continua
Edad	Tiempo transcurrido desde	Años	Cuantitativa	Discreta



	el nacimiento hasta la fecha			
Sexo	Diferencia física que distingue al individuo según su reproducción	Masculino/ femenino	cualitativa	Nominal dicotómica
Estado físico ASA	Estado físico de salud de acuerdo a la sociedad Americana de Anestesiología	ESCALA ASA PUNTAJE 1-5	Cualitativa	Numérica
Peso	Es el volumen del cuerpo expresado en kilo.	Medición en Kg, obtenido por medio de báscula	Cuantitativa	Continua



Análisis estadístico

Se realizará usando el software SPSS v.22.0, en primer lugar, obtendrá un análisis descriptivo con base en frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central (la media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar y coeficiente de variación), con ello se podrá dar cuenta de la muestra recolectada, y sus principales características.

Se realizará un análisis descriptivo con base en frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central (la media y mediana), y medidas de dispersión: desviación estándar o rangos intercuantiles de acuerdo al tipo de distribución; para variables cualitativas frecuencias y porcentajes.

Para poder establecer diferencias significativas, se obtendrá una prueba de medias para muestras independientes U de Mann y Whitney usando como variable de identificación, una dummy, que divida en levosimendán y manejo convencional, contra las variables de salida que indiquen una prevención del SBGC (parámetros hemodinámicos: TA, FC, Saturación venosa central de O₂, saturación de O₂). También se realizarán pruebas chi-cuadrada para comparar esta variable dummy contra las cuantitativas demográficas y se obtendrán coeficientes de correlación de Pearson entre las variables cuantitativas tratando de encontrar correlaciones significativas, que den razones de la validez de la hipótesis, si es el caso.

Las pruebas a realizar se llevarán a cabo tomando en cuenta los supuestos que se requieran y se operará con un 95% de confianza, con base en la prueba de Shapiro Wilk, se comprobará la normalidad de las variables y con el Leve test la homogeneidad de las varianzas.



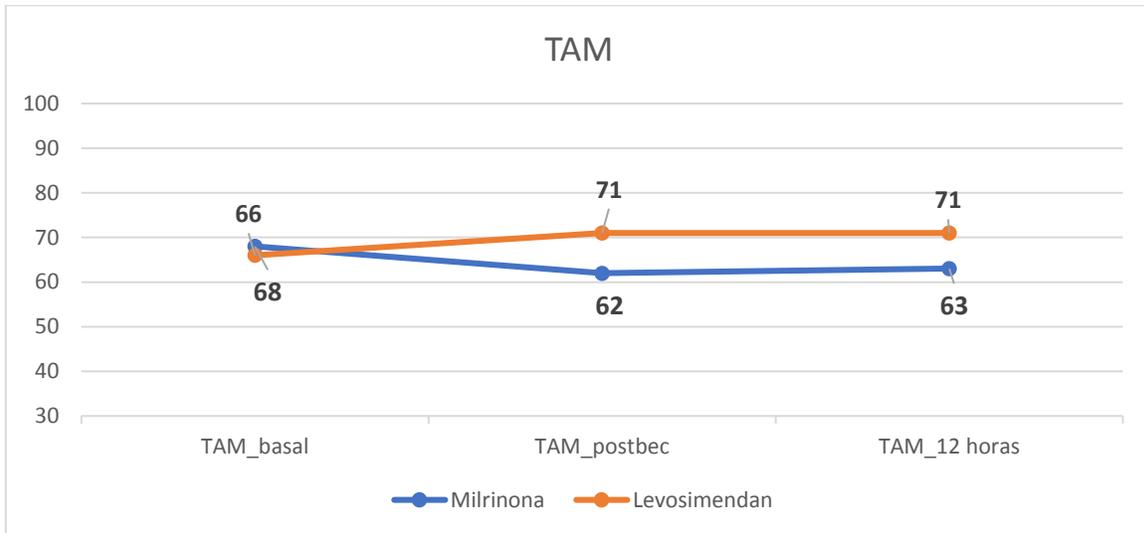
Resultados

Se estudiaron 19 pacientes, de estos, 10 se encuentran en el grupo control y 9 en el grupo de intervención. La edad promedio fue de 4 ± 1.3 años. El peso promedio fue de 16 ± 2.9 . Del sexo masculino se encontraron 13 pacientes, mientras que solo fueron 6 del sexo femenino. En el cuadro 1 se exponen las cantidades de medicamentos que se dieron en los diferentes grupos.

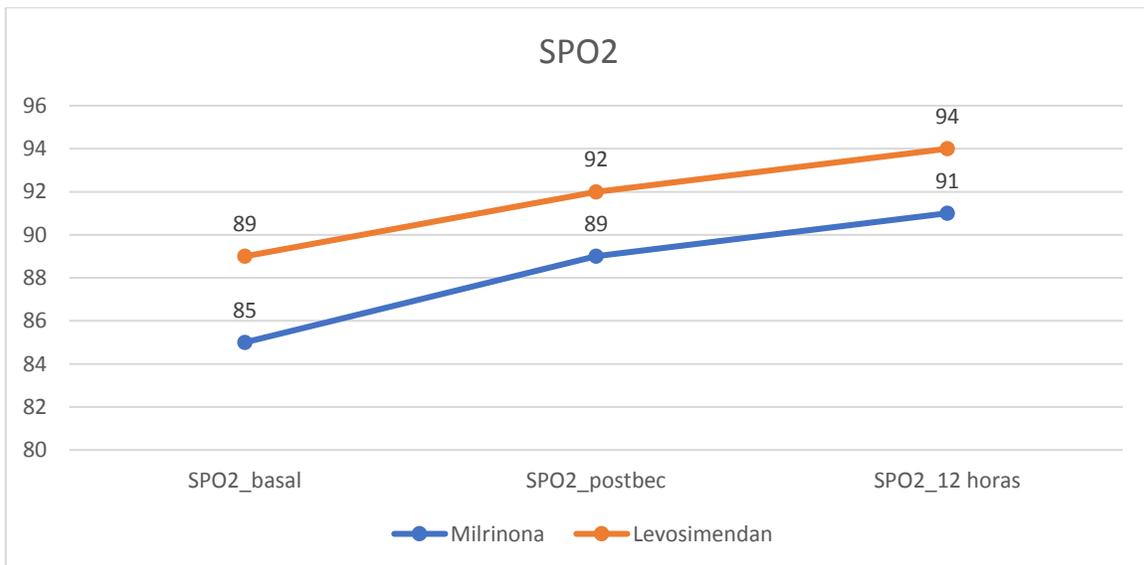
Medicamento	Manejo convencional	Levosimendan
Milrinona	0.50	0
Levosimendan	0	0.1-0.2
Dobutamina	6.20 ± 1.5	5.6 ± 1.3
Adrenalina	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.04



A continuación, se presenta los promedios de la TAM en ambos grupos. Al comparar las mediciones finales se puede observar que la TAM del grupo de intervención (levosimendán) fue estadísticamente más alto que el grupo control (milrinona) ($p=0.04$), tanto en la medición transoperatoria como en la medición final.

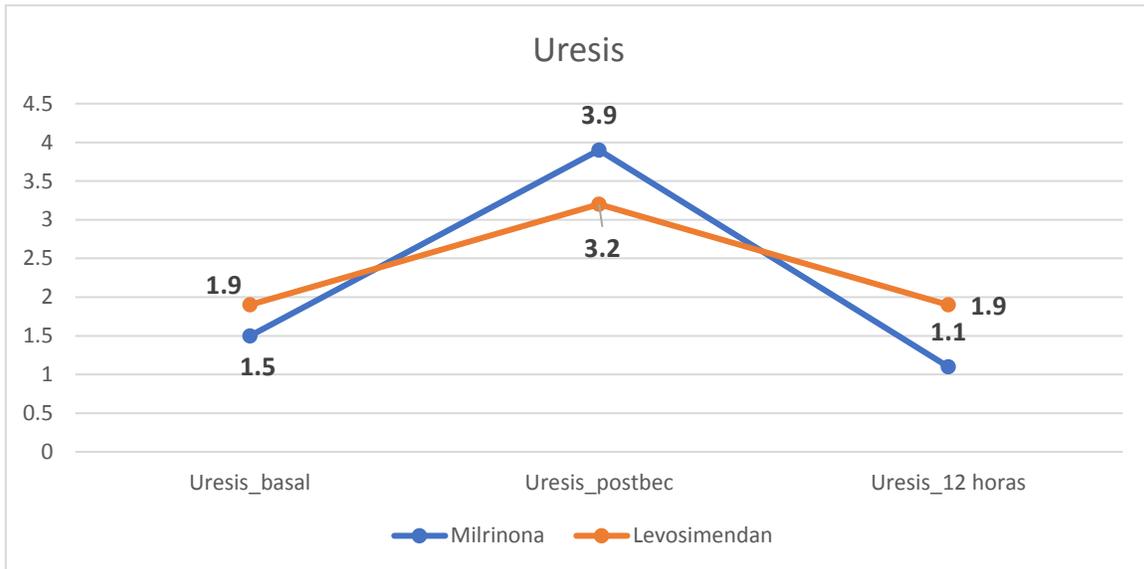


Al comparar el SPO2 no hubo diferencias entre los 2 grupos ($p=0.74$).

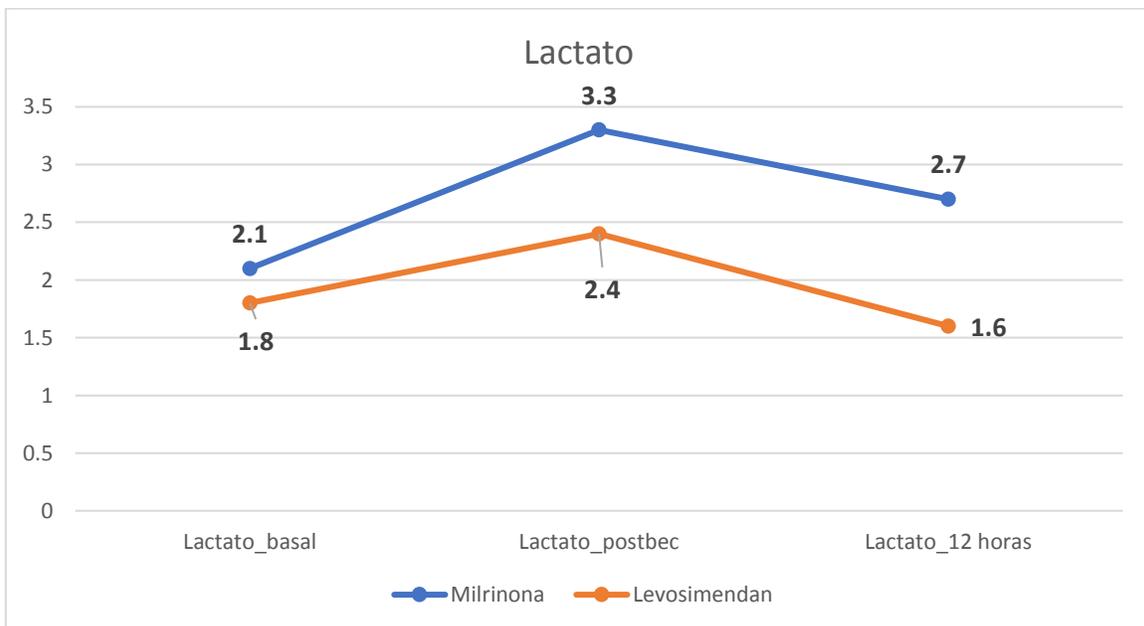




Al compara la uresis encontramos que el grupo con intervención tuvo una mayor cantidad de uresis que el grupo control ($p=0.03$) en la medición transoperatoria, así como en la medición final ($p=0.04$).

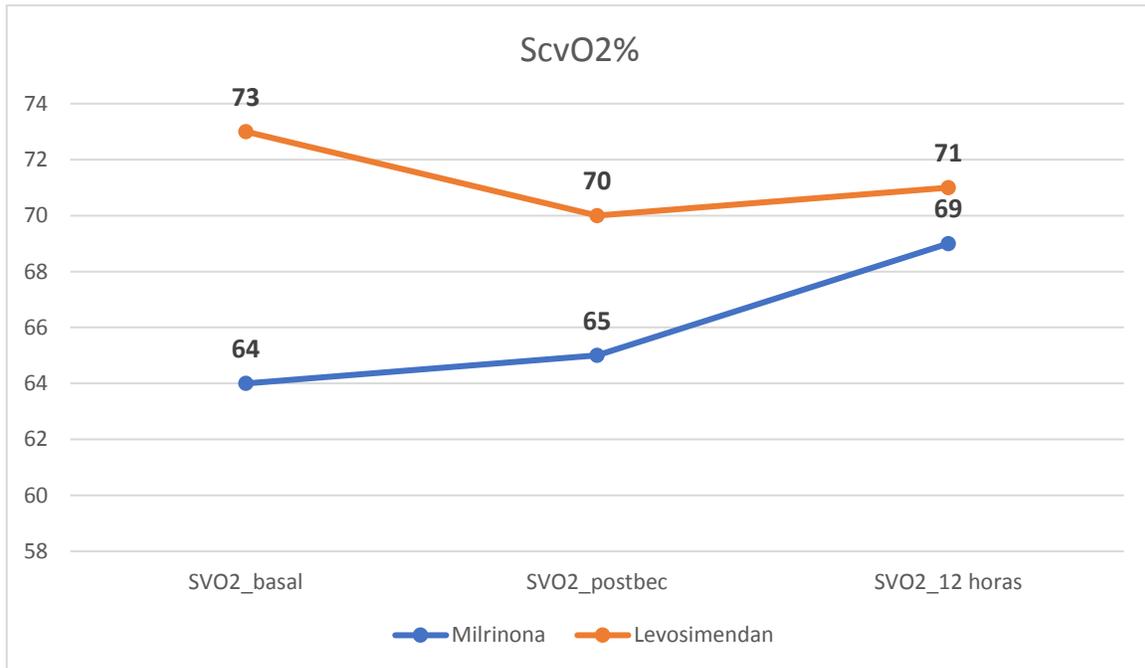


En cuanto al lactato, tanto en la medición transoperatoria ($p=0.002$), como en la medición final ($p=0.02$) se encontró en menor cantidad en el grupo de intervención (levosimendán) que en el grupo control (milrinona).





Finalmente, el ScvO₂% presento una diferencia estadística en la medición basal (p=0.005), donde se observa que el grupo de intervención (levosimendán) presentaba un promedio mayor que el grupo control (milrinona).





Discusión

El estudio mostró que el uso de terapia farmacológica con inhibidores de la fosfodiesterasa III versus sensibilizadores de calcio para la prevención del síndrome de bajo gasto (SBGC) durante el manejo perioperatorio de los niños sometidos a cirugía de corazón abierto es de crucial importancia. Actualmente en nuestro país no existen estudios del uso de levosimendán en pacientes pediátricos a pesar de la existencia de estudios en países europeos que han reportado la eficacia y seguridad basado en la ausencia de reportes de efectos adversos en este grupo etario, evidenciando en sus resultados una mejoría notable y prevención del síndrome de bajo gasto. El uso de estos fármacos lo han reportado en un 67% de los países europeos, de los cuales reproducimos dosis de fármacos y monitoreo de parámetros hemodinámicos, gasométricos y signos de mala perfusión. A pesar de la variabilidad de las dosis reportadas en la literatura, nosotros utilizamos una dosis estándar de milrinona 0.5 mcg/kg/minuto en el grupo control y el levosimendán en mayor medida a 0.2mcg/kg/minuto en el grupo de intervención, de los dos grupos mencionados el levosimendán tuvo menor asociación de fármacos inotrópicos (dobutamina, adrenalina). Un punto importante a mencionar es el uso de perfusiones sin carga o bolo de impregnación, logrando alcanzar el nivel terapéutico necesario observando impacto en las variables hemodinámicas, gasométricas principalmente el lactato, y en los signos de perfusión tisular la uresis.

La incidencia de bajo gasto cardíaco reportada en los niños de cirugía de corazón abierto con tiempo de pinzamiento aórtico menor a los 30 min fue nula, en los pacientes con tiempo menor a los 60 min la incidencia fue del 23,2 %, situación que no sucede en la corrección de la Tetralogía de Fallot donde el pinzamiento aórtico puede ser mayor a los 120 minutos con un alto índice de presentación de SBGC. Razón por la cual decidimos elegir este tipo de patología por la necesidad en el postoperatorio de disminuir la presión intraventricular. El manejo anestésico de



estos enfermos está encaminado a mantener la resistencia vascular periférica, disminuir la resistencia vascular pulmonar y evitar la depresión del miocardio.

El seguimiento de los 19 pacientes en la terapia intensiva pediátrica fue necesario para realizar el diagnóstico del nadir de presentación del SBGC reportada por la literatura entre las 6 y 12 hrs del postoperatorio, encontrando en nuestro estudio a las 12 hrs en el 50% de los pacientes la presentación de un SBGC, el resto de la población estudiada mostró una mejoría notable en los siguientes parámetros: lactato, ScvO₂%, TAM, uresis y SpO₂%, principalmente en el grupo de levosimendán.

La limitación del uso de levosimendán lo encontramos principalmente en las Tetralogías Fallot de mala anatomía, de las cuales se encontraron dos casos en nuestro estudio una de ellas a pesar del uso de levosimendán falleció a las 6 hrs. Y otro caso el cual recibió apoyo de milrinona, adrenalina y dobutamina, desarrollando SBGC a las 12 hrs, decidiendo por tal razón el cambio por vasopresina y levosimendán con respuesta favorable 24 hrs después del inicio del fármaco.

No se reportó ningún efecto adverso del uso de levosimendán, y este grupo recibió menos apoyo de otros fármacos inotrópicos y vasopresores.

La limitación del estudio fue el monitor invasivo y el control con ecocardiograma en la terapia intensiva pediátrica. A pesar de las limitaciones el estudio logró reproducir los resultados favorables obtenidos en estudios de países de primer mundo.



Conclusiones:

En nuestro estudio hallamos una incidencia de SBGC similar a la reportada por otros autores y observamos que entre los múltiples factores predisponentes a esta complicación se encuentran la duración del tiempo de pinzamiento aórtico y el de circulación extracorpórea.

Se reportaron los resultados a favor del uso de levosimendán demostrando la prevención de SBGC en los pacientes postoperados de corrección total de Tetralogía de Fallot.

Uno de los hallazgos del uso de levosimendán no solo es la prevención del SBGC sino también un manejo de segunda línea para las Tetralogías de mala anatomía donde se inició el uso de milrinona y otros inotrópicos con respuesta refractaria a los mismos. Con respuesta adecuada en la evolución de un SBGC establecido.

Se considera este estudio pionero para el uso de levosimendán de una forma segura en el resto de las cardiopatías congénitas con alto porcentaje de presentación de SBGC, sin necesidad de usar bolo o carga de impregnación, principalmente en la población pediátrica.

Consideramos a necesidad de usar un monitoreo de preferencia a través de una ecocardiografía transesofágica para corroborar los parámetros hemodinámicos encontrados en nuestro estudio.



Bibliografía

1. Calderón J, Cervantes JL, Curi PJ. Problemáticas de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. Arch Cardiol Mex 2010; 80(2): 133-140.
2. Apitz C, Webb GD, Redington AN, Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1462-71
3. Zoltán P, István É, Sonja F, Stefan G., et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. International Journal of Cardiology 2012; 159: 82–87.
4. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med 2004;5(5):457–62.
5. Garcia C, Forcano A, García JS. Tetralogía de Fallot. En: Hervías M, Teigell E, Peleteiro A, editores. Manual de Anestesia para el manejo de pacientes con Cardiopatía Congénita. Madrid. Aymon; 2009:351-365.
6. Guía de práctica clínica. Tratamiento de la Tetralogía de Fallot en Edad Pediátrica. IMSS-497-11. México Secretaria de Salud, 2011.
7. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, et al. Review Article. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013; 38: 341–349.
8. Gomar C, Mata MT, Pomar JL. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 3ª ed. Barcelona. Asociación Española de Perfusionistas; 2003.



9. Camboulives J, Pannetier A, Silicani MA, et al. Anestesia y reanimación en el recién nacido y del lactante. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Septiembre 2001; 1 (3):4-13.
10. Serrano F. Circulación extracorpórea y protección miocárdica pediátrica: ¿son especiales? *Cir Cardio*. 2014;21(2):79–85.
11. Andropoulos D, Stayer S, Russel I. *Anesthesia for Congenital Heart Disease*. Edit Futura Publishing Co, Inc. New York. 2003.
12. Gregory AA. *Pediatric Anesthesia*. Fourth Edition. New York. Edit Churchill-Livingstone, 2002.
13. De la Parte P.L. Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco en la Tetralogía de Fallot. *Revista Cubana Pediatría* 2002; 74(2):132-7.
14. Alday L E. Hojas de Ruta en el Perioperatorio Cardiovascular Pediátrico. *Rev. argent. Cardiol* 2007; 75(4): 303-303
15. Vogt W, Læer S. Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey *Arch Dis Child* 2011;**96**:1180–1186.
16. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 396-406.
17. Grzona, M.E. Manejo del bajo gasto cardíaco en el posoperatorio cardiovascular pediátrico. *Revista Médica Universitaria. Facultad de Ciencias Médicas-Uncuyo*. 2010; 6 (2): 2-19.
18. Maroto C, Da Cruz E, Tejero MA, et al. Insuficiencia cardíaca. En: Muñoz R, Da Cruz E, Palacio G, Maroto C, editores. *Cuidados Críticos en Cardiopatías Congénitas o Adquiridas*. Colombia: Distribuna Editorial Médica; 2007: 143-150.
19. Jones B, Hayden M, Fraser JF, et al. Low cardiac output syndrome in children *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2005; 163: 47–358.



20. Hoffman TM, Wernovsky G, KuliK TJ, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107 (7): 996- 1002.
21. Baño A, Domínguez F, Fernández L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el postoperado de cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53 (11): 1496-1526.
22. Vogt W, Laer S. Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the European survey EuLoCOS-Paed. *Pediatric Anesthesia* 2011; 21:1176–1184.
23. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome in children: where is the evidence? *Editorial. Pediatric Anesthesia* 21 (2011) 1173–1175.
24. Reena KJ, Neeraj A, Mridul A, et al. Successful use of levosimendan as a primary inotrope in pediatric cardiac surgery: An observational study in 110 patients. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016; 9(1): 9–15.
25. Picarelli D, Abdala D, Serrana A, et al. Uso profiláctico de Milrinona en el postoperatorio inmediato de la cirugía correctiva de la transposición de grandes arterias. *Arch Pediatr Urug* 2005; 76(1): 46-50.
26. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
27. Braun JP, Schenider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004; 26: 228-230.
28. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.



29. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. The calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(5): 471-9.
30. Lechner E, Hofer A, Leitner G, et al. Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: A pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (5): 542-8
31. Zhang GC, Wang ZW, Ahang RF., et al. Surgical repair of patients with Tetralogy of Fallot and unilateral absence of pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1150-3.
32. Reddy VM., Liddicoat JR., McElhinney DB., et al. Rou-tine primary repair of tetralogy of Fallot in Neonates and Infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 592-6.
33. Reena KJ, Neeraj A, Mridul, et al. A Successful use of levosimendan as a primary inotrope in pediatric cardiac surgery: An observational study in 110 patients. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016; 9(1): 9–15.
34. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of Milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107:996–1002.
35. Stocker CF, Shekerdemian LS, Nørgaard MA, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of Milrinone and Levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2007; 35 (1): 252-9.
36. Lobacheva GV, Khar'kin AV, Manerova AF, et al. Intensive care for newborns and babies of the first year of life with acute heart failure after cardiosurgical interventions. *Anesteziol Reanimatol.* 2010; 5:23–7.
37. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, et al: Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca₂-sensitization. *Eur J Pharmacol* 2004; 486:1–8



38. Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, et al: Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci* 2004; 23:213–222.
39. Androniki T, Kirillos P, Theophanie A, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 32: 629—633.
40. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1536—46.
41. Bryn Jones, Mark Hayden_, John F. Fraser, et al. Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2005: 16: 347–358.
42. Braun JP, Schneider M, Dohmen P, et al. Successful treatment of dilative cardiomyopathy in a 12-year-old girl using the calcium sensitizer levosimendan after weaning from mechanical biventricular assist support. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(6):772–4.
43. Cano M, Cuenca V, Moreno JC, et al. Resultados y complicaciones postoperatorias en la corrección completa de la tetralogía de Fallot. *CardiCore*. 2016; 51(2):66–70.
44. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. *World J Surg* 2010; 34(4): 658-68.
45. Saygi M, Ergul Y, Tola HT, et al. Evaluation of factors affecting perioperative mortality in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int*. 2015; 2.
46. Chai PJ, Jacobs JP, Quintessenza JA. Modern surgical management of patients with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2013; 23:905–9.4.