

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

“Estudio descriptivo de la utilización de levosimendan en recién nacidos sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita”

**PROTOCOLO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. María Elena Sayaka Cardoso Sakamoto

TUTORES:

**Dr. Alfredo Ulloa Ricardez
Médico Pediatra Neonatólogo adscrito al
Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI
e-mail: alful1065@yahoo.com.mx
Tel: 56276900 Ext. 21932**

**Dr. Héctor Jaime González Cabello
Jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del
Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI
e-mail: hector.gonzalezc@imss.gob.mx
Tel: 56276900 Ext. 21932**

Ciudad de México

Marzo 2018



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.

Contenido	Página
Resumen	3
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivo	19
Objetivos secundarios	
Material y método	20
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Descripción del estudio	21
Análisis estadístico	22
Diseño	22
Recursos	22
Aspectos éticos	23
Resultados	24
Dsicusión	36
Conclusiones	44
Bibliografía	45
Anexos	52
Variables	
Hoja de recolección de datos	

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las cardiopatías congénitas son cada vez más frecuentes respecto a las malformaciones al nacimiento. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI ingresan pacientes con cardiopatías congénitas que requieren tratamiento quirúrgico bajo circulación extracorpórea, y en sus cuidados pre, trans y postoperatorios requieren manejo integral que incluye uso de inotrópicos, vasopresores y vasodilatadores para mejorar su función y estabilidad cardíaca. El Levosimendan es un medicamento relativamente nuevo que pertenece a una nueva categoría de inotrópicos el cual se ha utilizado en los pacientes operados bajo circulación extracorpórea con resultados positivos.

OBJETIVO: Describir la evolución de los pacientes recién nacidos con cardiopatía congénita que fueron tratados con levosimendan antes y/o después de una cirugía correctiva bajo circulación extracorpórea.

MATERIAL Y METODOS: Lugar de realización del estudio: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Unidad Médica de Alta Especialidad HP CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Diseño del estudio: Descriptivo, retrospectivo, observacional. Población del estudio: Pacientes recién nacidos que fueron ingresados a la UCIN con diagnóstico de cardiopatía congénita compleja y requirieron corrección quirúrgica bajo circulación extracorpórea en el periodo de enero 2016 al diciembre 2017.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes incluidos y se describieron variables clínicas y ecocardiográficas antes y posterior a la cirugía. Se registró también el lactato durante el postquirúrgico. Se describió si el levosimendan se utilizó solo o conjuntamente con otros inotrópicos o vasopresores, tiempo de inicio del levosimendan posterior a la cirugía y duración de la infusión así como sus efectos adversos en caso de presentarlos, dosis de la perfusión de levosimendan, tipo de cardiopatía, indicación del inicio de levosimendan así como la sobrevida y la causa de la muerte.

RESULTADOS: La mediana de edad fue de 15 días. Se agruparon los pacientes en tres grupos: A, B y C según el requerimiento de apoyo inotrópico y vasopresor. El grupo A se compuso de pacientes quienes recibieron únicamente levosimendan, el grupo B de quienes requirieron además de levosimendan, dosis mínima de adrenalina ($<0.1\text{mcg/kg/min}$) y el grupo C se conformó con pacientes quienes además de levosimendan, requirieron incremento de adrenalina a más de 0.1mcg/kg/min o un tercero o cuarto inotrópico o vasopresor. La mayoría de nuestros pacientes obtuvo un puntaje alto de RACHS-1 y Aristoteles (>4 y >11 respectivamente). Todos los pacientes del grupo A sobrevivieron, 2 pacientes del grupo B fallecieron por sepsis, 9 pacientes del grupo C fallecieron dentro de las primeras 72 horas postquirúrgicas e iniciado el levosimendan. El grupo A tuvo una disminución progresiva del lactato y alcanzó los niveles normales a las 48 horas. En este mismo grupo, hubo mejoría de manera más temprana de los volúmenes urinarios.

CONCLUSIONES: La mortalidad general del total de los pacientes fue de 29%, siendo mayor que la reportada a nivel mundial. El lactato disminuyó y alcanzó sus niveles normales en menor tiempo en los pacientes que se trataron únicamente con levosimendan. Así mismo, los volúmenes urinarios mejoraron de manera más rápida en este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES

Las cardiopatías congénitas son las más frecuentes en cuanto a las malformaciones al nacimiento. La prevalencia reportada a nivel mundial es variable y se ha reportado desde 2.1 a 12.3 por 1000 recién nacidos vivos.¹ En México se desconoce su prevalencia real. Como causa de muerte infantil, se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años; con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10 mil a 12 mil niños nacen con algún tipo de malformación cardíaca.

2

En las últimas décadas se han desarrollado sistemas enfocados a estimar de manera objetiva la eficiencia y calidad de los servicios médicos otorgados en los hospitales. Se han establecido sistemas para agrupar pacientes relacionados en su diagnóstico para facilitar la comparación en indicadores de funcionamiento, calidad y costos, aspectos, todos ellos, de suma importancia en la asistencia hospitalaria.³ Para el manejo de las cardiopatías congénitas existen alrededor de 140 procedimientos quirúrgicos que las palian o corrigen. En la actualidad se dispone de una nomenclatura para las diversas cirugías cardiovasculares creada por la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica y la Sociedad de Cirujanos torácicos de los Estados Unidos de Norteamérica y dos métodos para estratificación de riesgo: RACHS 1 por sus siglas en inglés (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery) y Aristóteles.⁴⁻⁶ El método de estratificación de riesgo RACHS 1 fue publicado en 2002 y se elaboró en base a un consenso de 11 reconocidas autoridades médicas que incluyó tanto a especialistas clínicos como cirujanos que se sustentaron en información de múltiples instituciones. Este método incluye 79 tipos de cirugía cardíaca tanto a corazón abierto como cerradas y están divididas en 6 niveles o categorías de riesgo siendo 1 la de menor riesgo y 6 la de máximo riesgo.⁵ La estratificación por el sistema de Aristóteles fue publicado en 2004 y en este consenso intervinieron cirujanos cardiovasculares de 23 países y de alrededor de 50 instituciones con el objetivo de evaluar la mortalidad hospitalaria pero, también, intentando definir más acuciosamente la

complejidad de los diferentes procedimientos y estado clínico de los pacientes. En este sistema se introduce el concepto de complejidad de un procedimiento quirúrgico que se conforma por la suma de mortalidad operatoria (< 30 días), morbilidad definido como el tiempo de estancia en cuidados intensivos y finalmente la dificultad técnica de la cirugía dividida en 5 rangos y que va de elemental hasta muy difícil. La evaluación de la complejidad consta de dos puntajes, el básico y el completo. El básico se aplica a cada uno de los 145 procedimientos quirúrgicos con una escala que va de 1.5 a 15 puntos y que se agrupan en 4 niveles de riesgo: 1 (1.5-5.9 puntos), 2 (6.0-7.9 puntos), 3 (8.0-9.9 puntos) y 4 (10.0-15.0 puntos). El puntaje completo tiene como fin un ajuste de la complejidad de acuerdo a las características de los pacientes y se dividen en dos: factores dependientes y factores independientes. En el primer rubro se consideran variantes anatómicas, procedimientos asociados y edad. Los factores independientes se dividen en: factores generales en los que se incluyen: peso <2.5kg (2 puntos), prematurez extrema <32 semanas de gestación (4 puntos); factores clínicos en donde se engloban aquellas variables presentes en un lapso máximo de 48 horas antes de la cirugía e incluyen la presencia de acidosis metabólica con pH < 7.20 o lactado >4mmol/L (3 puntos), disfunción miocárdica FE <25% (2 puntos), taquicardia ventricular (0.5 puntos), ventilación mecánica para manejo de falla cardíaca (2 puntos), hipertensión pulmonar >6UW; Factores extracardiacos como hidrocefalia, alteraciones cromosómicas o genéticas; factores quirúrgicos como la reoperacion, la esternotomía entre otros.⁷ Ambos sistemas de estratificación de riesgo son herramientas indispensables y esenciales para la evaluación de los resultados quirúrgicos en las cardiopatías congénitas, sin embargo existen otros factores que determinan los resultados en los centros de alta especialidad donde se llevan a cabo estos procedimientos paliativos o correctivos. Algunos de estos factores son el manejo perioperatorio del paciente, medicamentos vasoactivos utilizados, entre otros.

Existen guías de práctica clínica de diagnóstico y manejo de cardiopatías congénitas para poder diagnosticarlas tempranamente, tratarlas adecuadamente y obtener mejores resultados.⁸ El manejo de las cardiopatías congénitas complejas cianógenas consiste en tratamiento farmacológico de sostén y tratamiento quirúrgico. Esta última, correctiva total o paliativa. Ambas, pero con mayor frecuencia, las cirugías correctivas llevan asociadas el uso de fármacos con acción cardiovascular que ayuden a alcanzar o mantener un estado hemodinámico aceptable. Así mismo, los pacientes a quienes se les realiza cirugía correctiva, se someten a circulación extracorpórea durante la cirugía. Estos pacientes cursan en el periodo postquirúrgico con isquemia miocárdica y diferentes grados de disfunción ventricular o aturdimiento miocárdico que condicionan bajo gasto.⁹ Wernovsky y cols reportaron que el 25% de los neonatos sometidos a circulación extracorpórea para el switch arterial en la transposición de grandes vasos, presentan gasto cardiaco disminuido <2 L/min/m² en las primeras 6 a 18 horas del postquirúrgico.¹⁰

Según Popov, la disfunción ventricular izquierda es medida con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción de acortamiento. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que se considera normal es de $>70\%$, la cifra normal en el recién nacido a término es de $86.6\% \pm 5.8\%$ y en el pretérmino es de $83.3\% \pm 4.7\%$, y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAVI) que se considera normal es de 40% . La alteración de estos dos factores traduce una disfunción ventricular izquierda.¹¹ La FEVI es el parámetro más frecuente utilizado para evaluar contractilidad, aunque también es dependiente de la postcarga. Cuando se habla de la evaluación de la función cardiaca por ecocardiografía se habla de un proceso complejo y se diferencia la función sistólica (del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho), diastólica y la global. La geometría ventricular en muchas cardiopatías congénitas es diferente la del corazón normal, por lo que muchas medidas no son aplicables. Existen diferentes técnicas ecocardiográficas que evalúan la función cardiaca en estos casos.¹²

La evaluación cualitativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo: consiste en la visualización del movimiento del endocardio y engrosamiento sistólico de pared, englobando en múltiples proyecciones. La valoración cuantitativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo: por cálculo de la fracción de eyección modo M (Estimar la fracción de acortamiento que expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del ventrículo izquierdo con la sístole), otro cálculo relevante esta fracción de eyección mediante el método de Teichholz.¹³ En presencia de alteraciones de la motilidad segmentaria u otras alteraciones de la morfología ventricular, la medición de la fracción de eyección por teichholz no se puede realizar, de ahí que en estos casos se aplique la función según Simpson: Su exactitud no se ve afectada por ventrículos dilatados, asimétricos o con alteraciones de la dinámica segmentaria. Se basa en que el volumen del ventrículo izquierdo es igual a la suma de los volúmenes de diferentes discos contiguos perpendiculares al eje mayor del ventrículo izquierdo, que ocupan la cavidad ventricular completa. Los límites endocárdicos del ventrículo izquierdo al final de la sístole y de la diástole y su eje mayor deben trazarse manualmente, El programa del ecocardiógrafo calcula los volúmenes y la FEVI. Su principal inconveniente es su dependencia de la definición del endocardio. Para su cálculo se utilizan la proyección apical de cuatro cámaras (procurando desplegar ambos ventrículos en sus máximas dimensiones) y la proyección apical de dos cámaras (que no debe incluir a aorta ni el ventrículo derecho). Los parámetros que se pueden cuantificar son el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, el volumen telesistólico, el volumen latido, la FEVI y la masa. Para el cálculo de los volúmenes ventriculares se aplica el método de Simpson. Para calcular el volumen de un determinado corte, se multiplica el área de la cavidad (determinado por el borde endocárdico) por el grosor del corte (o el grosor del corte más la separación entre cortes, si se ha utilizado). La diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico es el volumen latido. A partir del volumen telediastólico y del volumen latido se estima la FEVI (volumen latido [ml] / volumen telediastólico [ml] x 100). También se puede calcular el gasto cardiaco y el índice cardiaco utilizando la superficie corporal. Todas las determinaciones suelen indexarse por la superficie corporal. 14

Cuando el paciente se somete a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, presenta daño por reperfusión. El daño miocárdico por reperfusión se define como el efecto adverso producido al restablecerse la circulación y propiciar la llegada de sangre y nutrientes a las células previamente isquémicas. La restauración del flujo sanguíneo puede acompañarse de liberación de radicales libres de oxígeno, acumulación de calcio intracelular, alteración en el metabolismo celular, situaciones que pueden condicionar un daño miocárdico funcional y estructural. ¹⁵

Los pacientes sometidos a cirugía bajo circulación extracorpórea, cursan además, con alteraciones a distintos niveles debido al proceso inflamatorio que se desencadena durante la circulación extracorpórea. La respuesta inflamatoria se produce por diversos procesos, entre ellos el contacto de la sangre con el aparato de derivación cardiopulmonar, desarrollo de isquemia y daño por reperfusión, así como liberación de endotoxinas. ^{16,17} Una complicación frecuente de esta respuesta es el síndrome de falla orgánica múltiple que incluye la insuficiencia respiratoria aguda, choque e insuficiencia renal. ¹⁸ Según Grover, los reportes de la Society of Thoracic Surgeons National Database, 20% de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea de “bajo riesgo” desarrolla este tipo de complicaciones. La mortalidad reportada fue hasta del 41%.¹⁹ La extensión y la duración de la respuesta dependen de numerosos factores, entre ellos los agentes farmacológicos usados para disminuir la respuesta, la composición de la solución purgante de la bomba, la presencia de perfusión pulsátil, el uso de la filtración mecánica, el tipo de oxigenador, el tipo de cortocircuito extracorpóreo y la temperatura durante la derivación cardiopulmonar. Se ha descrito que durante la circulación extracorpórea ocurre disminución del flujo esplénico, que induce el cruce de endotoxinas por la luz intestinal, activando la respuesta inflamatoria. ²⁰ El comportamiento clínico del síndrome postbomba sugiere la participación de las anafilotoxinas C3_a y C5_a derivadas de la activación del complemento; ambos productos estimulan la liberación de la histamina, incrementan la permeabilidad

vascular del lecho pulmonar y contraen el músculo liso. 21 Los pacientes que desarrollan disfunción o falla orgánica después de una cirugía de corazón con circulación extracorpórea pueden presentar además de “pulmón de bomba” encefalopatía, infección del sitio quirúrgico o falla renal. El sangrado postoperatorio es causado por la disfunción de plaquetas y coagulopatías. Entre los determinantes para el desarrollo de la falla orgánica múltiple más importantes están la ventilación mecánica por más de 48 horas y el pinzamiento de aorta por más de 85 minutos. 18

Para disminuir estos efectos dañinos de la cirugía cardiaca y el efecto de la bomba, se debe planear cuidadosamente la técnica quirúrgica y el manejo médico perioperatorio se vuelve fundamental ya que se deben individualizar cada caso según la patología tomando en cuenta la fisiología. Existen diversas medidas que se toman y que muchas están aún en fase de estudio para mejorar las condiciones pre, peri y postoperatorias de los pacientes. Entre ellas, está el uso de los medicamentos vasoactivos. Se han utilizado inotrópicos como adrenalina, dobutamina, dopamina; inodilatadores como la milrinona y vasopresores como la norepinefrina para el manejo postquirúrgico.⁹ Wernovsky y cols propusieron la utilización del puntaje inotrópico para medir el soporte cardiovascular que requirieron pacientes menores de un año sometidos a cirugía cardiaca.¹⁰ Gaies y cols desarrollaron el puntaje inotrópico-vasoactivo en donde se incluyeron nuevos medicamentos utilizados en la actualidad, sin embargo, cabe destacar que el levosimendan aún no tiene un puntaje asignado por lo que en varios estudios se ha asignado el valor cero. Se calcularon el puntaje inotrópico así como el puntaje vasoactivo de la siguientes manera:

Puntaje inotrópico (PI)

Dosis de dopamina (mcg/kg/min) + Dosis de dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x dosis de epinefrina (mcg/kg/min)

Puntaje vasoactivo

PI + 10 x dosis de milrinona (mcg/kg/min) + 10 000 x dosis de vasopresina (UI/kg/min) + 100 x dosis de norepinefrina (mcg/kg/min)

Se demostró que el puntaje vasoactivo a las 24 horas posterior al procedimiento quirúrgico tuvo relación con la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Un puntaje de más de 20 a las 24 horas del postquirúrgico se consideró elevado con mayor morbilidad, mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y retraso de la extubación ($p < 0.05$). 22

Los efectos adversos más frecuentes de los medicamentos vasoactivos previamente mencionados son la taquicardia así como las arritmias, incrementan el consumo de oxígeno a nivel miocárdico e incrementan la presión a nivel pulmonar y vascular.⁹

Recientemente se ha utilizado el levosimendan en este grupo de pacientes. El levosimendan es un nuevo inotrópico y vasodilatador con menores efectos adversos. El levosimendan pertenece a una nueva categoría de inotrópicos denominada sensibilizadores al calcio, producto de la investigación y desarrollo de sus antecesores los inhibidores de fosfodiesterasas tipo III. El levosimendan aumenta la contractilidad miocárdica, por un incremento de la sensibilidad de las miofibrillas por el calcio durante la sístole, mejorando el rendimiento energético del miocito cardíaco, es decir, que a igual concentración de calcio intracelular, se consigue una mayor potencia inotrópica, por lo que se garantiza que no se produzca incremento significativo del consumo miocárdico de oxígeno, principal inconveniente de inotrópicos como la dobutamina ^{15, 23}. El gran beneficio potencial que puede aportar levosimendan frente a milrinona es que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa progresivamente los niveles de calcio intracelular, situación que sí provoca milrinona, lo que se ha correlacionado con un incremento de la arritmogenicidad auricular y ventricular, y lo que demostró un aumento de mortalidad en el grupo tratado con milrinona oral en el estudio PROMISE. ²⁴

Levosimendan es un vasodilatador sistémico, pulmonar y coronario al producir la apertura de los canales de K + ATPasa dependientes. No teniendo, a dosis terapéuticas, acción sobre los niveles intracelulares de GMPc ni de AMPc. Esta acción sobre los canales de K +ATPasa dependientes, es también la responsable del efecto más novedoso de este fármaco como es su efecto anti isquémico miocárdico al producir acondicionamiento miocardico pre-isquemico. Levosimendan reduce el área de infarto en estudios experimentales, tiene efecto anti-apoptosis y efecto anti aturdimiento miocárdico. ^{25,26}

La farmacocinética del levosimendan en pacientes pediátricos es lineal en el rango de dosis 0.05 a 0.2mcg/kg/min. El volumen de distribución es aproximadamente 0.2L/kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente albúmina. Se metaboliza completamente, principalmente por conjugación. El aclaramiento es de 3mL/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora. Los metabolitos circulantes se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión de levosimendán. La semivida de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza ni el sexo influyen en la farmacocinética del levosimendan. ²⁷ Turanlahti describió la farmacocinética del levosimendan en pacientes lactantes y pediátricos reportando que la concentración máxima del levosimendan fue de 59 +/- 23 ng/mL en pacientes mayores de 6 meses. Levosimendan se distribuye de forma rápida con una vida media de 0.24 +/- 0.07 horas. La vida media de eliminación terminal fue de 1.6 +/- 0.80 horas. El aclaramiento plasmático total para la infusión de 10 minutos fue de 3.6 +/- 1.3 ml/kg/min. Los autores concluyen que el perfil farmacocinético de levosimendan en niños con cardiopatía congénita es similar al adulto. ²⁸

La hipotensión es el efecto secundario descrito más reciente. ²⁹ En el estudio RUSSLAN, la incidencia de hipotensión con repercusión hemodinámica después

de 6 horas de infusión de levosimendan a 0.1-0.2mcg/kg/min fué del 4 al 7% y del 9% en pacientes con infusión de 0.4mcg/kg/min.³⁰ En el estudio LIDO se reportaron trastornos del ritmo como taquicardia, sin embargo este efecto adverso fué menos frecuente en pacientes que recibieron levosimendan que en los que recibieron dobutamina (3.9% VS 19%, $p=0.023$). Así mismo, datos de isquemia miocárdica fueron menos frecuentes en pacientes con levosimendan que en los que recibieron dobutamina (0 VS 7%, $p=0.013$).³¹ En el estudio REVIVE I y II, se observó que tanto la presión sistólica como la diastólica disminuyeron 4 y 6mmHg respectivamente durante la infusión de levosimendan . En el mismo estudio, el 8% presentó fibrilación auricular. ³²

Se han descrito en varios estudios el uso del levosimendan en neonatos a quienes se les realizó corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas. Z. Ricci utilizó levosimendan en infusión continua a 0.1mcg/kg/min por 72 horas durante el postquirúrgico sin observar efectos adversos. ³³ Lechner comparó el efecto de milrinona en infusión a dosis de 0.5mcg/kg/min y el levosimendan a dosis de 0.1mcg/kg/min. Se evaluó el gasto cardiaco a las 2, 6, 9, 12, 18, 24 y 48 horas posterior a la circulación extracorpórea mediante ecografía y observaron mayor gasto cardiaco así como índice cardiaco en el grupo en el que se administró levosimendan. ³⁴

La eficacia clínica del levosimendan ha sido demostrada a través de diferentes estudios clínicos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en donde se incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, comparando el levosimendan contra dobutamina o placebo. El estudio más conocido y referido a nivel mundial, ha sido el estudio LIDO el cual compara la eficacia y seguridad de levosimendan comparado con la dobutamina en pacientes con falla cardíaca y gasto cardíaco severamente disminuido.³¹ Este incluye 26 centros en 11 países europeos, en donde el objetivo primario fue comparar la mejoría de los parámetros hemodinámicos al final de la infusión de dobutamina y levosimendan

por un período de 24 horas. La mejoría hemodinámica fue definida como un incremento mayor del 30% en el gasto cardíaco y una disminución del 25% o más en la presión pulmonar en cuña. Los criterios de inclusión fueron uno o más de los siguientes: deterioro severo de falla cardíaca a pesar de tratamiento óptimo con vasodilatadores orales y diurético, falla cardíaca posterior a cirugía cardíaca, o falla cardíaca aguda relacionada a trastornos cardíacos o no-cardíacos de reciente inicio. Además, fracción de eyección menor a 0.35, demostrado a través de un ecocardiograma bidimensional o gammagrafía cardíaca, índice cardíaco < 2.5 L min/m² y presión en cuña de la arteria pulmonar (pcp) > 15 mm Hg. El levosimendan se inició con una dosis de carga de 24 μ g/kg en bolo administrado en un período de 10 minutos, seguido de una infusión continua de 0.1 μ g/kg/min. El grupo que recibió dobutamina, lo hizo sin dosis de carga y a una infusión de 5 μ g/kg/min. Una proporción significativamente mayor en el grupo de levosimendan que en el de dobutamina logró el objetivo primario a las 24 horas (28 vs 15%, $p = 0.002$). Sobre variables hemodinámicas individuales, el levosimendan tuvo un efecto consistentemente mejor que la dobutamina. En un subgrupo de pacientes con uso de β bloqueadores, el levosimendan no afectó significativamente el objetivo hemodinámico primario; con respecto a la morbi-mortalidad, el grupo tratado con levosimendan, disminuyó la mortalidad a 180 días comparado con el grupo de dobutamina. A 30 días, 8% de los pacientes en el grupo de levosimendan murieron, comparado con el 17% con dobutamina. El efecto hemodinámico secundario más frecuente fue la hipotensión arterial.³¹

Zaccaria y cols evaluaron la eficacia y la seguridad del levosimendan para la administración de este medicamento en pacientes recién nacidos con cardiopatías congénitas que requirieron someterse a circulación extracorpórea. Observaron que en el grupo en el que se administró levosimendan, hubo menos casos con falla cardíaca o disminución del gasto cardíaco (en un 37%) que el grupo control (61%). Los pacientes con infusión de levosimendan presentaron mejoría de la frecuencia cardíaca y niveles séricos de lactato a las 6 horas posterior al ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Concluyeron que el levosimendan es bien tolerado y seguro en los neonatos.³³

Fernandez y cols realizaron un estudio descriptivo retrospectivo sobre la utilización de levosimendan en niños sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita. Observaron que la supervivencia acumulada en los pacientes quirúrgicos a los 30 días posterior a la administración del medicamento, calculada por el método de Kaplan Meyer, fue del 80%.³⁵

Otros estudios realizados en neonatos, muestran que el levosimendan mejora la perfusión cerebral y sistémica así como la oxigenación en neonatos con datos de falla cardíaca. Bravo y cols evaluaron los efectos en agudo que causaba el levosimendan en pacientes quienes recibieron este medicamento en infusión continua tomando en cuenta variables como presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura, pH, lactato y hematocrito. El estudio se llevó a cabo entre las 7 a 19 horas de haberse iniciado la infusión. Levosimendan incremento el flujo sanguíneo cerebral ($p < 0.005$) así como a nivel sistémico. Disminuyó la frecuencia cardíaca y los niveles séricos de lactato ($p < 0.05$).³⁶

Debido a que el levosimendan incrementa el flujo coronario sin afectar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, hay algunos autores que mencionan el efecto “antiisquémico” de este medicamento.³⁷ En teoría, ya que no aumenta las concentraciones intracelular de AMPc o calcio, no debería predisponer a la aparición de arritmias en el miocardio.^{38,39} Levin y cols evaluaron el efecto de la administración del levosimendan como preacondicionamiento. Se seleccionaron 252 pacientes con enfermedad coronaria y con disfunción severa de la función ventricular izquierda (FEVI $< 25\%$) asignados de manera aleatoria al grupo control o al grupo que recibió levosimendan como preacondicionamiento. (Dosis de carga de 10mcg/kg y posteriormente infusión de 0.1mcg/kg/min durante 23 horas). 127 pacientes pertenecieron al grupo que recibió levosimendan de manera preoperatoria. Se observó que este grupo tuvo menor incidencia de complicaciones secundario a la circulación extracorpórea

(2.4% vs 9.6%; $p < 0.05$), con menor mortalidad (3.9% vs 12.8%; $p < 0.05$) y una menor incidencia de síndrome de bajo gasto (7.1% vs 20.8%; $p < 0.05$) comparado con el grupo control. Así mismo, el grupo que recibió levosimendan de manera preoperatoria requirió menores dosis de inotrópico (7.9% vs 58.4%; $p < 0.05$) y de vasopresor (14.2% vs 45.6%; $p < 0.05$) durante el postquirúrgico. 40 En la población pediátrica existen pocos estudios que evalúan los efectos del levosimendan, además son pocos estudios en pacientes lactantes y neonatales con cardiopatía congénitas muy variables. Hasta el momento no se tiene evidencia del beneficio del preconditionamiento en pacientes pediátricos y neonatales.

En la UCIN del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la cirugía cardíaca en cardiopatías congénitas que requiere circulación extracorpórea es muy frecuente y en los últimos años se ha utilizado levosimendan en este tipo de pacientes tanto en su manejo prequirúrgico, como postquirúrgico por lo que es importante describir la evolución clínica y hemodinámica de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la UMAE Hospital de Pediatría existe la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales donde se ingresan pacientes con cardiopatías congénitas complejas como son la trasposición de grandes vasos y conexión anómala de venas pulmonares. El apoyo hemodinámico pre y postquirúrgico es importante para el pronóstico a corto y largo plazo de estos pacientes. Existen varios medicamentos utilizados para su estabilización hemodinámica y el levosimendan es un nuevo fármaco inodilatador que se ha utilizado desde hace algunos años en nuestro servicio, por lo que es importante revisar y describir la evolución clínica y ecocardiográfica en estos pacientes que fueron tratados con levosimendan. Se han estudiado dichos efectos en pacientes adultos observándose seguridad y eficacia, y recientemente se han publicado estudios de levosimendan en recién nacidos sobre la eficacia y seguridad en este grupo de pacientes con buenos resultados.

¿Cuál es la evolución clínica y ecocardiográfica de los pacientes recién nacidos con cardiopatía congénita tratados con levosimendan que fueron operados bajo circulación extracorpórea en el hospital de Pediatría CMN SXXI?

JUSTIFICACION

Las cardiopatías congénitas son las más frecuentes en cuanto a las malformaciones al nacimiento y son una causa importante de mortalidad en los últimos años. Su tratamiento quirúrgico es necesario en un 30 % de ellas, con manejo médico pre y postquirúrgico con diferentes tipos de vasodilatadores, inotrópicos y vasopresores. El levosimendan se ha utilizado en los últimos años en este tipo de pacientes y también en nuestra unidad hospitalaria, por lo que la descripción de los efectos del levosimendan es un tema relevante sobre el tratamiento de las cardiopatías congénitas, ya que este es utilizado para mejorar la función miocárdica en el pre y postoperatorio de las mismas.

OBJETIVO

Describir la evolución clínica y ecocardiográfica de pacientes recién nacidos con cardiopatía congénita operados bajo circulación extracorpórea tratados con levosimendan en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos secundarios:

- Describir las cardiopatías congénitas más frecuentes que ingresan a esta unidad
- Describir las características de los pacientes que ingresan a esta unidad, identificar factores de riesgo y proponer estrategias para mejorar la atención perioperatoria de estos pacientes

MATERIAL Y MÉTODO

Lugar de realización del estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Diseño del estudio: Restrospectivo, observacional, descriptivo

Población del estudio: Pacientes recién nacidos derechohabientes del IMSS que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales con cardiopatía congénita quienes se sometieron a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea que requirieron tratamiento con levosimendan antes o después del evento quirúrgico.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes atendidos en el HP CMN SXXI UCIN
2. Con diagnóstico de cardiopatía congénita
3. Que se les haya administrado levosimendan en infusión durante el perioperatorio
4. Haberse sometido a cirugía correctiva que requiera de circulación extracorpórea.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes ingresados a la UCIN que no tengan diagnóstico de cardiopatía congénita cianógena compleja y que no requiera circulación extracorpórea para su intervención.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que no cuenten con el expediente completo
2. Pacientes a quienes no se les haya realizado las mediciones ecocardiográficas antes y después del inicio de la infusión de levosimendan.
3. Pacientes que fallecieron durante el procedimiento quirúrgico

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que requirieron levosimendan antes, durante y/o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea desde enero del 2016 a diciembre del 2017. Se describieron las variables clínicas y ecocardiográficas a su ingreso y 24 horas posterior a la cirugía. Se revisaron expedientes de pacientes que recibieron levosimendan intravenoso a dosis de 0.02 a 0.2mcg/kg/min en el perioperatorio. Se registraron las siguientes variables clínicas antes y después de la cirugía y el inicio del levosimendan: Frecuencia cardíaca, Presión arterial media, saturación por oximetría de pulso, requerimiento de diálisis peritoneal. Las variables ecocardiográficas que se registraron fueron: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, fracción de acortamiento pre y postquirúrgicas.

Se describió si el levosimendan se utilizó solo o conjuntamente con otros inotrópicos o vasopresores así como la dosis de estos últimos, tiempo de inicio del levosimendan posterior a la cirugía y duración de la infusión así como sus efectos adversos en caso de presentarlos, dosis de la perfusión de levosimendan, tipo de cardiopatía, indicación del inicio de levosimendan así como la sobrevida y la causa de la muerte. Se especificaron los casos en los que los pacientes recibieron levosimendan previo al evento quirúrgico como precondicionamiento miocárdico.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de la población de estudio se utilizó estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentaje; y como medida de tendencia central, se usó media o mediana. Como medidas de dispersión se utilizó para la media, desviación estándar, y para la mediana, el intervalo.

DISEÑO:

Restrospectivo, observacional, descriptivo.

RECURSOS

HUMANOS: Participaron en el estudio el tesista (residente de segundo año de neonatología) y los tutores de tesis, médico neonatólogo adscrito a la unidad de cuidados intensivos neonatales y el jefe de servicio de neonatología.

FISICOS: Se utilizarán los recursos físicos con los que se cuenta en el hospital para la atención integral de los recién nacidos.

FINANCIEROS: Los recursos requeridos para la realización de este estudio (hojas, lápices, computadora, ecocardiograma) serán cubiertos por los investigadores.

ASPECTOS ETICOS

Este estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud. Se clasifica como investigación sin riesgo según el artículo 17 del título segundo de la Ley General de Salud. No requirió carta de consentimiento informado. Sólo se revisaron los expedientes para obtener los datos registrados en los mismos de acuerdo a las variables mencionadas. No requiere ningún estudio intervencionista ni ningún procedimiento invasivo extra de lo que requiere su manejo habitual para la cardiopatía congénita. Los autores se comprometieron al resguardo confidencial de los datos.

RESULTADOS

De un universo de 673 pacientes ingresados durante el periodo de enero de 2016 a diciembre del 2017 a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, 240 pacientes tuvieron diagnóstico de cardiopatía congénita. De ellos, 58 pacientes se sometieron a cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea y se eligieron únicamente a los pacientes que se les administró levosimendan antes, durante o posterior al procedimiento quirúrgico con un grupo final total de 31 pacientes.

En la Tabla 1 se muestran las características generales del grupo de pacientes, en donde se observa que nuestro grupo de pacientes estuvo conformado en su mayoría por pacientes masculinos. La mediana de edad tanto al ingreso como al momento del procedimiento quirúrgico fue de 15 días, mientras que la mediana para el peso al momento de la cirugía fue de 3085 gramos. Solo tres pacientes tuvieron peso por debajo de 2500g catalogándose con peso bajo para edad gestacional ya que todos nuestros pacientes fueron a término.

Tabla 1. Características generales de los pacientes (N=31).

Género	Femenino	Masculino
	10 (32.3%)	21 (67.7%)
	Mediana (intervalo)	
Edad al ingreso (días)	15 (0-56)	
Edad al momento de la cirugía (días)	15 (2-79)	
Peso al momento de la cirugía (gramos)	3085 (2385-4500)	

A su ingreso de quirófano, se agruparon los pacientes en tres grupos: A, B y C según el requerimiento de apoyo inotrópico y vasopresor que haya requerido. El grupo A se compuso de 5 (16.1%) pacientes quienes recibieron únicamente levosimendan como único inotrópico hasta su suspensión y egreso, en el grupo B se identificaron 8 (25.8%) pacientes quienes requirieron además de levosimendan, agregarse una dosis mínima de adrenalina ($<0.1\text{mcg/kg/min}$) durante su estancia en UCIN. El grupo C se conformó con 18 (58.1%) pacientes quienes además de levosimendan, requirieron incremento de adrenalina a más de 0.1mcg/kg/min o un tercero o cuarto inotrópico o vasopresor para mantener una adecuada perfusión.

En la tabla 2 se observa la distribución del riesgo de los procedimientos quirúrgicos de acuerdo al Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) así como la distribución según la clasificación de Aristoteles. Se ajustaron los puntajes de Aristoteles, tomando en cuenta los factores independientes, y el puntaje incrementó en el caso de que el paciente haya requerido ventilación mecánica invasiva por falla cardíaca o si tuvo antecedente de cursar con acidosis metabólica con $\text{pH} < 7.20$ en las 48 horas previas al procedimiento quirúrgico. La mayoría de nuestros pacientes obtuvo un puntaje alto tanto de RACHS-1 como de Aristoteles. Se describe así mismo, la mediana para el tiempo de bomba así como de pinzamiento aórtico y el lactado promedio en cada grupo.

Tabla 2. Características generales de los pacientes según el grupo al que pertenecieron (N=31).

Variable	Grupo A N=5	Grupo B N=8	Grupo C N=18
RACHS			
3	2	5	1
4	3	3	15
6	0	0	2
Mediana	3.6	3.3	3.8
Aristoteles			
9	2	2	3
10	2	4	1
11	1	2	16
13	0	0	3
16	0	0	3
16.5	0	0	2
Mediana	9.8	10	12.3
Mediana (intervalo)			
Tiempo de bomba (minutos)	90 (71-205)	173 (77-194)	156 (57-224)
Pinzamiento Aórtico (minutos)	82 (36-149)	84 (45-128)	88 (33-144)
No sobrevivientes (N)	0	2	13
Lactato promedio (mmol/L)	3.7	3.9	7.0

RACHS = Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery

Con relación al requerimiento de apoyo inotrópico/vasopresor, en la tabla 3 se describe el puntaje inotrópico (IP) de cada grupo. Debido a que para el levosimendan aún no se ha asignado un puntaje para su efecto inotrópico, el score

inotrópico fue calculado según el vasopresor / inotrópico administrado a cada paciente además del levosimendan. En el grupo A, por ejemplo, debido a que los pacientes recibieron únicamente levosimendan, su score inotrópico fue de cero. Se señala la mediana del puntaje inotrópico para cada grupo antes y después de iniciado el levosimendan. Se observa en la misma tabla el requerimiento de incremento del apoyo inotrópico y/o vasopresor. Ningún paciente del grupo A requirió la adición de ningún tipo de inotrópico o vasopresor. Por otra parte, tres pacientes que se incluyeron en el grupo B, requirieron incremento del apoyo inotrópico/vasopresor por datos de bajo gasto. En uno de ellos se agregó dobutamina a 10mcg/kg/min a las 48 horas de iniciada la infusión y se mantuvo además con adrenalina. Los otros dos pacientes requirieron incremento de la dosis de adrenalina de 0.02 a 0.4mcg/kg/min y de 0.1 a 0.2mcg/kg/min debido a presencia de cifras tensionales cercanas a la percentila 5. En el grupo C, 7 de los 18 pacientes que conformaron este grupo, requirieron incremento de la dosis del inotrópico/vasopresor inicial que se administró conjuntamente con levosimendan o requirieron la adición de otro inotrópico/vasopresor. Uno de ellos presentó hipotensión por lo que se suspendió la infusión de levosimendan a las 8 horas de iniciado el medicamento y se modificó el inotrópico a dobutamina. El resto únicamente requirió que se incrementara la dosis del vasopresor que previamente ya se había iniciado.

Tabla 3. Puntaje inotrópico (modificado)* por grupos

	A	B	C
PI inicial (mediana)	0	10	35.5
PI final (mediana)	0	7.5	25
Requirieron incremento de Inotrópico/vasopresor (N)	0	3	7

*PI= puntaje inotrópico, se asignó cero al paciente que recibió levosimendan por no contar con una escala en la que se incluya a este medicamento como inotrópico.

En cuanto a la mortalidad, del total de los pacientes incluidos en este estudio, 15 pacientes (48.4%) fallecieron. De ellos, nueve pacientes fallecieron dentro de las primeras 72 horas postquirúrgicas e iniciado el levosimendan. Siete pacientes fallecieron debido a isquemia miocárdica. Dos pacientes fallecieron debido a fibrilación ventricular antes de completar tratamiento con levosimendan por 72 horas. Un paciente falleció una semana después de haber concluido la infusión de levosimendan debido a bloqueo auriculoventricular de tercer grado que no se logró la colocación de marcapasos. Los demás pacientes fallecieron por sepsis nosocomial que originaron falla orgánica múltiple. En la tabla 4 se muestran las características de los pacientes fallecidos. Todos los pacientes del grupo A sobrevivieron. Dos de un total de ocho pacientes del grupo B fallecieron de manera tardía (posterior a 72 horas del procedimiento quirúrgico) a los 5 y 44 días. En el grupo C 13 pacientes fallecieron, de ellos 9 fallecieron dentro de las primeras 72 horas postquirúrgicas y 4 pacientes fallecieron de manera tardía. El 86% de los pacientes que fallecieron pertenecieron al grupo C con un puntaje RACHS mayor de 4 y Aristoteles mayor de 11.

Tabla 4. Características de los pacientes fallecidos (N=15)

Grupo	IS	Diagnóstico	Procedimiento Quirúrgico	RACHS	Aristoteles	TB (min)	PAo (min)	Peso (gr)	Edad (días)	Defunción PQX (horas)	Causa de defunción
B	10	TGA	Jatene	3	10	194	94	2920	22	120	Sepsis
C	30	TGA	Jatene	4	11	100	94	3890	2	192	Sepsis
B	2	TGA	Mustard	3	9	77	67	2975	25	1056	Sepsis
C	60	TGA	Jatene	4	16	137	92	2385	57	3	IM
C	15	TGA	Jatene	4	11	180	132	2810	27	120	Sepsis
C	50	TGA	Jatene	4	13	166	115	2800	19	2h	IM
C	20	TGA	Jatene	4	11	173	33	3300	13	24	IM
C	20	TGA	Jatene	4	13	213	144	3100	17	1	FV
C	9	TGA	Jatene	4	11	134	84	4500	79	24	IM
C	130	TGA	Jatene	4	16	216	61	2490	5	0	IM
C	35	TGA	Jatene	4	13	224	113	3300	28	2	IM
C	70	CATVP	RF	4	9	85	53	2725	7	192	Sepsis
C	65	CATVP	RF	4	16	57	41	2660	11	1	IM
C	36	VAD, EVA, COAAOXT	DKS	6	16.5	158	71	2930	26	216	BAV3G
C	57	EACYM, VIH	Norwood	6	16.5	79	55	3100	27	1	FV

IS= Inotropic Score, RACHS=Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, TB=Tiempo de Bomba, Pao=Pinzamiento Aórtico, PQX=Postquirúrgica, TGA=Transposición de grandes arterias, IM=Isquemia miocárdica, CATVP=Conexión anómala total de venas pulmonares, RF=redirección de flujo, VAD= Válvula aórtica displásica, EVA=Estenosis valvular aórtica, COAAOXT=Coartación aórtica yuxtaductal, DKS=Damus Kaye Stansel, EACYM= Estenosis aórtica crítica y mitral, VIH=ventrículo izquierdo hipoplásico

La mayoría de los pacientes que fallecieron de forma temprana tienen un puntaje de RACHS y Aristóteles mayor de 4 y 13 respectivamente. Cabe mencionar que los pacientes que se les incrementó el puntaje de Aristóteles fue debido a los factores independientes mencionados por Calderón y cols⁷. De los 9 pacientes que fallecieron tempranamente, a 6 pacientes se le incrementó el puntaje debido a que ameritaron manejo con ventilación mecánica invasiva por falla cardiaca previo al procedimiento quirúrgico e inicio del soporte cardiovascular. Tres pacientes de los que fallecieron tempranamente y uno de los que falleció de forma tardía, se les sumaron 3 puntos a su puntaje total debido a que tuvieron antecedente de haber cursado con acidosis metabólica con pH <7.20 48 horas previo al procedimiento quirúrgico. En la tabla 5 se describieron a detalle otras características de los pacientes que fallecieron antes de las 72 horas. A dos de los pacientes se les realizó atrioseptostomía de urgencia previo a la corrección quirúrgica. Ambos presentaron fibrilación ventricular durante o posterior al procedimiento en sala de hemodinamia. Se describen eventos perioperatorios los cuáles podrían haber contribuido en la evolución y desenlace de los pacientes. La mayoría de los pacientes presentaron eventos de paro cardiorrespiratorio, isquemia, hipoxia durante o previo al procedimiento quirúrgico correctivo.

Tabla 5. Características de los pacientes que fallecieron de manera temprana (N=9)

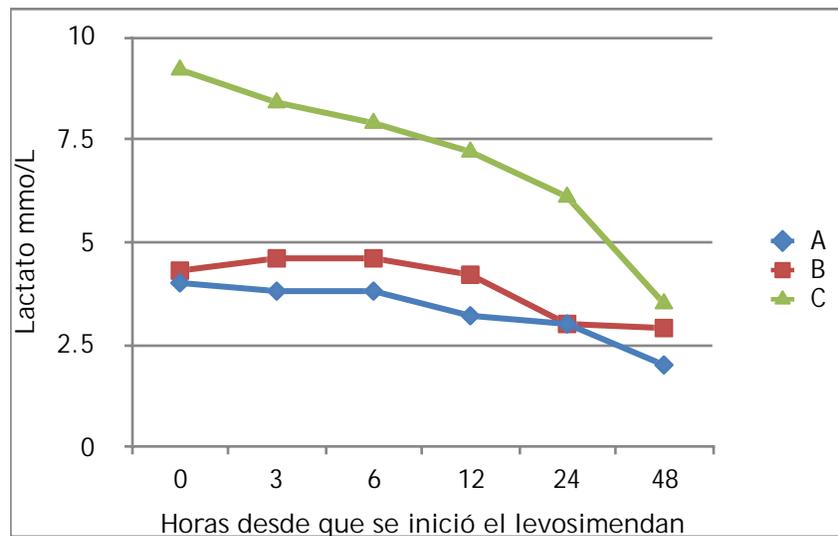
Diagnóstico	RACHS	Aristóteles	Preacondicionamiento	Cateterismo	Eventos hemodinámicos perioperatorios
TGA	4	16	0.1mcg/kg/min	No	Ingresar a UCIN en paro cardiorrespiratorio
TGA	4	13	0.2mcg/kg/min	No	Al entrar a CEC se observa miocardio isquémico, trombosis en coronaria izquierda
TGA	3	11	0.1mcg/kg/min	No	Dependencia de marcapasos
TGA	4	13	0.1mcg/kg/min	No	Paro cardiorrespiratorio posterior a inducción anestésica, Hallazgo de hipoplasia pulmonar izquierda
TGA	4	11	0.2mcg/kg/min	Si / FV (4 ocasiones)	Gammagrama cardiaco: zonas de isquemia de predominio derecho / Hipoplasia arco aórtico
TGA	4	16	No	No	Aneurisma coronaria / FV
TGA	4	13	0.1mcg/kg/min	Si / FV (9 minutos)	FV transquirúrgico
CATVP	4	16	No	No	Paro cardiorrespiratorio al intento del cierre de esternón, HAP 126mmHg.
EACYM, VIH	6	16.5	No	No	Válvula aórtica displásica, bivalva. Insuficiencia aórtica leve, estenosis con gradiente pico 37mmHg, medio 20mmHg. Gradiente de Aorta descendente 10mmHg.

RACHS=Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, TGA=Transposición de grandes arterias, FV= Fibrilación ventricular, UCIN= Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, CEC= Circulación extracorpórea, EACYM= Estenosis aórtica crítica y mitral, VIH=ventrículo izquierdo hipoplásico

Respecto al lactato, 4 pacientes ingresaron con lactato menor de 2mmol/L. En la figura 1 se muestra el comportamiento de la media del lactato a través del tiempo según el grupo. Se registraron los niveles séricos de lactato a las 0, 3, 6, 12, 24 y 48 horas posterior al inicio del levosimendan. Observamos que el grupo C tuvo cifras elevadas de lactato desde la hora 0 manteniéndose con hiperlactatemia durante todo el tiempo estudiado. Por el contrario, el grupo A y B mostraron cifras similares a la hora 0 con descenso progresivo de ambas curvas, pero con mayor

rapidez la del grupo A. Solamente el grupo A mostró cifras normales (<2mmol/L) de lactato a las 48 horas.

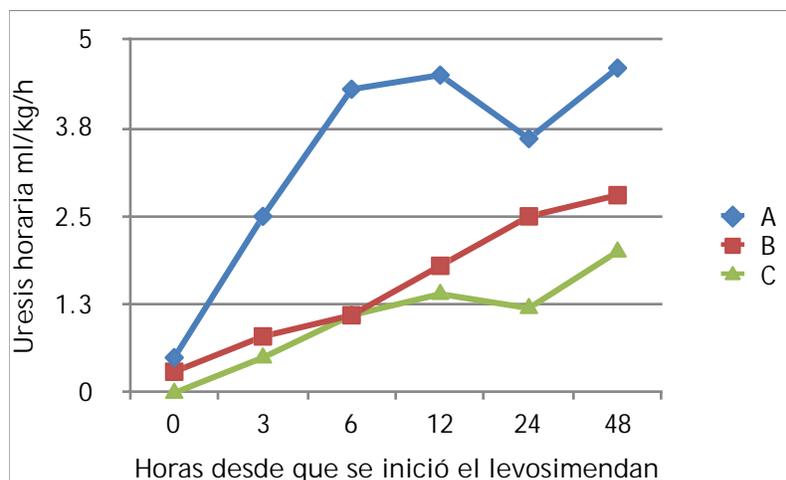
Figura 1. Comportamiento del lactato a través del tiempo según el grupo



Del total de pacientes, a 17 pacientes se les colocó catéter de diálisis peritoneal durante el transquirúrgico. Cinco pacientes ameritaron colocación de catéter tenckhoff en las siguientes horas postquirúrgicas debido a anuria. En total, 20 pacientes requirieron diálisis peritoneal ya que dos de los pacientes a los que se les colocó el catéter durante el transquirúrgico no ameritaron uso de este. Al resto se les inició infusión de diurético de asa el cuál se fue disminuyendo progresivamente. Se registraron los volúmenes urinarios a las 0, 3, 6, 12, 24 y 48 horas del postquirúrgico y de iniciado el levosimendan. Se observó que independientemente del grupo, todos los pacientes presentaron oliguria o anuria a su ingreso a UCIN. En la Figura 2 se muestra el comportamiento de la uresis

horaria de estos tres grupos a través del tiempo. En el grupo A se incrementaron de manera rápida e importantemente los volúmenes urinarios y se mantuvieron a partir de la tercera hora ya dentro de rangos normales. Para el grupo B, la uresis horaria incrementó de manera gradual encontrándose todavía en rango de oliguria para la tercera hora y alcanzando los volúmenes urinarios en límites normales bajos para la sexta hora del inicio del levosimendan. Lo mismo se observó para el grupo C, sin embargo el grupo B tuvo mayor mejoría y en menor tiempo que el grupo C.

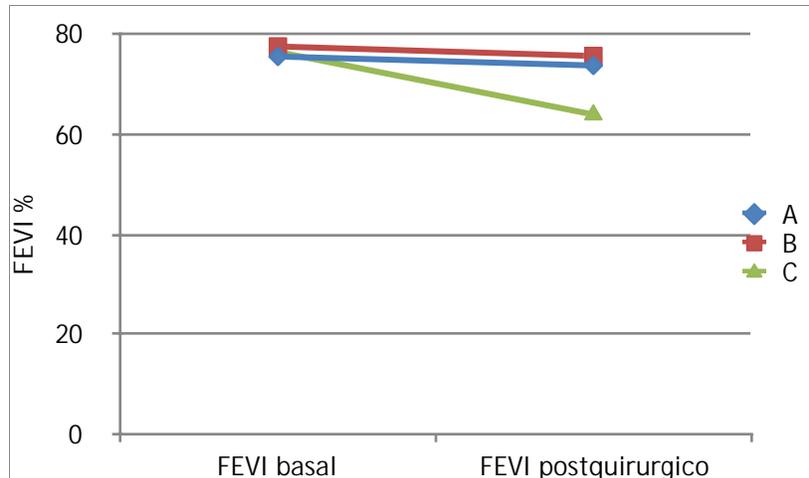
Figura 2. Comportamiento de la uresis horaria a través del tiempo según el grupo



Se midió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo al procedimiento quirúrgico y al inicio de levosimendan y 24 horas posterior al inicio del medicamento. La media de la FEVI para el grupo A para la primera y segunda medición fue de 75.6% y 73.8% respectivamente. Para el grupo B, 77.6% y 75.7%. En la Figura 3 podemos observar que el grupo A y el grupo B se mantuvieron casi lineales las curvas debido al mínimo cambio en las mediciones. Para el grupo C, el promedio previo a la intervención fue de 76.5% siendo similar al grupo A y B. Sin

embargo, se observa que disminuye discretamente la línea siendo la media de la FEVI en la segunda medición de 64%

Figura 3. Comportamiento de la FEVI a través del tiempo según el grupo



En cuanto a los efectos adversos, en la tabla 6 se muestran los efectos adversos que se presentaron durante o posterior a la infusión del levosimendan que son atribuibles a este medicamento. A 3 pacientes se les suspendió la infusión de levosimendan por presencia de hipotensión a las 6, 7 y 8 horas de iniciado el medicamento. A uno de ellos se le inició dobutamina como inotrópico posterior a la suspensión del levosimendan. 7 pacientes presentaron cifras tensionales cercanas a la percentila 5 por lo que se les tuvo que incrementar el apoyo vasopresor y continuaron con infusión de levosimendan. En cuanto a las taquiarritmias, 2 pacientes quienes presentaron fibrilación ventricular, fallecieron dentro de las primeras 72 horas de iniciada la infusión de levosimendan. Sin embargo, cabe destacar que estos mismos pacientes cursaron con eventos hipóxico isquémicos previo al procedimiento quirúrgico condicionando el deterioro

hemodinámico. Otros dos pacientes presentaron taquicardia supraventricular quienes respondieron a la administración de amiodarona y sobrevivieron. En cuanto al efecto sobre la frecuencia cardiaca, para el grupo A, la media de frecuencia cardiaca previo al inicio del levosimendan fue de 148lpm y 140lpm al final de la infusión. Para el grupo B fue de 139 y 146lpm respectivamente. En el grupo C la media fue de 139lpm previo al inicio de la infusión y 146lpm al finalizar el levosimendan.

Tabla 6. Efectos adversos potencialmente atribuibles a uso de Levosimendan.

Efecto adverso	N = 14 (45.1%)
Hipotensión	10 (32.2%)
Taquicardia supraventricular	2 (6.4%)
Fibrilación ventricular	2 (6.4%)

DISCUSION

La falla cardiaca y los datos de bajo gasto son un fenómeno común en los pacientes que son operados y sometidos a circulación extracorpórea para corrección quirúrgica de alguna cardiopatía congénita compleja. Wernovsky y cols¹⁰ reportaron que en el 25% de los recién nacidos que son operados de cirugía de Jatene, disminuye el gasto cardiaco $<2L/min/m^2$, y ocurre a las 6 a 18 horas posterior al procedimiento quirúrgico. Se utilizan múltiples inotrópicos, vasopresores e incluso inodilatadores en este tipo de pacientes que se someten a circulación extracorpórea. El levosimendan ha surgido como una alternativa para tratar la falla cardiaca en adultos. 41,42 Angadi y cols recolectaron información relevante acerca del uso de levosimendan en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas y observaron que todos los estudios apoyan el uso del levosimendan para la falla cardiaca y síndrome de bajo gasto en caso de que otras drogas vasoactivas no sean suficientes para mantener una adecuada perfusión.

43

Existen pocos estudios del uso de levosimendan en recién nacidos sometidos a circulación extracorpórea para corrección quirúrgica de cardiopatía congénita, por lo que el objetivo de este estudio fue precisamente describir los efectos clínicos y ecocardiográficos así como la evolución y desenlace de la enfermedad de los pacientes ingresados a UCIN del CMN SXXI con cardiopatía congénita compleja que requirieron corrección quirúrgica con circulación extracorpórea y que se administró levosimendan pre,peri o postoperatoria.

Nuestra población de estudio se compuso principalmente de recién nacidos, con peso entre 2520 y 4500g. No tuvimos casos de recién nacidos pretérmino con cardiopatía congénita compleja que requiriera circulación extracorpórea. La mayoría de los autores incluyen pacientes pediátricos y muy pocos estudios han

reportado el efecto de levosimendan en recién nacidos. Ricci y cols³³ estudiaron el efecto del levosimendan comparado a otros inotrópicos y vasopresores en pacientes recién nacidos en quienes el promedio de edad fue de 16 días de vida extrauterina al momento de la cirugía. Debido a que la edad de la población de estudio es similar con nuestro estudio, los padecimientos también fueron similares, sin embargo, estos últimos autores excluyeron de su estudio a pacientes con RACHS 5 y 6 a quienes se les realizó cirugías complejas como Norwood o Damus Kaye Stansel para evitar factores confusores debido a que son cirugías de alta complejidad y padecimientos con alta mortalidad. En nuestro grupo de pacientes, hubo un caso de cirugía de Norwood y otro de Damus Kaye Stansel, lo que incrementó la mortalidad que reportamos. La cardiopatía que predominó en la población que estudiamos fue la trasposición de grandes vasos, seguida de la conexión anómala total de venas pulmonares. Hubo un caso de coartación aórtica yuxtaductal. Reena y cols también estudiaron pacientes con riesgo alto, ellos reportaron pacientes principalmente con conexión anómala de venas pulmonares y trasposición de grandes vasos, su población de estudio se compuso de pacientes con RACHS 2 a RACHS 6.¹⁵ Debido a que esta unidad es de referencia para cardiopatías congénitas, la mayoría de los pacientes en nuestro estudio se catalogaron con puntaje de RACHS y Aristoteles altos, lo que sugería un riesgo alto de mortalidad y morbilidad.

La mortalidad en nuestra unidad fue mayor que la reportada en otros estudios a nivel mundial. Sin tomar en cuenta los pacientes que fallecieron secundario a algún proceso infeccioso, nueve pacientes fallecieron de manera temprana secundario a isquemia miocárdica que llevaron a choque cardiogénico, esto es el 29% de nuestra población total de estudio. Cabe destacar que estos nueve pacientes son los que obtuvieron un puntaje alto de Aristoteles debido a que ameritaron ventilación mecánica por falla cardíaca a su ingreso a la unidad, cursaron con acidosis metabólica previo al procedimiento quirúrgico y además tuvieron eventos perioperatorios como paro cardiorrespiratorio que condicionaron

hipoxia e isquemia miocárdica y que pudieron haber contribuido al deterioro del paciente. Todos estos pacientes pertenecieron al grupo C, el cual tuvo mayor puntaje de RACHS y Aristoteles y mayor requerimiento de inotrópico/vasopresor. Reena y cols¹⁵ estudiaron una población similar a la nuestra y reportaron una mortalidad del 4.5% secundario a datos de falla renal y falla orgánica múltiple secundario a bajo gasto y sepsis por microorganismos Gram negativos. El mejorar las condiciones perioperatorios y disminuir en la medida de lo posible los eventos hipóxico isquémicos y al disminuir el consumo de oxígeno a nivel de miocardio, podría disminuir la mortalidad en nuestra unidad. Así mismo, la edad al momento del ingreso varió y se reportó un intervalo de 0 a 56 días, lo cual traduce diagnóstico y tratamiento tardío en algunos pacientes, por lo que consideramos es importante se difunda el tamiz cardiológico en todos los pacientes atendidos en cualquier nivel de atención para su detección temprana y referencia a tercer nivel.

Se han descrito las alteraciones fisiopatológicas secundarias a la circulación extracorpórea. Valenzuela y cols reportaron que la circulación extracorpórea activa el complemento por exposición de la sangre con las superficies artificiales a través de citocinas, lo que condiciona el síndrome postreperusión que se caracteriza por fiebre, acumulación del líquido en el intersticio (edema pulmonar) lo que condiciona disminución de las resistencias vasculares periféricas (colapso circulatorio) y alteraciones hemostáticas. Toda esta respuesta inflamatoria sistémica con falla orgánica múltiple es la responsable de la mortalidad postoperatoria.¹⁸ En nuestro grupo de estudio, la mediana para el tiempo de bomba fue de 158 minutos. Esta cifra se encuentra dentro de los rangos reportados por otros autores en donde el tiempo de bomba es de 141 y 176 minutos. ^{15,41} Sin embargo, Rune y cols reportaron un incremento significativo de mieloperoxidasa así como interleucina 8 y leucocitos en el grupo que se sometió durante más tiempo a circulación extracorpórea (media de 56 minutos). ⁴⁴ Seghaye y cols estudiaron a 24 neonatos con trasposición de grandes vasos a quienes se les realizó corrección quirúrgica bajo circulación extracorpórea y

encontraron que a los 10 minutos de iniciarse la circulación extracorpórea, disminuyeron de manera significativa los niveles séricos de albúmina, inmunoglobulina G y macroglobulina alfa 2. Concluyeron que el síndrome de fuga capilar se presenta a los 10 minutos de iniciada la circulación extracorpórea.⁴⁵ Por lo anterior el tiempo de bomba en nuestros pacientes se deberá disminuir en la medida de lo posible.

Registramos los niveles de lactato postquirúrgico a las 0, 3, 6, 12, 24 y 48 horas. Observamos que los pacientes que recibieron únicamente levosimendan como inotrópico durante su estancia tuvieron una disminución más rápida de los niveles de lactato, lo que concuerda con el estudio de Eggen y cols quienes estudiaron 19 niños que se les administró levosimendan previo a la salida de la circulación extracorpórea y encontraron una disminución significativa de los niveles de lactato durante la infusión de este medicamento, lo que confirmó que el lactato es uno de los indicadores del metabolismo anaeróbico a nivel periférico.⁴⁶ Kalyanaraman y cols realizaron un estudio retrospectivo en donde estudiaron 129 pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas complejas que ameritaron corrección quirúrgica bajo circulación extracorpórea y encontraron que el tiempo que el paciente cursó con hiperlactatemia ($>2\text{mmol/L}$) es un predictor importante para la mortalidad ($p<0.03$). El valor predictivo positivo para la mortalidad fue del 60% si el paciente había cursado con hiperlactatemia durante 48 horas. Para los recién nacidos, el valor positivo predictivo se incrementó hasta 75%. Los autores encontraron también, que el tiempo de hiperlactatemia se asoció a mayor tiempo de ventilación mecánica así como de estancia intrahospitalaria.⁴⁷ Estos resultados concuerdan con lo observado en nuestros pacientes. Todos los pacientes del grupo A quienes alcanzaron niveles normales de lactato a las 48 horas sobrevivieron, dos pacientes del grupo B, que se caracterizó por disminución progresiva de los niveles séricos de lactato, sin embargo no alcanzaron niveles séricos normales de lactato a las 48 horas, fallecieron tardíamente por sepsis. Finalmente, el grupo C se mantuvo con hiperlactatemia de

más de 3mmol/L a las 48 horas de iniciado el levosimendan, la mortalidad fue del 72.2% ya que fallecieron 13 pacientes de 18 que conformaron dicho grupo. Los niveles séricos de lactato se podrían considerar uno de los indicadores más sensibles para evaluar la perfusión tisular. Molina y cols realizaron un estudio retrospectivo en el que determinaron que el tiempo de bomba y pinzamiento aórtico así como el score inotrópico, se relaciona con los niveles séricos de lactato postquirúrgico ($p < 0.001$).⁴⁸ Por lo que además de registrar el tiempo de bomba y pinzamiento aórtico en el expediente, sería de gran utilidad el cálculo del score inotrópico de cada paciente al ingreso de quirófano para determinar de manera más precisa la morbimortalidad de cada uno de nuestros pacientes.

Amiet y cols reportaron mejoría en los volúmenes urinarios de manera significativa a los pacientes que se les administró levosimendan a comparación de los pacientes que recibieron otro tipo de inotrópico, lo que concuerda con nuestros resultados.⁴⁹ Los tres grupos ingresaron a UCIN en el postquirúrgico con volúmenes urinarios en rango de oliguria y anuria, sin embargo el grupo A normalizó los volúmenes urinarios a la tercera hora. Ricci y cols difirieron en este punto con nosotros, ellos no encontraron diferencia estadísticamente significativa ya que ambos grupos, tanto los que recibieron levosimendan como los que recibieron otro tipo de inotrópico/vasopresor, incrementaron sus volúmenes urinarios de 6 a 9ml/kg/h.³³ Nuestros pacientes cursaron con oliguria en la mayoría de los casos, a algunos se les administró diurético de asa en infusión durante el postquirúrgico para forzar la diuresis, sin embargo, debemos tomar en cuenta que este medicamento es nefrotóxico, por lo que de contar con diálisis peritoneal se deberá reconsiderar el uso del diurético de asa. Un factor importante a tomar en cuenta es que la poliuria es una de las presentaciones del daño tubular secundario a circulación extracorpórea. Durante la circulación extracorpórea, la hipotermia induce la disminución de la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular.⁵⁰ Debido a esto, para los siguientes estudios consideramos será mejor determinar la función renal por la clasificación de AKIN y no sólo reportar los

volúmenes urinarios. Así mismo, los biomarcadores para la función renal podrían ser útiles en este tipo de pacientes. Lynn y cols encontraron que NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin) se elevó significativamente 2 horas posteriores a la circulación extracorpórea y predijo mejor la lesión renal.⁵¹ La combinación de la determinación de NGAL y cistatina C acerca aún más al diagnóstico predicción la función renal.⁵² Por lo anterior, se sugiere medición de estos biomarcadores de manera sistematizada a todos los pacientes que se hayan sometido a circulación extracorpórea para detectar daño a de manera temprana y manejar al paciente de manera eficaz para evitar la lesión y la pérdida de la función renal.

Los pacientes del grupo A y B, que recibieron levosimendan y una mínima dosis de adrenalina, se reportaron con cifras similares de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tanto pre y postquirúrgicamente. Todos los pacientes de ambos grupos conservaron una FEVI mayor del 70%, por el contrario, los pacientes del grupo C, disminuyó la determinación de FEVI a menos del 70% catalogándose como disfunción ventricular izquierda según Popov.¹¹

Ricci y cols en el 2012 publicaron el primer estudio prospectivo de ensayo clínico de levosimendan en neonatos administrados en cirugía cardiaca para conocer si el levosimendan podría usarse de forma segura en estos pacientes y conocer la incidencia de fibrilación auricular, hipokalemia y otros eventos adversos del levosimendan en infusión y no encontraron efectos adversos o incidencia de falla a otros órganos entre el grupo de levosimendan y otros controles. En ese estudio la incidencia de síndrome de bajo gasto cardiaco se redujo un 24% en el grupo de levosimendan.³³

Con relación a los efectos o reacciones adversas la principal preocupación con el uso del levosimendan es respecto a sus propiedades de vasodilatación que

podrían resultar en una hipotensión excesiva o incrementar la necesidad de vasopresores, por esta razón en los estudios se ha recomendado que se limite a la dosis más baja descrita en adultos y no se administren bolos o impregnación mientras la infusión se prolongue por 72 horas. En nuestro estudio la dosis de levosimendan fue constante de 0.1 a 0.2mcg/kg/min y no se impregnaron a los pacientes. El porcentaje de pacientes que presentaron hipotensión que requirieron suspensión del levosimendan o incremento del vasopresor durante la administración de levosimendan fue de 32.2%. Dos de los pacientes estudiados (6.4%), fallecieron debido a fibrilación ventricular debido durante la administración de levosimendan, sin embargo, estos dos pacientes tuvieron antecedente de haber cursado con evento hipóxico isquémico en la etapa perioperatoria, por lo que no se podría atribuir del todo este efecto al levosimendan. Los pacientes que presentaron taquicardia supraventricular (6.4%) respondieron de manera adecuada a la amiodarona. El estudio clínico REVIVE (Randomized multicenter Evaluation of Intravenous levosimendan Efficacy) fue diseñado para comparar la eficacia de levosimendan adicional a la terapia estándar, o placebo adicional a la terapia estándar en los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. Reportaron en cuanto a los efectos adversos, una mayor incidencia: hipotensión (42.9%), cefalea (29.4%), taquicardia ventricular (24.1%), extrasístoles ventriculares (7.4%), fibrilación auricular (8.4%).⁵³ La cuál es similar a la reportada en nuestro estudio.

Respecto al preacondicionamiento miocárdico, se ha reportado estudios en pacientes adultos que la administración del levosimendan previo al procedimiento quirúrgico es benéfica y mejora la función miocárdica y evita el síndrome de bajo gasto. Avalos y cols estudiaron pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo a quienes se les realizó cirugía cardiaca. Administraron levosimendan a un grupo y encontraron que el preacondicionamiento reduce la incidencia de bajo gasto en el postquirúrgico y además mejora la función renal.⁵⁴ A la fecha, no se han encontrado estudios que describan el preacondicionamiento en pacientes

pediátricos, por lo que es un campo a estudiar y por el momento se deberán tomar con reserva estos resultados reportados en pacientes adultos.

Este estudio descriptivo de levosimendan tiene utilidad al ayudar a conocer a las características de los pacientes a quienes se les administra levosimendan así como su evolución y resultado final, sin embargo por ser un estudio descriptivo, no se pueden conocer o hacer inferencia respecto a otras preguntas sobre la efectividad o eficacia del levosimendan, pero este estudio es el primer paso para continuar la investigación sobre este inotrópico de nuevo uso en los últimos años y diseñar protocolos de investigación en nuestro hospital que puedan contestar otras preguntas que surgieron de este estudio. La heterogeneidad de la población estudiada (edad, diagnóstico, tipo de cirugía, entre otras) hace que sea difícil generalizar las conclusiones de nuestro estudio. Así mismo, la cantidad de pacientes incluidos fueron pocos por lo que para estudios futuros se deberá ampliar la muestra y además realizar comparación de los resultados con pacientes sometidos a circulación extracorpórea que no recibieron levosimendan. La decisión de momento del inicio, dosis de infusión y la suspensión del levosimendan fue tomada por diferentes médicos de UCIN. El motivo por el cual se les administró levosimendan a los pacientes estudiados fue principalmente por datos de falla ventricular izquierda o datos de isquemia miocárdica a su ingreso a UCIN, sin embargo no hubo criterios específicos para el inicio de este o de otro tipo de inotrópico o vasopresor por lo que se propone realizar un protocolo o algoritmo para el manejo hemodinámico de paciente sometido a circulación extracorpórea. Por otro lado, es importante unificar las variables fisiológicas, bioquímicas y ecocardiográficas (como es la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda la cuál no siempre es confiable) para el monitoreo de los pacientes postoperados bajo circulación extracorpórea y así, intervenir de forma temprana y mejorar la calidad de atención.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes ingresados a esta unidad fueron calificados con RACHS mayor de 4 y Aristoteles mayor de 11 puntos, siendo una población de alto riesgo. La cardiopatía congénita más frecuente fue la trasposición de grandes vasos seguida de conexión anómala de venas pulmonares debido a que esta unidad es un centro de referencia de tercer nivel.
2. La mortalidad general del total de los pacientes que recibieron levosimendan que ingresaron a la UCIN del HP CMN SXXI y fueron sometidos a circulación extracorpórea fue del 29%, siendo mayor que la reportada a nivel mundial. Esto puede deberse a otros factores no identificados en este estudio que deben controlarse de manera más efectiva para mejorar la sobrevida de nuestros pacientes.
3. El lactato disminuyó y alcanzó sus niveles normales en menor tiempo en los pacientes que se trataron únicamente con levosimendan. Así mismo, los volúmenes urinarios mejoraron de manera más rápida en este grupo de pacientes.
4. Los efectos adversos probablemente asociados al uso de Levosimendan que fueron observados en este estudio fueron semejantes a los reportados a nivel internacional.
5. Finalmente con respecto al uso de Levosimendan como fármaco para preacondicionamiento, si bien, se han reportado resultados benéficos para pacientes adultos, aún no hay estudios en recién nacidos, por lo que se deberán realizar estudios al respecto aplicados a recién nacidos. Por el momento se deberán tomar con reserva los resultados existentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell SC, Koroness SB, Berrendees HW et al, Congenital Heart Disease in 56 109 births. Incident and natural history. *Circulation* 1971; 43: 323-332
2. Calderón-Colmenero J, Cervantes J, Curi P et al, Problemática de las cardiopatías congénitas en México: Propuesta de regionalización. *Arch. Cardiol. Méx.* [Revista en la Internet]. 2010 Jun; 80(2): 133-140.
3. Jiménez J, Manual de gestión para jefes de servicios clínicos, segunda edición Madrid Editorial Díaz de Santos. 2000: 430-435.
4. Gaynor JW, Jacobs JO, Jacobs ML, International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database project; Congenital Heart Surgery Committees of the Society of Thoracic Surgeons. European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: update and proposed data harvest. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (3): 1016-1018.
5. Jenkins KJ, Gaucreau K, Newburger JW, Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease; *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:110-118.
6. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J; The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical result. *Our J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 911-24.
7. Calderón-Colmenero J, Cervantes J, Curi P et al, Métodos de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas. *Arch. Cardiol. Méx.* [Revista en la Internet]. 2008 Enero; 78(1): 60-67.
8. Maroto M, Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido, *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:49-66 - Vol. 54 Núm.01.
9. Férrez S, Márquez M et al, Daño Miocárdico por reperfusión, *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (Supl 1) 9-21- Vol 57.

10. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al, Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995;92: 2226-35.
11. Popov F, Tirilomis T, Geiser M et al. Midterm results after switch operation for transposition of the great arteries: a single centre experience. *Journal of cardiothoracic surgery* 2012, 7:83.
12. Lai WW, Geva T, Shirali GS et al, Guidelines and standards for performance of pediatric echocardiogram: a report from the task Force go the pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *JAM Soc Echocardiogr* 2006; 19:1413-1430.
13. Members of the Chamber Quantification Writing Groups: Lang R, Bierig M, feverous RB et al, recommendations for Chamber Quantification: A report from American Society of Echocardiography`s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.
14. San Román JA, Candell-Ribera J, Sánchez R et al, Análisis cuatitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. *Fundamentos y metodología. Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 (5): 535-51.
15. Joshi Reena K, Aggarwal N, Aggarwal M et al, Successful use of levosimendan as a primary inotrope in pediatric cardiac surgery: An observational study in 110 patients. *Ann PediatrCard* 2016;9:9-15.
16. Christenson JT, Aeberhard M, Badel P et al, Adult respiratory distress síndrome after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:15.
17. Jansen NJ, Van Oeveren W, Van Vliet et al, The role of different tyooes of corticosteroids on the infammatory mediators in cardiopulmonay bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:211-7.

18. Valenzuela F, Ortega R, Penagos P et al, Alteraciones fisiopatológicas secundarias a circulación extracorpórea en cirugía cardíaca, *Cir Ciruj* 2005; 73:143-149.
19. Grover FL, The Society of Thoracic Surgeons National Database: Current Status and future directions. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:367.
20. Garcia-Moll X, Kaski JC et al, Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1003.
21. Hugli TE. Complement anaphylatoxins as plasma mediators, spasmogens and chemotaxins. In: Reisfield PA, Mandy WJ, editors. *Current topics in molecular immunology*. New York: Plenum Press; 1979. pp. 225-279.
22. Gaies M, Jeffries H, Niebler R et al, Vasocative Inotropic Score (VIS) is Associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual pick system registries. *Pediste Cris Care Med* 201a Jul; 15 (6): 29-537.
23. Minati C, Milind P Hote et al, Levosimendan in Pediatric Cardiac Surgery: An Evidence Based Review, *Journal of Pharmacology & Clinical Research*, March 29, 2016; Published: April 27, 2016
24. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
25. González-Chon, Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardíaca, Vol. 75 Supl. 3/Julio-Septiembre 2005:S3, 130-139.
26. Follath F, Cleland JGF, Just H et al, Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
27. Saila Antila, Clinical Pharmacology of levosimendan, *Clin Pharmacokinet* 2007, 46 (7); 535-552.

28. Turankahti Maila, Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patient evaluated for cardiac surgery, *Pediatric critical care medicine*: September 2004, vol 5 – 457-462.
29. Lehtonen L. Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr. Cardiol Rep* 2000; 2: 233-43.
30. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al, Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002 Sept; 23 (18): 1422-32.
31. Follath F, Cleland JGF, Just H, Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
32. Milton Packer, Wilson Colucci, Lloyd Fisher et al, Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients with Acutely Decompensated Heart Failure.
33. Zaccaria Ricci et al, Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial, *Intensive care Medicine*, July 2012, Vol 38, Issue 7, pp 1198-1204.
34. Lechener, Evelyn M et al, Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open heart surgery: A pilot Study, *Pediatric critical care medicine*, Vol 13 (5), september 2012, p 542-548
35. M.A. Fernández de Palencia-Espinosa et al, Estudio descriptivo retrospectivo sobre la utilización de levosimendan en niños sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita, 01 febrero 2012, *Revista española de anestesiología y reanimación*

36. Bravo MC, Lopez P, Cabañas F, Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study, *Neonatology* 2011; 99 (3): 217-23.
37. Figgitt DP, Guilles ps, Goa KL, Levosimendan. *Drugs* 2001; 61 (5):613-628.
38. Singh bn, Lilleberg J, Sandell EP. Effects of Levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase ii and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (12b): 16 (I) - 20(I).
39. Toivonen L, Vitasalo M, Sundberg S. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope Levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(4):664-9.
40. Ricardo Levin, Marcela Degrange, Carlos Del Mazo; Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Coin Cardiol*. 2012 Sept; 17 (3): 125-30.
41. Lahtinen P, Pitkänen O, Pölönen P et al, Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39:2263-70.
42. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D et al, Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009;102: 198-204.
43. Angadi U, Westrope C, Chowdhry MF et al. Is Levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17: 710-4.

44. Rune Eggum, Thor Ueland, Tom E. Mollnes et al, Effect of perfusión temperatura on the inflammatory response during pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 611-7.
45. Seghay, Grabitz, Duchateau et al, Inflammatory reaction and capillary leak síndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Sep; 112 (3):687-97
46. Eggan JR, Clarke AL, William S, Cole AD, (2006) Levosimendan for low cardiac output; a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 21:183-187.
47. Kalyanaraman, DeCampi, Campbell et al, Serial blood lactate levels as a predictor of mortality in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Ped Crit Care Med.* 2008 May; Vol 9 (3)285-288.
48. Molina, Gonen, Vardi et al, Blood Lactate Levels Differ significantly between surviving and nonsurviving patients within the same Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery (RACHS 1) Group after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Cardiol* 2010 May, 31 (7); 952-60.
49. Vivianne Amiet, Marie-Helene Pérez, David Longchamp et al. Use of levosimendan in Postoperative Setting After Surgical Repair of Congenital Heart Disease in Children. *Pediatr Cardiol* 2018; 39:19-25.
50. Boman M, Kallskog O, Kopp UC et al, Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hipotermia. *Acta Physiol Scand* 1998; 163: 241-249.
51. Lynn J, Devarajan P et al, Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol*, 2016 June; 41:9-16.
52. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD et al, Combining functional an tubular damage biomarkers improves diagnostic precisión for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64:2753-2762.

53. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP et al, Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:105-110.

54. Avalos R, Martinez S, Jimenez J et al, Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with por fraction. Preliminary results. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015, 10: A310.

ANEXOS

VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categorías
Edad de ingreso	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona	Edad cumplida al momento del ingreso de la terapia intensiva	Continua	Días
Sexo	Cualitativa	Conjunto de características biológicas que caracterizan a las especies animales en machos y hembras, diferencias que se hacen evidentes a través de los genitales externos o sistemas reproductores	Fenotipo del paciente referido en el expediente	Nominal	Masculino Femenino
Peso al nacer	Cuantitativa	Peso que se obtuvo a momento del nacimiento	Peso que se registra en hoja de envío	Continua	Gramos
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa	Numero de latidos cardiacos por minuto	Numero de latidos cardiacos por minutos registrados durante la infusión de levosimendan	Continua	Latidos por minuto
Presión arterial	Cuantitativa	Presión que ejerce la sangre contra las arterias	Presión que ejerce la sangre contra las arterias y que se registra con el baumanómetro del servicio	Continua	mmHg
Presión arterial media	Cuantitativa	Diferencia entre la presión sistólica y dos veces a diastólica dividida entre tres	Diferencia entre la presión sistólica y dos veces a diastólica dividida entre tres medidas con baumanómetros del servicio.	Continua	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole con respecto a la diástole	Medición ecocardiográfica que se realiza con el ecocardiograma del servicio y que mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo en sístole con respecto a la diástole	Cuantitativa continua	Porcentaje
Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo	Medición ecocardiográfica que se realiza con el ecocardiograma del servicio y que mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo	Cuantitativa continua	Porcentaje
Presión pulmonar por IT	Cuantitativa	Medición realizada de la presión pulmonar por insuficiencia tricuspídea	Medición realizada con el ecocardiograma del servicio de la presión pulmonar por insuficiencia tricuspídea	Cuantitativa continua	mmHg

Temperatura	Cuantitativa	indicador del medio interno y el resultado del balance entre la producción y la pérdida de calor	Medición de la temperatura axilar	Cuantitativa continua	
Lactato	Cuantitativa	Acido que se encuentra disociado en forma de lactato e ion hidrógeno. La concentración de lactato esta directamente relacionada con la disponibilidad del oxígeno	Niveles séricos de lactato que se toman durante la infusión de levosimendan estimada por gasometría	Cuantitativa continua	Mmol/L
SatO2	Cuantitativa	medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos medida por oxímetros de pulso	medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos medida por oxímetros del servicio	Cuantitativa continua	%
Tiempo de bomba en la circulación extracorpórea	Cuantitativa	Tiempo en el que se encuentra en uso la circulación extracorpórea	Tiempo en el cual se encuentra en funcionamiento la circulación extracorpórea	Cuantitativa continua	Minutos
Pinzamiento aórtico	Cuantitativa	Tiempo de pinzamiento de la aorta durante el cual está en funcionamiento la bomba extracorpórea	Es el tiempo en el cual se pinza la aorta para la cirugía		Minutos
Arresto cardiaco	Cuantitativa			Cuantitativa continua	Minutos
Dosis de levosimendan	Cuantitativa	Dosis que se empleó en mcg/kg/min del levosimendan	Dosis que se empleó en mcg/kg/min del levosimendan	Continua	Mcg/kg/min
Tiempo de duración de la función	Cuantitativa	Tiempo que duró la infusión de levosimendan	Tiempo en horas de la duración del levosimendan	Continua	horas
Tipo de cardiopatía	Cualitativa	Tipo de cardiopatía con el que cursa el paciente	Se descibirá el tipo de cardiopatía y la clasificación de la cardiopatía de cada paciente	Nominal	

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

NSS:

Sexo:

Peso al ingreso:

Peso al momento QX:

Edad al ingreso:

Edad al momento QX:

Diagnóstico:

Cirugía realizada:

Tiempo de bomba:

Tiempo de pinzamiento aórtico:

Tiempo de arresto circulatorio:

Levosimendan (dosis):

Tiempo de administración:

Preacondicionamiento y dosis:

Otros medicamentos y dosis:

Motivo de egreso:

Días de estancia en UCIN:

Complicaciones: Si / No Cuales:

Diálisis peritoneal: Si / No Tiempo:

Tiempo de ventilación mecánica:

Variables ecocardiográficas:

	Medición basal	Medición a las 24 horas de la infusión
Frecuencia cardiaca		
Presión arterial		
Presión arterial media		
FEVI		
Fracción de acortamiento		

Uresis horaria:

0 (), 3 (), 6 (), 12 (), 24 (), 48 ()

Lactato:

0 (), 3 (), 6 (), 12 (), 24 (), 48 ()