



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E. INVESTIGACIÓN
Registro Institucional: 236.2016**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO ISSSTE**

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE "

"Efecto de levosimendan en cardiopatías congénitas obstructivas izquierdas y derechas en pacientes pediátricos tratados en el Centro Medico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo 1 de enero del 2010 al 31 diciembre del 2015".

TESIS

Para optar por el título de médico especialista en Cardiología Pediátrica.

Presenta

Dr. Manuel Agustín Cortez Leiva.

Asesor de Tesis

Dr. Humberto García Aguilar.

Ciudad de México 2016.



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.

Doctora A. Erazo Valle Solís.
Subdirección de enseñanza e investigación.

Dr. Antonio Salgado Sandoval.
Profesor del curso Cardiología Pediátrica.

Dr. Humberto García Aguilar.
Asesor de tesis.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por permitirme darme vida y salud.

A mi maestro Dr. Antonio Salgado Sandoval por confiar en mi para cursar este curso y ser directo en sus puntos.

Al maestro Dr. Alejandro Flores Arismendi por ser exigente y firme.

A Dr. Humberto García Aguilar por ayudar en mi formación personal con el carisma que lo identifica.

A Dra. Sandra Patricia Antúnez Sánchez con su forma persona que la caracteriza.

Al maestro Dr. José Luis Aceves Chimal por darme consejo de gran valor para continuar mi formación tanto profesional como personal.

A mis compañeros de curso por tolerarme día a día.

INDICE

Titulo del proyecto	pagina 1
Agradecimiento	3
Resumen	Pagina 5
Abreviaturas	Pagina 7
Introducción	Pagina 8
Antecedentes	Pagina 21
Planteamiento del problema	Pagina 23
Justificación	Pagina 23
Hipótesis	24
Objetivo General	Pagina 24
Diseño	24
Población	24
Criterios inclusión	24
Criterio exclusión	25
Criterio eliminación	25
Tamaño de la muestra	25
Operacionalizacion de las variables	26
Material y método	29
Análisis estadísticos	29
Resultados	29
Discusión	32
Limitaciones	33
Conclusiones	33
Recomendaciones	33
Bibliografía	34

RESUMEN

El levosimendan fue desarrollado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada en situaciones para las cuales la terapia convencional no es suficiente (1). levosimendan actúa de forma independiente de los receptores b-adrenérgicos y de adenosina cíclico monofosfato (AMPC). por lo tanto, tiene ventajas tanto farmacológico como hemodinámicos que con la terapia convencional con agentes inotrópicos (1,2). ejerce su efecto principalmente a través de dos mecanismos diferentes. el primer mecanismo es por la sensibilización al calcio de las proteínas contráctiles en el cardiomiocitos, lo que conduce a un aumento de la contractilidad del corazón (1,2). el segundo mecanismo abre la adenosina los canales de potasio-trifosfato sensibles sobre vasculatura del músculo liso, lo que provoca vasodilatación coronaria y periférica [1,2].el levosimendan tiene una vida media corta de aproximadamente una hora, pero su acción tiene un inicio rápido y de larga duración debido al metabolito activo o-1896 (2,3). la máxima concentración de o-1896 se puede detectar dos días después de que el levosimendan en infusión de 24 horas se detuviera, y su vida media de eliminación es de 70-80 horas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El levosimendan se distribuye rápidamente. Alrededor del 97% de la droga en el plasma se une a proteínas. El aclaramiento total de levosimendan es 200-360 ml / min. El levosimendan es ampliamente metabolizado por bacterias intestinales antes de la eliminación. Después de la administración de levosimendan radio marcador, la eliminación de la "radiactividad total", que representa tanto el fármaco inalterado y sus metabolitos, es sustancialmente más lento que la eliminación del fármaco original. La principal vía metabólica de levosimendan es la conjugación con glutatión. Los metabolitos inactivos son cíclico (orina) o-acetilado N (heces) cisteinilglicina y cisteína conjugados de levosimendan. Además de los conjugados, dos metabolitos adicionales de reducción se han detectado y caracterizado en el plasma humano. Estos metabolitos aminophenylpyridazinone y acetylaminophenylpyridazinone, designados OR-1855 y OR-1896, respectivamente, se producen a través de la actividad de las bacterias intestinales, que reducen el levosimendan en el metabolito O-1855. Esto a su vez es absorbida y acetilado con O-1896, que se ha demostrado que es farmacológicamente activo y tener potente acción inotrópico, cronotropos y vasodilatadores. El estado del N-acetilación de la recepción de paciente con levosimendan afecta considerablemente las concentraciones plasmáticas de OR-1896, aunque algunos desacetilación tiene lugar también en la circulación. Acetiladores rápidos tienen las más altas concentraciones en plasma de O-1896. Los metabolitos activos de reducción de levosimendan también se pueden detectar después de la administración intravenosa, debido a la eliminación del fármaco original o sus conjugados en el intestino. Desde la vida media de eliminación de ambos o-1855 y OR-1896 son de largo (unas 75 y 80 horas, respectivamente) estos metabolitos pueden mantener o potenciar los efectos hemodinámicos de levosimendan después de la desaparición del fármaco original. Por lo tanto, sólo infusión corta de 6-24 horas se puede recomendar para los pacientes hemodinámicamente inestables (4)

El levosimendan parece ser eficaz y seguro para los niños con insuficiencia cardíaca aguda, niños que son sometidos a cirugía cardíaca y en alguna otra falla ventricular secundario a cardiopatía congénitas (5). el número de niños en los estudios retrospectivos y principalmente de observación no ha sido extensa (5). El levosimendan se ha utilizado como un medicamento de rescate en la unidad de terapia intensiva pediátricos (utip) o en la sala de operaciones, porque no hay ninguna indicación para su uso en pacientes menores de 18 años de edad hasta la fecha. en nuestra institución levosimendan ha sido utilizado en niños con insuficiencia cardíaca descompensada y en niños sometidos a cirugía cardíaca. El objetivo de este estudio es presentar los datos retrospectivos sobre la administración de levosimendan en cuanto a su efecto en cardiopatías congénitas obstructivas derechas e izquierdas.

ABREVIATURA

ASE (American Society of Echocardiography)
AMPc (adenosina cíclico monofosfato)
CC (cardiopatía congénita)
COA (Coartacion aortica)
CIV (Comunicación interventricular)
CIA (Comunicación interauricular)
DTI (Doppler tisular)
DTDVI (Diámetro diastólico ventricular izquierdo)
DTSVI (Diámetro sistólico ventricular izquierdo)
EP (Estenosis pulmonar)
EA (Estenosis aórtica)
E.U. (Estados Unidos)
E.U. (Estados Unidos)
FE (Fracción de Eyección)
MPI (Myocardial Performance Index)
TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)
TE (Tiempo de Eyección)
TCI (Tiempo de Contracción Isovolumétrica)
THP (Tiempo de Hemipresión)
TRIV (Tiempo de Relajación Isovolumétrica)
TRI (Tiempo de Relajación Isovolumétrica)
EDT (Tiempo de Desaceleración Mitral)
UTIP (Unidad Terapia Intensiva Pediatrica)
VD (Ventriculo Derecho)
VI (Ventriculo Izquierdo)
VD (Volumen diastólico)
VP (Velocidad de Propagación)
VS (Volumen sistólico)

INTRODUCCION

Las cardiopatías congénitas son consideradas como alteraciones estructurales del corazón o de los grandes vasos que presentan o potencialmente tienen el riesgo de un compromiso funcional. Se estima que un 2-4% de los recién nacidos presentan malformaciones congénitas. Las cardiopatías son las más frecuentes y suponen un 30% de todas ellas. La incidencia de las cardiopatías congénitas (CC) es de 4 a 12 por cada 1.000 nacidos vivos. La prevalencia de las cardiopatías varía con la edad de la población que se estudie habiéndose estimado en un 8 por 1000 antes del primer año de vida y en un 12 por 1000 antes de los 16 (6).

LESIONES OBSTRUCTIVAS:

La estenosis valvular aórtica crítica en la etapa neonatal es una entidad cuyo pronóstico, habitualmente fatal, obliga a adoptar una actitud terapéutica urgente con el objeto de paliar o abolir su marco clínico fundamental: la insuficiencia cardíaca grave y/o el shock cardiogénico. Aparece en el 3-6% de todas las malformaciones cardiovasculares (7), pero en el grupo neonatal representa el 1-3% de todas las lesiones cardíacas que dan sintomatología en este período de tiempo (8). El sustrato morfológico en neonatos con estenosis valvular aórtica sintomática representa un amplio espectro de malformaciones y, a menudo, incluye pacientes con hipoplasia del anillo, displasia valvular, hipoplasia del ventrículo izquierdo, anomalías de la válvula mitral y fibroelastosis endocárdica. En el neonato con estenosis valvular aórtica crítica, la válvula puede ser una masa gelatinosa, nodular, apenas parecida a una válvula. Puede tener varias valvas asimétricas y de distinto tamaño. La fusión comisural, en grado variable, es lo que quizá determina la intensidad de la obstrucción, derivando de esta fusión un orificio excéntrico en la mayoría de los casos. El grosor de las valvas suele estar aumentado y la flexibilidad, disminuida, aunque esto es variable (9). **Fisiopatología.** El compromiso del paciente dependerá de la magnitud de la obstrucción, en neonatos con estenosis graves el ventrículo izquierdo falla al ser incapaz de mantener un gasto adecuado, pudiendo llevar a compromiso hemodinámico importante y choque cardiogénico los cuales se agravan con el cierre del Ductus. En estenosis que no son severas el mantenimiento del gasto cardíaco se hace por el aumento en el trabajo ventricular izquierdo que con el tiempo presta engrosamiento de su pared muscular. **Manifestaciones clínicas.** Tiene una amplia presentación la cual depende del grado y tipo de estenosis. A la auscultación encontramos un soplo sistólico de eyección, con click de eyección en el 50% de los pacientes y frémido supraesternal. El soplo puede no encontrarse si la obstrucción es severa. Los casos leves pueden ser asintomáticos y solo encontrar el soplo de forma incidental, cuando son sintomáticos suelen referir disnea de esfuerzos, mareo, síncope por bajo flujo cerebral, diaforesis y en ocasiones dolor torácico. Los pulsos periféricos pueden estar normales o débiles. En las estenosis severas se presentan con signos de falla cardíaca y choque cardiogénico. **Electrocardiograma.** En la mayoría es normal, generalmente se observan hallazgos secundarios a hipertrofia ventricular izquierda **Radiografía de tórax.** Puede ser normal en pacientes asintomáticos, encontrar

cardiomegalia con prominencia del botón aórtico y en presencia de falla cardiaca podemos observar edema pulmonar. **Ecocardiograma.** Hace el diagnóstico, define la anatomía de la válvula, si es unicúspide, bicúspide o tricúspide, la posición de la estenosis, el gradiente de presión, el ventrículo izquierdo con el grado de su hipertrofia y si hay dilatación postestenótica debido al golpe del flujo en jet contra la pared aortica. **Tratamiento.** En el recién nacido comprometido se debe estabilizar hemodinámicamente, mantener el ductus abierto con el uso de PG E1 y usar inotropicos para aliviar la sobrecarga del ventrículo izquierdo y posteriormente llevarlo a dilatación percutánea o corrección quirúrgica.

ESTENOSIS PULMONAR:

Descrito inicialmente por Morgani, es una alteración en la válvula pulmonar que lleva a obstrucción en el tracto de salida del ventrículo derecho, se considera que la mitad de todas las malformaciones cardiacas tienen como defecto asociado una estenosis pulmonar. Según su localización puede ser valvular, subvalvular o supravalvular y constituye el 3 al 5 % de las cardiopatías. Asociada a otras patologías como el síndrome de Noonan donde se encuentra una válvula displásica, o en la rubeola congénita donde la lesión es subvalvular. (10, 11) **Fisiopatología.** La obstrucción produce un aumento en el trabajo del ventrículo derecho secundario a la resistencia generada por la alteración valvular, esto lleva a hiperplasia de la pared muscular compensatoria para mantener el gasto pulmonar que al perpetuarse o en estenosis importantes lleva a dilatación y falla derecha. Con la disminución del flujo pulmonar hay tendencia a desarrollar cianosis cuando aumentan las necesidades de oxígeno como en el ejercicio. En las estenosis críticas durante la vida fetal se produce compromiso en el desarrollo ventricular derecho (hipoplasia) debido a un cortocircuito importante de derecha a izquierda siendo su principal manifestación al nacer la cianosis acompañada de presiones altas. **Manifestaciones clínicas.** Si no es crítica generalmente es asintomático y se encuentra de forma incidental al evidenciar un soplo sistólico de eyección en el 2 espacio intercostal izquierdo irradiado a región axilar asociado a thrill supraesternal. No hay compromiso pondoestatural. Puede haber con el tiempo disnea de esfuerzos por la disminución en el flujo pulmonar y hacer signos de falla cardiaca inicialmente derecha y cianosis lo que empeora el pronóstico. En la estenosis pulmonar critica el recién nacido se presenta muy comprometido al cerrarse el ductus arterioso por el shunt de derecha a izquierda con hipoxemia, taquipnea y cianosis. **Electrocardiograma.** En casos leves puede ser normal, en los demás se puede ver signos de compromiso derecho como hipertrofia ventricular y auricular derecha, eje derecho, con signos de sobrecarga en las precordiales V1, V2 y V3. **Radiografía de tórax.** En las estenosis critica se observa disminución del flujo pulmonar de lo contrario no se verá comprometido, cardiomegalia cuando se asocia a falla cardiaca y en niños grandes o adolescentes aumento del tronco de la pulmonar. **Ecocardiograma.** Hace el diagnóstico, podemos observar su apariencia en domo o engrosada, la ubicación de la estenosis y el gradiente cuyo valor normal es menor de 10 mmHg, estenosis leve de 10 a 30 mmHg, moderada de 30 a 50 mmHg y severa mayor de 50. El compromiso de cavidades derechas y el estado de la válvula tricúspide también puede ser evaluado. Cateterismo

cardíaco. Como diagnóstico localizando el sitio anatómico de la lesión y como tratamiento con la valvuloplastia. **Tratamiento.** En neonatos y estenosis crítica se debe mantener abierto el ductus a través de la administración de Prostaglandina E1 y posteriormente realizar una valvuloplastia de emergencia.

COARTACION AORTICA:

Es la estrechez en la Aorta que lleva a compromiso hemodinámico. La unión del cayado aórtico con la parte proximal de la aorta descendente es el sitio más común, donde se origina el ligamento arterioso, ocasionalmente se presenta en la aorta abdominal. Descrita inicialmente por Morgagni y Meckel representa el 5 a 7% de todas las cardiopatías con una incidencia de 0.24 x 1000 nacidos vivos, presentándose del 15 a 36% en el Síndrome de Turner. 1/3 de los pacientes presentan CIV, Aorta bicúspide en un 30-85%, con una asociación importante a lesiones obstructivas izquierdas: estenosis subaórtica, hipoplasia de ventrículo izquierdo y lesiones obstructivas mitrales. Alrededor del 20% al 30% de los pacientes con COA desarrollan ICC a los 3 meses de edad. El 75% de los pacientes con coartación sin tratamiento fallece en promedio a los 46 años, el 90% a los 58 años por falla cardíaca, ruptura de aorta y endocarditis. **Fisiopatología.** En la vida intrauterina el ventrículo derecho está sometido a una sobrecarga de volumen, el volumen que debe pasar a la aurícula izquierda a través del foramen oval se devuelve a cavidades derechas por la alta presión de la obstrucción, inicialmente es tolerado por que el flujo del ventrículo derecho se desvía por el ductus a la aorta descendente. Al final del periodo fetal por la resistencia vascular pulmonar hay crecimiento de cavidades derechas y dilatación del tronco pulmonar en COA severa pero no se presenta crecimiento de cavidades izquierdas. Al nacimiento puede mantenerse la estabilidad hemodinámica mientras el ductus esté abierto por las resistencias pulmonares altas, el shunt de derecha a izquierda que lleva a buena perfusión distal a la coartación, incluso con buenos pulsos, cuando el ductus inicia su cierre aumenta el flujo pulmonar y por aumento de las presiones izquierdas debido a la obstrucción hay dificultad para el vaciado venoso pulmonar llevando a hipertensión venocapilar, edema intersticial, alveolar e hipertensión pulmonar retrograda, por eso la primera manifestación clínica es la dificultad respiratoria. El compromiso mayor es derecho, con hepatomegalia congestiva y falla cardíaca. Cuando el ductus se cierra totalmente hay una disminución marcada del flujo a la aorta ascendente que lleva a disminución de pulsos, hipoflujo renal, oliguria, hipertensión y choque cardiogénico. Hay una variante tipo adulto que se descubre de los 3 a 5 años en donde la circulación colateral compensa y descomprime la aorta ascendente mejorando la circulación pos estenosis, La mayoría es de tipo postductal. Manifestaciones clínicas. Dependerán de la velocidad en la disminución de las resistencias pulmonares y el cierre del ductus, usualmente inician de 2 a 6 semanas después del nacimiento. Los pulsos son la clave del diagnóstico, son saltones en miembros superiores y disminuidos en miembros inferiores, puede haber disminución en miembro superior izquierdo si la hipoplasia no es solo del istmo y compromete el origen de la subclavia izquierda, además observamos precordio derecho hiperdinámico, R2 intenso, galope ventricular, clic protosistólico, reforzamiento de la fase pulmonar del S2 en hipertensión pulmonar, soplo eyectivo en

región interescapular izquierda, congestión hepática e hipertensión con diferencia mayor de 20 mmHg de tensión arterial de miembros superiores/miembros inferiores. Nunca se debe olvidar la palpación de los pulsos en los recién nacidos, especialmente si están asociados a hipertensión. Una falla orgánica multisistémica, particularmente falla renal, enterocolitis necrosante y posterior muerte, ocurren si están asociados a hipertensión. Una falla orgánica ultisistémica, particularmente falla renal, enterocolitis necrosante y posterior muerte, ocurren si no se inicia ápidamente un tratamiento médico y una corrección quirúrgica de la coartación.

Electrocardiograma. No es específico, se puede observar taquicardia sinusal, eje derecho, hipertrofia ventricular derecha e izquierda y bloqueo de rama derecha.

Radiografía de tórax. Cardiomegalia, signos de hiperflujo pulmonar y de congestión pulmonar, escotaduras en el margen inferior de las costillas en su 1/3 medio o muescas costales: erosión producida por las arterias intercostales dilatadas (signo de Roesler) solo después de 5 a 6 años de la enfermedad y aorta descendente dilatada.

Ecocardiograma. Permite una evaluación anatómica y funcional del paciente, se puede observar obstrucciones del tracto de salida del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular izquierda o derecha sin explicación obvia, ausencia de pulsaciones en la aorta descendente. La vista supraesternal eje largo provee una imagen completa del arco aórtico, observándose el área de coartación, lesiones asociadas y el gradiente a través del doppler. Resonancia magnética. Define la localización, severidad de la coartación, la anatomía del arco aórtico, istmo y el área de dilatación posestenótica. Puede ser utilizada en imágenes de seguimiento a los pacientes operados o a los cuales se les realizó angioplastia con balón.

Cateterismo cardíaco. Puede ser diagnóstico o terapéutico, útil para definir anatomía, presencia de hipoplasia tubular o del arco aórtico transverso, hipoplasia del istmo aórtico, documentar la presencia y severidad de lesiones intracardiacas asociadas.

Tratamiento. En recién nacidos sintomáticos se debe iniciar la infusión de PGE1 para abrir el Ductus y establecer el flujo de la aorta descendente y los riñones. Agentes inotrópicos de acción corta (por ejemplo, dobutamina), diuréticos, nitroprusiato y el oxígeno pueden ser necesarios. La angioplastia con balón puede ser un procedimiento útil para los niños en los que la cirugía estándar tiene un alto riesgo.

VALORACIÓN FUNCIÓN CARDIACA EN CADIOPATÍAS CONGÉNITAS.

El objetivo de la bomba cardiaca es mantener el volumen sistólico para enviar la sangre oxigenada a los tejidos, para ello el corazón ejerce una fuerza determinada que viene originada por la geometría ventricular (forma y grosor de la pared), la orientación de sus fibras (elasticidad, interacción entre sus segmentos, activación y perfusión) y su deformación (eyección, que depende a su vez de la postcarga o resistencias sistémicas). Cuando hablamos de la valoración de la función cardiaca por ecocardiografía estamos hablando de un proceso complejo y diferenciamos la función sistólica (del ventrículo izquierdo-VI y derecho-VD), diastólica y la global. La geometría ventricular en muchas cardiopatías congénitas (CC) es diferente a la del corazón normal, por lo que muchas de las medidas del corazón normal no son aplicables, como en el ventrículo único o el VD en posición sistémica, Han ido

apareciendo nuevas técnicas ecocardiográficas que nos ayudan en la valoración de la función cardiaca en estos casos, como es el Doppler tisular (12).

VALORACIÓN FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO:

Valoración cuantitativa de la función sistólica de VI. Por cálculo de la fracción de eyección: Modo-M: El estudio de los diámetros ventriculares permite estudiar la función sistólica, este estudio se puede realizar mediante el modo M. Con el modo M podemos estimar la fracción de acortamiento que expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del VI con a sístole. Los valores normales son >28%. Otro cálculo relevante es la fracción de eyección mediante el método Teichholz. Este método permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Volumen diastólico (VD)} = [7 / (2,4 + \text{DTDVI})] \times \text{DTDVI}^3$$

$$\text{Volumen sistólico (VS)} = [7 / (2,4 + \text{DTSVI})] \times \text{DTSVI}^3$$

Donde DTDVI es el Diámetro diastólico ventricular izquierdo y DTSVI es el Diámetro sistólico

ventricular izquierdo. Sobre estas fórmulas se aplica la de la fracción de eyección (FE) = $\frac{\text{VD} - \text{VI}}{\text{VD}} \times 100$

Clasificación actual de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (ASE), J Am Echocardiogr 2005;18:1440-1463 (13):

Función normal si FE \geq 55%

Levemente comprometida entre 45-54%

Moderadamente comprometida 30-44%

Severamente comprometida <30%

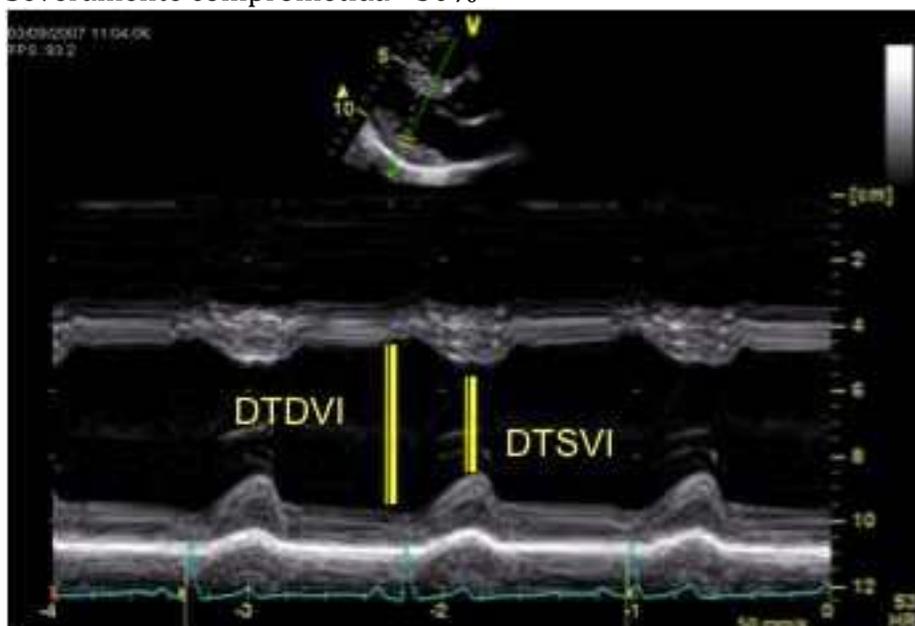


Figura 1: Modo M del VI

En presencia de alteraciones de la motilidad segmentaria u otras alteraciones de la morfología ventricular, como en el movimiento paradójico del septo, la medición de la FE por Teichholz no se puede realizar, de ahí que en estos casos se aplique la función según Simpson. Se trata de asumir el VI como una elipsoide y realizar un cálculo a través de la suma de volúmenes de múltiples figuras más pequeñas. Cálculo función según Simpson Aplicando la fórmula:



Figura 2: Cálculo función Simpson

$\text{Área} \cdot \text{longitud} = \frac{5}{6} \text{Área} \cdot 2 \times \text{longitud}$
(aproximación geométrica de VI a un elipsoide;
medidas vía apical Los valores también se dan en porcentaje, se considera función
sistólica adecuada por Simpson cuando es > 55%.

Valoración función sistólica por Doppler tisular:

La técnica del Doppler tisular (DTI) consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea (la velocidad de la sangre es de aproximadamente 100 cm/seg y la de la pared del corazón ronda los 10 cm/seg).

Las velocidades pueden ser presentadas en forma de Doppler pulsado, ubicando la muestra en la pared ventricular que uno desea investigar y se obtiene una imagen de manera espectral, donde las señales se inscriben como ondas similares a las de los flujos sanguíneos. Las zonas habitualmente sometidas a estudio son la pared del anillo mitral, el septo y el anillo tricuspídeo. El patrón espectral normal del Doppler tisular (figura 3) está constituido por una onda sistólica que se inscribe en forma positiva denominada "onda S' o Sa", correspondiente a la sístole, una onda que se encuentra en la diástole precoz, de inscripción negativa, que es la onda Ea o E' y otra onda también de tipo negativa y que corresponde a la contracción auricular (en la telediástole) denominada onda Aa o A'.

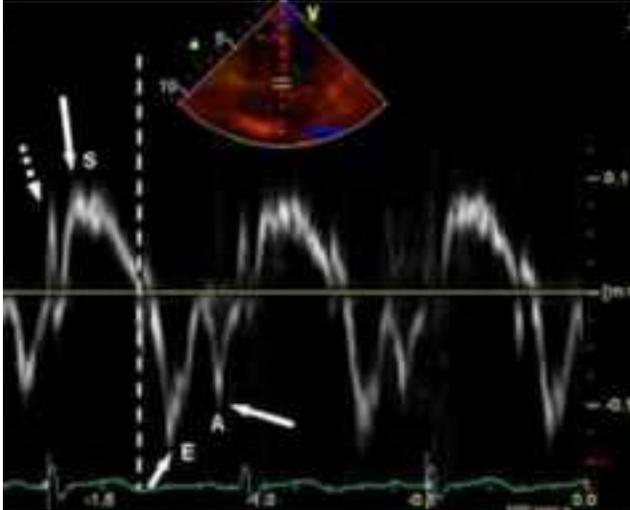


Figura 3: Patrón espectral normal del Doppler tisular pulsado

A su vez entre el final de la onda A' y el inicio de la onda S' tenemos el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI, que corresponde al tiempo transcurrido desde el cierre de la válvula mitral/tricuspídea y la apertura de la aórtica/pulmonar). Entre el final de la onda S' y el comienzo de la onda E' se encuentra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI, tiempo desde el cierre de la válvula aórtica/pulmonar y apertura de la válvula mitral/tricuspídea). El tiempo que dura la onda S' corresponde al tiempo de eyección (TE).

Estas ondas corresponden al desplazamiento que hace el corazón coincidiendo con el ciclo cardiaco y provocado por la disposición de las fibras miocárdicas. La contracción del corazón se realiza preponderantemente a partir de la base del mismo, manteniéndose el ápex relativamente fijo y los sentidos en que se realiza son: longitudinal (o acortamiento), radial (o ensanchamiento) y circunferencial (o de rotación); dependiendo todo este mecanismo de la compleja y heterogénea disposición anatómica espacial de las fibras miocárdicas. Las fibras con disposición longitudinal son las de mayor importancia en el acortamiento y relajación del VI. Registrando el movimiento por Doppler tisular a nivel de la pared del anillo mitral apreciamos, por tanto, el movimiento correspondiente al desplazamiento de la pared desde la base al ápex (acortamiento del corazón) dando la onda S del patrón espectral (onda positiva que se dirige al transductor), correspondiente a la sístole cardiaca.

Isaaz (14) en 1985 fue el primer autor que publicó mediciones de la motilidad del VI en sujetos normales y en pacientes con enfermedad coronaria, tomando la pared posterior en la vista paraesternal eje corto con Doppler pulsado, y demostró que cuando la "onda S" era menor a 7,5 cm/seg se asociaba a motilidad parietal anormal de la pared posterior (sensibilidad del 83%, especificidad del 100% y exactitud del 95%). Cuando la pared del ventrículo izquierdo se contrae mal, se detecta una caída en las velocidades de contracción y relajación en el Doppler tisular. Como se dijo

previamente las fibras longitudinales son las que más influyen en la contracción, por lo que si determinamos la velocidad con la que se mueve el anillo hacia la punta cardiaca tendremos la función sistólica. Si medimos el DTI del anillo mitral tendremos la función sistólica del VI (e indirectamente la global) y si lo medimos en el anillo tricuspídeo la función sistólica del VD.

Aplicación del Doppler tisular en cardiopatías congénitas: existe en la actualidad los valores normales en niños según edad (15,16) es importante porque en la vida fetal el VD es el sistémico presenta una S' tricuspídea mayor en los primeros meses de vida. En las CC hay que tener en cuenta algunas consideraciones, el Doppler a nivel del septo en muchas de las CC intervenidas no son medibles dado la utilización de parches, que abarcan al septo.

-Valoración del dP/dt mitral:

La medición de la dP/dt es la relación del tiempo que se tarda en alcanzar la velocidad de 3m/s (desde 1) durante el tiempo de contracción isovolúmetrico (TCI, tiempo desde el cierre válvula mitral y apertura válvula aórtica), medido en la curva de la insuficiencia mitral (figura 4). Los valores normales son $> 1200\text{mmHg/s}$, cuanto más bajo sea el dP/dt, más indicativo de fallo ventricular izquierdo.



Figura 4: Medición dP/dt en insuficiencia tricuspídea como método indirecto de función VD.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI:

El ecocardiograma, mediante la técnica de Doppler, permite estudiar la función diastólica. En los últimos años ha habido un aumento considerable del interés por su estudio debido a las claras implicaciones en el manejo de los pacientes. No obstante,

sigue siendo un problema complejo su estudio. La diástole se define como el período de tiempo durante el cuál el miocardio pierde su capacidad para generar fuerza y acortamiento y vuelve a un estado de longitud y fuerza sin estrés.

Se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral. Por extensión, la disfunción diastólica ocurre cuando estos procesos se prolongan, se ralentizan o se hacen de forma incompleta.

La técnica Doppler nos permite analizar una serie de parámetros sencillos del llenado ventricular. Estos parámetros tienen interés puesto que es conocida su correlación con la situación

funcional. Son los siguientes:

- La velocidad máxima ("altura") de las ondas E y A.
- La relación entre ambas (relación E/A).
- El tiempo de desaceleración mitral (EDT).
- El tiempo de hemipresión (THP).
- El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).
- Otros parámetros como la velocidad de propagación (VP) del flujo de llenado o la velocidad de la onda E tisular.

El flujo Doppler transmitral característico (ver patrones de flujo transmitral, figura 2) de disfunción diastólica se manifiesta por una disminución en la velocidad de llenado precoz (E), un aumento del llenado tardío auricular (A), relación E/A inferior a 1, aumento de los tiempos de relajación isovolumétricos (TRI) y de desaceleración de la onda E. Sin embargo el patrón de flujo transmitral se encuentra influenciado por otras variables como las compliance ventricular y auricular, la inercia de la válvula mitral y la presión de la aurícula izquierda.

Un incremento de las presiones de llenado acorta el tiempo de relajación, aumenta el gradiente y la velocidad de flujo transmitral precoz y disminuye el tiempo de desaceleración de la onda E. Es el denominado patrón "pseudonormal", que si persiste se transforma en patrón restrictivo. Debido a las limitaciones de la evaluación del flujo transmitral, se utilizó el análisis de flujo de las venas pulmonares a la llegada a la AI, cuyo patrón de flujo normal consiste en una "onda S" (sistólica) de mayor velocidad, una "onda D" (diastólica) menor, y una onda reversa auricular pequeña que es la "onda A" (correspondiente a la contracción auricular). En pacientes con aumento de las presiones de llenado, disminución de las compliance auricular y ventricular o con insuficiencia mitral severa, el flujo de las venas pulmonares característicamente es con una onda S pequeña, una onda D mayor y una onda auricular A prominente reversa, y ha sido usado para diferenciar los patrones transmitrales normales de los pseudonormales (17). Sin embargo en niños y RN muchas veces es difícil conseguir un buen registro del flujo de venas pulmonares.

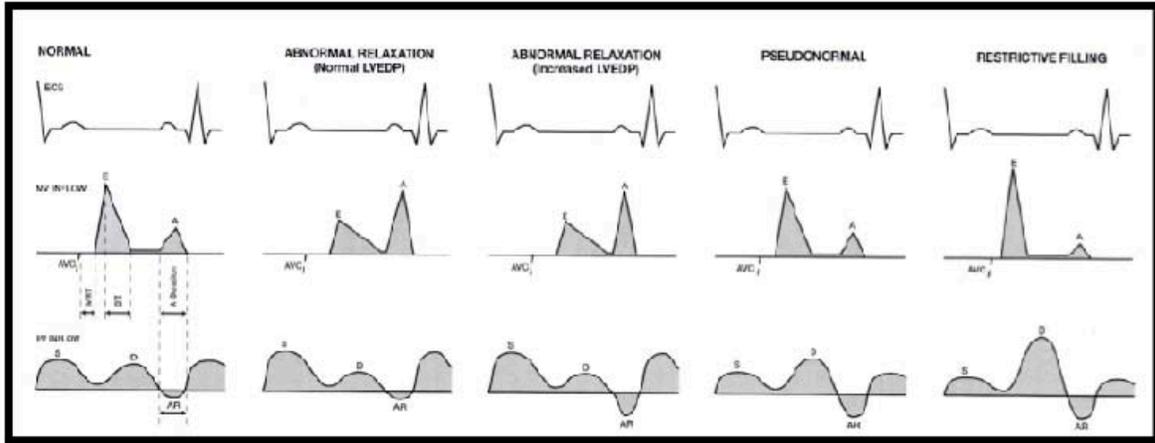


Figura 5: Patrones de Doppler transmitral y venas pulmonares por disfunción diastólica

El Doppler tisular demostró ser un método que se encuentra poco influenciado por la precarga y que expresa realmente los fenómenos miocárdicos que ocurren en la diástole. Oki (18) evaluó la relación de los parámetros de valoración del flujo transmitral mediante Doppler tisular y los compararon con la forma invasiva de medir la relajación ventricular (cateterismo del ventrículo izquierdo), encontrando buena correlación. En el estudio de Sohn (19), que incluyó pacientes con varios grados de disfunción diastólica, se demostró que E' fue el mejor parámetro de discriminación entre normales y pseudonormales cuando se comparó con cualquier otro índice simple, o con el combinado de flujo transmitral y de las venas pulmonares.

En base a estos datos se asume que en el paciente individual, el patrón diagnóstico de disfunción diastólica, estudiada por Doppler tisular, se basa en una disminución de la onda E' (diastólica precoz), un aumento de la onda A' (diastólica tardía o auricular) y una relación E'/A' inferior a 1. Es un dato que aparece en forma más precoz y es bastante independiente de la precarga comparado con los datos obtenidos en el estudio Doppler cardíaco de los flujos sanguíneos.

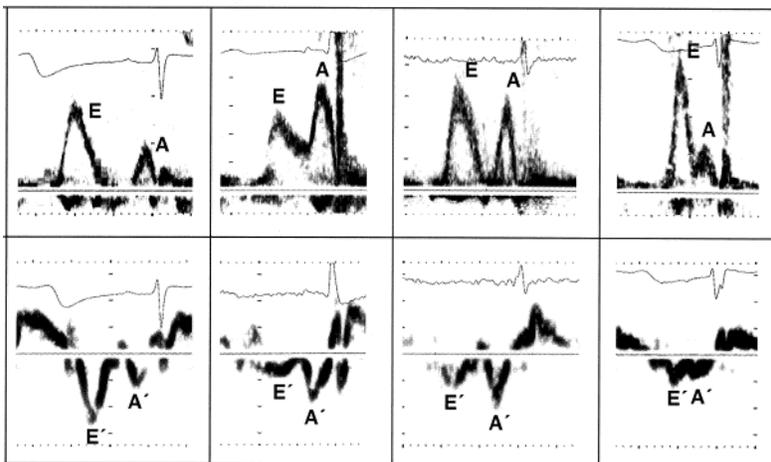


Figura 6: Patrón transmitral por Doppler (superior) y por Doppler tisular (inferior) en la disfunción diastólica (izquierda patrón normal, derecha patrón restrictivo).

FUNCIÓN CARDIACA GLOBAL: INDICES DE TEI

La valoración de la función global se puede realizar con el MPI (Myocardial Performance Index) o índice de Tei (20,21) Se trata de un índice que conjuga parámetros de función sistólica y diastólica, dando una idea de la función global del ventrículo. Se define como la suma de TCI y TRI dividido por el TE. La valoración del Tei por Doppler del VD se realiza a través del estudio del flujo transtricuspídeo y pulmonar. Para la valoración del VI se estudian los flujos transmitral y aórtico, siguiendo la fórmula.

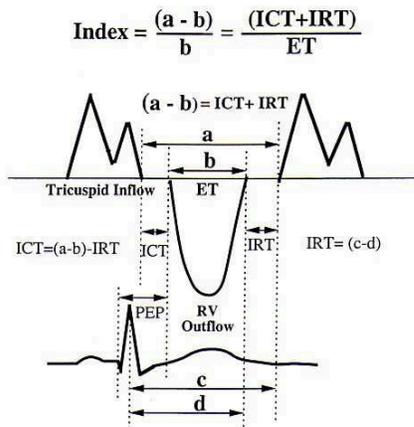


Figura 7: Fórmula del TEI a nivel tricuspideo o mitral: suma del Tiempo de contracción isovolumétrica (ICT)

y tiempo de relajación isolumétrica (IRT) dividido por tiempo de eyección (ET)

Teniendo en cuenta que la disfunción sistólica conlleva un aumento del TCI y una disminución del TE y que la disfunción diastólica supone un aumento del TRI, la disfunción ventricular global será mayor cuanto mayor sea el valor del MPI. Los distintos trabajos publicados (en pacientes en ritmo sinusal) ofrecen unas cifras de MPI para el VI de $0,35 \pm 0,0310$. Cuanto más prolongado sea el MPI más anormal será la disfunción ventricular. La principal ventaja de este índice es que no asume formas geométricas de los ventrículos y puede ser usado en niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía. Su desventaja es que no diferencia disfunción sistólica o diastólica. Si es anormal indica que “algo va mal” en la función ventricular y hay que usar otras técnicas para identificar las causas.

Con el Doppler tisular también podemos evaluar el MPI o Tei-tisular. Para la evaluación de la función del VD, se sitúa el volumen de muestra a nivel de la inserción de la pared lateral del VD, a nivel del anillo tricuspídeo y se registra el desplazamiento del anillo durante el ciclo cardiaco.

Para la del VI se sitúa la muestra a nivel de la pared lateral del VI, a nivel del anillo mitral. La medida del MPI por Doppler tisular presenta como principal ventaja respecto al Doppler pulsado simple, la de disponer de todos los parámetros necesarios

para su cálculo en un solo registro. Mediante el DTI del anillo lateral mitral/tricuspídeo se obtienen los intervalos en un solo registro, con una excelente correlación con el método tradicional. Valores prolongados de Tei tisular son indicativos de disfunción ventricular.

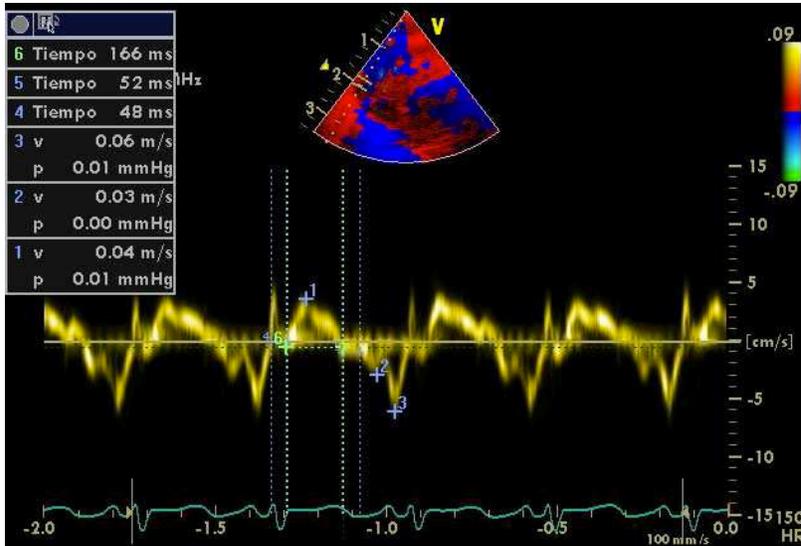
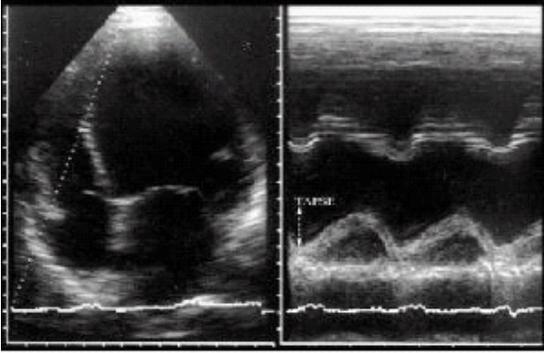


Figura 8: Medición de Tei-tisular del VD: $(48 + 52) / 166 = 0,6$ ms.

VALORACIÓN FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO:

La estimación de la función ventricular derecha por ecocardiografía es compleja, siendo en la población pediátrica el TAPSE (excursión sistólica de la válvula tricúspide), índices de Tei (por Doppler y Doppler tisular) y la Dp/Dt (calculada en la curva Doppler de la insuficiencia tricúspide, si ésta es significativa), los mejor estudiados. La aparición de insuficiencia tricuspídea y de aumento de la vena cava inferior sin colapso inspiratorio son datos indirectos de elevación de presiones ventriculares derechas.

La proyección utilizada para el TAPSE es el plano apical 4-cámaras con el TIV alineado en el centro del sector y situando el cursor del modo-M a nivel del anillo tricuspídeo lateral de manera que el anillo se desplace a lo largo del cursor durante el ciclo cardíaco (Figura 9). Valores bajos de TAPSE son indicativos de disfunción cardíaca derecha. Los trabajos publicados en la literatura en individuos adultos sanos, ofrecen unos valores de normalidad de alrededor de 25mm y constituye un marcador independiente de mal pronóstico en pacientes afectados de insuficiencia cardíaca congestiva (TAPSE < 14mm) (22,23).



Normal TAPSE

figura 9. TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) Desplazamiento en mm del anillo tricuspídeo durante el ciclo cardiaco (entre sístole y diástole).

En niños y sometidos a cirugía cardiaca los valores de TAPSE difieren, y recientemente han salido valores de referencia en neonatos y resto edad pediátrica La medición de la dP/dt tricuspídea es la relación del tiempo que se tarda en alcanzar la velocidad de 2m/s (desde 1) durante el tiempo de contracción isovolúmetrico (TCI, tiempo desde el cierre válvula tricúspide y apertura válvula pulmonar), medido en la curva de la insuficiencia tricuspídea (figura 4). Cuanto más bajo sea el dP/dt ($<300\text{mmHg/seg}$), más indicativo de fallo ventricular derecho. Otros parámetros para la valoración de la función del VD es el MPI (Myocardial Performance Index) o índice de Tei derecho, ya explicado previamente. Para la valoración del Tei por Doppler

se realiza a través del estudio del flujo transtricuspídeo y pulmonar:

Teniendo en cuenta que la disfunción sistólica conlleva un aumento del TCI y una disminución del TE y que la disfunción diastólica supone un aumento del TRI, la disfunción ventricular global será mayor cuanto mayor sea el valor del MPI. Los distintos trabajos publicados (en pacientes en ritmo sinusal) ofrecen unas cifras de MPI entre los adultos sanos para VD de 0.28 ± 0.04 , y para población pediátrica sana de 0.32 ± 0.03 (14). La medida del MPI por DTI presenta como principal ventaja respecto a la técnica descrita por Doppler pulsado simple, el hecho de disponer de todos los parámetros necesarios para su cálculo en un solo registro. Mediante el DTI del anillo lateral tricuspídeo se obtienen los intervalos en un solo registro, con una excelente correlación con el método tradicional. Valores prolongados de Tei-tisular son indicativos de disfunción VD.

ANTECEDENTES

En cuanto a evaluación de la eficacia de levosimendan contamos con ensayos clínicos de referencias en población adulta como el estudio LIDO donde se evalúan a 203 pacientes comparando levosimendan con dobutamina en falla ventricular severa. Este fue un estudio doble ciego randomizado tomando en grupo activo dosis inicial de 24 mcg/kg durante 10 min, seguido de infusión continua de 0,1-0,2 mcg/kg/min durante 24 h y en grupo control: infusión de dobutamina 5-10 mcg/kg/min durante 24 h. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con fallo cardíaco grave asociado a bajo gasto ($FE < 2,5$ L/min/m², presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) > 15 mm Hg) y con necesidad de soporte inotrópico. Los criterios de exclusión: presión sistólica sanguínea < 90 mm Hg y frecuencia cardíaca > 120 latidos/minuto. La variable principal es evaluar la proporción de pacientes con un incremento del gasto cardíaco $> 30\%$ y simultáneamente descenso de PCWP $\geq 25\%$ a las 24 h. Secundariamente se evaluaba la mortalidad a los 31 días y a los 180 días. Limitaciones del estudio LIDO: La variable principal seleccionada, aunque se considera de relevancia, es una variable intermedia y compleja. La mortalidad evaluada a los 31 días presenta una reducción del 9% pero es un objetivo secundario y su significación estadística está muy próxima al límite y con un rango muy amplio (NNT = 6-501). La mortalidad a 180 días ya no es significativa. El comparador dobutamina es el adecuado, aunque en la práctica habitual se utilizan frecuentemente dosis mayores y durante más de 24 horas. La dosis inicial de levosimendan (24 mcg/Kg/min) es el doble de la aconsejada actualmente en ficha técnica (6-12 mcg/Kg/min). Concluyendo que el estudio LIDO aporta evidencias sobre la eficacia de levosimendan. Tiene un buen nivel de validez interna, pero presenta problemas de validez externa, sobre todo debido a la dosis y a la duración de dobutamina (24).

Se contó con otro estudio el RUSLAN. Se trata de un estudio para determinar principalmente la seguridad de levosimendan, en el que se demostró que no había diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia entre los grupos de tratamiento. Debe tenerse en cuenta que la disminución en el riesgo de muerte es un objetivo secundario del estudio y además el grupo control era placebo (25).

En mayo de 2007 se publicó el estudio SURVIVE. Las dosis de levosimendan y del comparador (dobutamina) fueron adecuadas. Es el único en el que se utiliza como variable principal la mortalidad por cualquier causa a 180 días. En el resto de estudios se utilizan variables intermedias o compuestas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el objetivo primario (mortalidad por cualquier causa a 180 días). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna variable secundaria, excepto un descenso en el nivel de BNP a las 24 h que favorecía al grupo de levosimendan. La incidencia de hipotensión y taquicardia ventricular fue similar entre los dos grupos, mientras que se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular en el grupo de levosimendan. No se hallaron diferencias entre los grupos en la incidencia de efectos adversos renales y en las cifras de creatinina (26).

Se cuentan con otras fuentes como son Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda de la Sociedad Europea de cardiología. Cuya indicación de levosimendan es en pacientes con insuficiencia cardíaca con un

gasto cardíaco reducido sintomático secundario a una disfunción sistólica sin hipotensión grave. Recomendación de clase II a, nivel de evidencia B.

En niños con descompensación crónica cardíaca tienen limitadas opciones terapéuticas. Catecolaminas intravenosa tienen un corto vida media y el uso prolongado desencadena taquicardia y bajo regulación de receptores adrenergicos en miocardio (27) y el uso de catecolaminas puede asociarse con el incremento de mortalidad (28).

Previos estudios como se menciona anteriormente muestran que levosimendan tienen buenos efectos hemodinámicos en pacientes adultos con falla ventricular severa. Sin embargo en pediatría pocos estudios evalúan su uso. El primer reporte de series de caso con el uso de levosimendan en población pediátrica fue en 2004 con 13 pacientes, en el se evaluó los efectos y seguridad en pacientes con enfermedad cardíaca congénita, los autores concluyeron que la farmacocinética en niños con cardiopatía congénita es similar que en adultos con falla cardíaca (29). En 2006 se reporta el primer y largo estudio en pediatría con falla cardíaca crónica por Namachivayam (30). Ellos concluyen que levosimendan puede ser administrado de manera segura permitiendo la reducción de catecolaminas. Ryerson et al (31). Describen la terapia rotatoria de levosimendan y otros inotrópicos e inodilatadores en niños con descompensación cardíaca congestiva. Ellos demostraron que el tratamiento cíclico con levosimendan y dobutamina, con o sin milrinona es seguro y generalmente bien tolerado.

Se reportó una revisión sistemática del uso de levosimendan en población pediátrica de 24 estudios para un total de 623 pacientes la mayoría sometidos a corrección quirúrgica. Concluyendo que puede ser utilizado en niños (32). No contamos con estudios donde se evalúa levosimendan en pacientes con obstrucción a tracto de salida ventricular tanto derecha como izquierda en pediatría previo a procedimiento. Motivo por el cual se inicia este estudio

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla cardiaca aguda secundaria a disfuncion ventricular por cardiopatias congenitas del tipo obstructivo condicionan internamiento y mala calidad de vida.

Se han utilizados diferentes farmacos que coadyudan en el tratamiento integral en el pacientes con este padecimiento cardiologico. En años recientes el levosimendan a mostrado eficiencia superior en el tratamiento de falla cardiaca aguda y cronica y en el servicio de Cardiologia Pediatrica del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" se ha venido utilizando en este tipo de paciente, sin embargo a la fecha no se a realizado un analisis de la eficiencia de este farmaco en paciente con cardiopatia congenita obstructiva.

Basado en esto se plantea la pregunta de investigacion.

Cual es el efecto en la disfuncion ventricular de pacientes con cardiopatia congenita obstructiva atendidos en el servicio de Cardiologia Pediatrica del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre"?

JUSTIFICACION

En la practica clinica y en diferentes publicaciones de la literatura medica es evidente la necesidad de buscar alternativas farmacologicas que coadyuden en el tratamiento integral de pacientes pediatricos con disfuncion ventricular, generalmente relacionadas con cardiopatias congenitas.

Realizamos este estudio para conocer el efecto de levosimendan sobre la disfuncion ventricular en pacientes con cardiopatia congenitas obstructivas para identificar las fortalezas y debilidades de la estrategia del uso de este farmaco.

HIPOTESIS

El levosimendan coadyudan eficientemente en el tratamiento de la disfuncion ventricular de pacientes con cardiopatia congenitas del tipo obstructivas.

OBJETIVO

Determinar el efecto de levosimendan en la disfuncion ventricular de pacientes con cardiopatia congenitas del tipo obstructivo.

DISEÑO

Se realizo un estudio de cohorte retrolectiva

POBLACION

Paciente pediatricos con cardiopatia congenita del tipo obstructivo atendidos en el servicio de Cardiologia Pediatrica del Centro Medico Nacional del "20 de noviembre" en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2010 a 31 Diciembre del 2015.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de 0 años a 18 años. Hombres o mujeres.

Pacientes con diagnosticado ecocardiograficos con estenosis valvular pulmonar y aortica criticas, coartación aortica critica y que fueron sometidos a procedimientos de cateterismo intervencionista.

Expedientes de pacientes con diagnosticado ecocardiograficos con estenosis valvular pulmonar y aortica criticas, coartación aortica critica

CRITERIO DE EXCLUSION

Paciente que no tiene mas del 80% de sus variables en expediente clinico.

No tenian indicación de intervencionismo.

Patologia con cardiopatía congenita compleja.

Pacientes no pediátricos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que tenga datos incompletos en el expediente.

TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando que en el servicio de Cardiología Pediátrica del "20 de noviembre" contamos con una población cautiva sometida a tratamiento con levosimendan incluimos a todos en el estudio y lo comparamos con paciente quienes no recibieron este fármaco de acuerdo al criterio del cardiólogo pediátrica tratante.

DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES
SEXO	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Categóricas dicotómicas.	Masculino (0) Femenino (1)
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa continua	Meses
LEVOSIMENDAN	Farmaco utilizado para insuficiencia cardíacas.	Cualitativa dicotómica	Si No
CLASE FUNCIONAL DE ROSS	Parámetros clínicos que mide el grado de severidad de la insuficiencia cardíaca congestiva en niños menores de 8 años	Cualitativa Categórica	Clase I: asintomático. Clase II: Lactante con taquipnea o sudoración leves durante las tomas. Niños con disnea de ejercicio. Clase III: lactante con taquipnea o sudoración marcadas durante las tomas. Duración prolongada de las tomas. Estancamiento ponderal. Niño con marcada disnea de ejercicio. Clase IV: Síntomas de reposo: taquipnea, sudoración, retracciones.
CLASE FUNCIONAL DE	Parámetros clínicos que mide el grado de	Cualitativa Categórica	Clase I: No limitación de la

NYHA	severidad de la insuficiencia cardiaca congestiva en niños mayores de 8 años		actividad física. Clase II: Ligera limitación de la actividad física. Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort.
TIEMPO ESTANCIA HOSPITALARIO	Tiempo de estancia intrahospitalaria	Cuantitativas continuas.	Días /hospital
DOPPLER TISULAR DIASTOLICA	Es una técnica en la que sobre la imagen bidimensional se codifica en color la velocidad del movimiento regional	Cuantitativas continuas.	Relación e/a Relación e*/a*. Relación e/e*.
dP/dt MITRAL	Es la relación del tiempo que se tarda en alcanzar la velocidad de 3m/s (desde 1) durante el tiempo de contracción isovolúmetrico (TCI, tiempo desde el cierre válvula mitral y apertura válvula aórtica), medido en la curva de la insuficiencia mitral	Cuantitativas continuas.	valores normales > 1200mmHg/s
FRACCION DE EYECCION MODO M TEICHHOLZ	Método que permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico mediante fórmulas. permitiendo medir función sistólica.	Cuantitativas continuas.	Función normal si fe \geq 55 %. levemente comprometida 45-54% moderadamente comprometida 30-44%. severamente comprometida <30%
FRACCION ACORTAMIENTO MODO M	Método de estudio de los diámetros ventriculares permite estudiar la	Cuantitativas continuas.	Normal: >28%. Anormal: <27 %

	función sistólica		
FRACCION DE EYECCION SIMPSON	Método que permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico mediante fórmulas. permitiendo medir función sistólica.	Cuantitativas continuas.	valor normal >55%
DOPPLER TISULAR DIASTOLICO	Es una técnica en la que sobre la imagen bidimensional se codifica en color la velocidad del movimiento regional	Cuantitativas continuas.	Patrón de ondas
TAPSE (EXCURSION SISTOLICA DE LA VÁLVULA TRICUSPÍDEO)	Excursión sistólica de la válvula tricúspide	Cuantitativas continuas.	Valor normal 25 mm
INDICE DE TEI (POR DOPPLER Y DOPPLER TISULAR).	Se trata de un índice que conjuga parámetros de función sistólica y diastólica, dando una idea de la función global del ventrículo.	Cuantitativas Continuas.	0.33+/-0.7

MATERIAL Y METODO.

Despues de las autorizacion por los comites de investigacion, etica y bioseguridad del registro de pacientes del servicio de cardiologia pediatrica seleccionamos los expedientes clinicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Del expediente clinicos registramos las siguientes variables:

Edad sexo peso talla clase funcional estancia hospitalarias, estudios ecocardiograficos pre y post (más de tres semanas) de la administracion de levosimendan. Los parametros ecocardiograficos evaluados fueron los siguientes relacion e/a relacion e*/a* relacion e/e* TAPSE indice de TEI fraccion de expulsion con el metodo de TEICHHOLZ y Simpson.

En el grupo de paciente que no recibio levosimendan la evaluación del estudio ecocardiografico se realizo en los mismo tiempos en que se realizo en los pacientes que recibio levosimendan.

ANALISIS ESTADISTICOS.

Utilizamos el programa estadisticos SPSS v22.0 para Mac. La descripcion de la informacion se realizo con medidas de tendencia media, desviacion estándar, frecuencias y porcentajes. La comparacion entre grupo se realizo con prueba T de student y Chi2. Consideramos significancia estadistica con una $p < 0.005$.

RESULTADOS.

Analizamos 30 pacientes divididos en dos grupos de acuerdo a la administracion del farmaco levosimendan (n = 15 por grupo). No se observaron diferencias significativa en las variables epidemiologicas, en la estancia hospitalaria y clase funcional. Tabla 1 y 2.

Los parametros ecocardiograficos de evaluacion de la funcion ventricular no mostraron diferencias significativas, exceptos en la relacion e/a pre tratamiento que mostro una diferencias limitrofes y el indice de TEI que mostro una diferencias significativa ($p = 0.04$). tabla 3 y 4.

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas.

		Levosimendan		No Levosimendan		Valor P
		n	%	n.	%	
Sexo	Femenino	3	19	7	50	0.07
	Masculino	13	81	7	50	
Clase Funcional	I	16	100	10	71	0.07
	II	0	-	3	21	
	III	0	-	1	8	
	IV	0	-	0	-	
Est. Hospitalaria	> 10 días	14	87	5	36	0.40
	< 10 días	2	13	9	64	

Valor p calculado con Chi2.

Tabla 2. Características Clínicas.

		Levosimendan	No levosimendan	Valor p
Edad	Meses	3 (3-12)	3 (1-48)	0.10
Peso	kg	8.4 (4.3-9.5)	5.4 (1.7-19)	0.03
Talla	Cm	67 (57-82)	50 (23-73)	0.008

Valor p calculado con U de Mann Whitney.

Tabla 3. Variables Ecocardiografías.

		levosimendan	No levosimendan	Valor p
Eco Pre				
	Relacion e/a	1.1 +- 0.9	2.5+-1.3	0.05
	Relacion e*/a*	1.08 +- 0.7	1.5+-0.8	0.97
	Relacion e/e*	10.9 +- 7.7	10.7+-4.6	0.94
	TAPSE	13.4 +-5.6	15.4 +- 4.1	0.68
	Indice de tei por doppler tisular	1.43+-0.7	4.6 +- 1.6	0.35
Eco Post				
	Relacion e/a	1.4+-0.63	1.5 +- 0.79	0.63
	Relacion e*/a*	2.5+-1.4	2.1 +- 0.98	0.39
	Relacion e/e*	12.9+-7.7	11.0 +- 6.6	0.48
	TAPSE	17.8+-1.6	14.3 +- 2.1	0.21
	Indice de tei por doppler tisular	0.6+-0.1	0.4 +- 0.1	0.04

Valor p calculado con T de student.

Tabla 4. Variables Ecocardiograficas.

		levosimendan	No levosimendan	Valor p
Eco pre	Normal	9	14	
	Leve	3	2	
	Comprometida			0.39
Fe Teichholz	Moderada	1	0	
	Comprometida			
	Severa	1	0	
	Comprometida			
Fa modo M	Normal	8	15	0.02
	Anormal	6	1	
Fe Simpson	Normal	9	11	0.55
	Anormal	5	5	
Eco post	Normal	9	15	
	Leve	3	1	
	Comprometida			0.36
Fe Teichholz	Moderada	1	0	
	Comprometida			
	Severa	1	0	
	Comprometida			
Fa modo M	Normal	3	15	0.72
	Anormal	1	1	
Fe Simpson	Normal	3	15	0.24
	Anormal	1	1	

Valor p calculado por Chi2.

DISCUSION.

La disfuncion ventricular en pacientes con cardiopatias congenitas del tipo obstructivo propicia caida de la clase funcional del paciente y en consecuencia tiene mala calidad de vida. Se han utilizados diferentes tipos de farmacos para mejorar la disfuncion ventricular, que se presenta como consecuencias de trastorno en la contractilidad del endocardio secundaria al stress parietal aumentado por el proceso de obstruccion de la postcarga ventricular. El levosimendan a mostrado ser eficiente en la mejoria de la funcion contractil del ventriculo izquierdo en paciente en paciente con falla cardiaca cronica. En este estudio observamos que el indice de TEI se modifica positivamente con la administracion de este farmaco ($p= 0.04$).

En este estudio los parametros ecocardiograficos de la evaluacion de la función ventricular no mostraron significancia estadísticas sin embargo, se observó una tendencia hacia la mejoria de la función contractil en todos los parametros por lo que consideramos que la falta del respaldo estadísticos obedece al numero de paciente incluidos en el estudio y en consecuencia podemos asumir el beneficio de recibir levosimendan en pacientes con disfuncion ventricular secundarias a cardiopatias congenitas que obstruyen la postcarga ventricular.

La fisiopatologia de las cardiopatias congenitas que incrementan la post carga ventricular consiste esencialmente en un incremento del stress parietal en el interior del ventriculo como consecuencia de un incremento en el volumen sanguineo (precarga y post carga). El stress parietal condiciona cambios morfologicos en la capa endotelial del tejido miocardico liberandose mediadores inflamatorios (interleucina II, III VII factor de necrosis tumoral) que desencadena el proceso de apoptosis celular sustituyendo las celulas muertas por tejido fibrotico, estableciendose un escenario de falla contractil del tejido miocardicos, por otro lado en el interior de las celulas miocardicas se produce perdida del numero de mitocondrias y de reticulo citoplasmatico que disminuye la disponibilidad del calcio necesario para la activacion de la actina y miocina. El levosimendan a mostrado en diferentes estudios que la liberación de sus metabolitos activos incrementan la sensibilidad de la actina y miocina al calcio intracelular sin llegar a niveles toxicos del mismo, mostrando su efectividad en la mejoria de la contractilidad del miocito. Los hallazgos de este estudio muestran que el fenomeno antes descrito tuvo un efecto positivo en la tendencia hacia la mejoria de la función contractil del miocardio que en contraste quienes no presentaron mejoria en los parametros ecocardiograficos de evaluacion de la función ventricular con los pacientes que no recibieron levosimendan (en quienes el estudio ecocardiograficos se realizo en el mismo tiempo).

En suma, consideramos que la administracion de levosimendan en pacientes con disfunción ventricular coadyudan en el manejo integral de la cardiopatia congenita permitiendole a los paciente mejorar sus condiciones de respuesta cardiovascular a

las actividades físicas cotidianas, por lo que es recomendable continuar realizando estudios que investiguen aspectos del efecto de este fármaco en población pediátrica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio con un diseño de investigación retrospectivo muestra los típicos defectos de pérdida de información y confiabilidad de las evaluaciones puesto que se tuvo que eliminar del estudio aproximadamente a 10 pacientes que no contaban con estudios ecocardiográficos post administración levosimendan, circunstancia que nos obligó a hacer el análisis con un tamaño de muestra pequeño que posiblemente fue el responsable de no encontrar diferencias significativas aunque si observamos tendencias hacia la mejoría a la administración del fármaco por lo que consideramos que estas tendencias tendrían un respaldo estadístico con un tamaño de muestra mayor.

CONCLUSIÓN

La administración del fármaco levosimendan tiene una tendencia a mejorar la función ventricular global en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita del tipo obstructivo.

RECOMENDACIONES.

Existen modalidades ecocardiográficas con mayor precisión de la evaluación de la función contractil de las diferentes regiones del corazón y los hallazgos de este estudio muestran que es necesario incluir esta metodología ecocardiográfica en la evaluación integral de la función ventricular en pacientes con disfunción ventricular que reciben como parte de su tratamiento la administración de levosimendan.

BIBLIOGRAFIA.

1. De Luca L, Colucci W, Nieminen M, Maissie B, Gheorghide M: Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006, 27:1908-1920.
2. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA: Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet* 2007, 46:535-552.
3. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E: Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004, 5:457-462.
4. Lasse L, Saila A, Pertti J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Inotropic Agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 187-203.
5. Braun J, Schneider M, Kastrup M, Liu J: Treatment of acute heart failure in infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J of Cardiothoracic Surg* 2004, 26:228-230.
6. Ariane MJ, Mackie AS, Ionescu R, Rahme E, Pilote L. Congenital Heart Disease in the General Population: Changing Prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163-172.
7. Hoffman J. The natural history of congenital isolated pulmonic and aortic stenosis. *Am Rev Med* 1969;20:15-9.
8. Friedman WF. Aortic stenosis. En: Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 5.^a ed. Baltimore. Williams and Wilkins, 1995; p. 1087.
9. Rao P. Balloon valvuloplasty for aortic stenosis. En: Transcatheter therapy in pediatric cardiology. New York: Wiley-Liss, 1993; p. 105-27.
10. Pollack A, Taylor B, Odel M, Burchell H, Pulmonary stenosis without septal defect, *Mayo Clin Proc* 1948; 23: 516.
11. Attie F. Estenosis pulmonary valvular. En: Attie F, Zabal C, Buendia. *Cardiologia pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. Mexico, D.F: Editorial Médica Panamericana; 1993. P 263.
12. Lai W, Geva T, Shirali GS, Guidelins and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1413-30.

13. Lang R, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf F, Foster E, Pellika. 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. Isaza K, Cloez J, Ethenot G, Danchin N, Pernot C. Análisis de la motilidad del ventrículo izquierdo por técnica de Doppler pulsado: aplicación en la determinación de la función miocárdica. *Ultrasonidos* 1985; 3:150.
15. Wei Cui. Systolic and diastolic time intervals measured from Doppler tissue Imaging: normal values and z-score tables and effects of age, heart rate and body surface area. *J Am Echocardiogr* 2008; 21: 361-37.
16. Roberson D, Cui W, Chen Z. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1276-84.
17. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J. Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
18. Oki T, Tabata T, Yamada H. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997;79:921-28.
19. Sohn D, Chai I, Lee D. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
20. Tei C, Ling L, Hodge D, Bailey K, Oh J, Rodeheffer R. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
21. Tei C, Nishimura R, Seward J, Talik A. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.
22. Koestenber M, Ravekes W, Everett A, Stueger H, Heinzl B, Gamillscheg A. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid anular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z-score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-19.
23. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlsberger B, Raith W, Avian A. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of

the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of z-score values. *Neonatology* 2011;26:85-92.

24. Follath F, Cleland J. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamina in severe low out put heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
25. Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N. 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; 23: 1422.
26. Mebazaa A, Markku S. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute descompesated Heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883-91.
27. Unverferth D, Blanford M, Kates R, Leier C. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980; 69: 262-6.
28. Elis A, Bental T, Kimchi O, Ravid M, Lishner M. Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 682-5.
29. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:457-62.
30. Namachivayam P, Crossland D, Butt W, Shekerdemian L. Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 445-8.
31. Ryerson L, Alexander P, Butt W, Shann F, Penny D, Shekerdemian L. Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 57-60.
32. Silveti S, Silvani P, Azzolini M, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A. A Systematic Review on Levosimendan in Paediatric Patients. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13, 128-133.