

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN EL TRATAMIENTO DE
INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Sofía Del Cid Rubio

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022

DOCUMENTOS APROBATORIOS



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. SOFIA DEL CID RUBIO 201600003 3002076890101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA

Trabajo asesorado por la Dr. Silvia Consuelo Higueros Durini, revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintisiete de septiembre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. SOFIA DEL CID RUBIO 201600003 3002076890101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN EL TRATAMIENTO
DE INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA**

La cuál ha sido revisada y aprobada por la **Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintisiete de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Guatemala, 27 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. SOFIA DEL CID RUBIO

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN EL TRATAMIENTO
DE INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:

Dra. Silvia Consuelo Higueros Durini

Revisor:

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Registro de personal: 11048

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

Silvia Consuelo Higueros Durini
Médica y Cirujana
Especialista en Pediatría
Cot. 11.186



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Centro y guía de mi vida, fuente y luz de entendimiento, dador de sabiduría para culminar mi carrera profesional. Todo lo que tengo se lo debo a Él.

A mis papás

Lety y Juan Carlos, mi mayor inspiración y ejemplos de vida. Gracias por acompañarme en este proceso, por motivarme y enseñarme a soñar en grande, por su apoyo incondicional, pero sobre todo por su amor infinito. Este logro es por y para ustedes. Los amo con todo mi corazón.

A mi hermano

Carlitos, gracias por tu apoyo y cariño. Sabes que soy una hermana orgullosa y deseo verte cumplir todas tus metas. Eres grande y llegarás muy lejos. Té amo.

A mi abuelita

Mi mamita Lety, mi segunda mamá. Gracias por todo tu amor, por esos consejos y palabras sabias en todo momento. Este sueño cumplido es también para ti. Te amo.

A mis abuelitos

Abuelita Irma (Q.E.P.D.), quien siempre me enseñó a esforzarme y luchar por mis metas, sé que desde el cielo me está acompañando con esa sonrisa que la caracterizaba. Un beso y abrazo, siempre en mi corazón.

Abuelito Tono, gracias por su cariño y por su alegría, su angelito se gradúa el día de hoy. Lo quiero mucho.

A mi bisabuelita

Carlota (Q.E.P.D.), quien me vio crecer y estuvo pendiente siempre de mí. Se que desde el cielo me cuida y me acompaña en este día especial. Besos y abrazos abuelita linda.

A mi familia

Por su cariño, comprensión y apoyo en todo momento.

A mis amigos

Por ser parte de este sueño, por su apoyo y amistad incondicional.

A mi asesora y revisor

Dra. Silvia Higueros y Dr. Jaime Bueso, gracias por su ayuda, consejos y conocimientos compartidos para que este trabajo de graduación fuera una realidad.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas

Mi casa de estudios y alma máter, por permitir formarme como médico y cirujano y poder ahora ejercer tan noble profesión.

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	v
Contenido temático	
Capítulo 1. Tratamiento insuficiencia cardíaca pediátrica	1
Capítulo 2. Generalidades de levosimendán	19
Capítulo 3. Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica	25
Capítulo 4. Análisis	35
Conclusiones	37
Recomendaciones	39
Referencia Bibliográficas	41
Anexos	53

PRÓLOGO

La Unidad Nacional de Cirugía Cardiovascular de Guatemala (UNICAR) es la primera Institución especializada en la atención de cardiopatías congénitas y su corrección quirúrgica, gracias a la participación del reconocido mundialmente Dr. Aldo Castañeda (Q.E.P.D), pionero en el campo de la Cirugía Cardiovascular Pediátrica, quien luego de una exitosa carrera profesional en el extranjero, regresó a Guatemala y dedicó su vida a la creación y funcionamiento del área quirúrgica Pediátrica de la Unidad, en funcionamiento desde 1997. Actualmente la única unidad en donde se realiza corrección de cardiopatías congénitas complejas en el país.

Hace algún tiempo, una estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas de sexto año solicitó hacer una rotación en la Unidad de Cuidado Intensivo Cardiovascular Pediátrico de la Unidad. Su pasión por una de las ramas más nobles de la Medicina, la Pediatría, la llevó a querer saber más acerca del manejo de los pacientes con cardiopatía congénita llevados a corrección quirúrgica, un tema revisado bibliográficamente durante nuestra formación como Médico y Cirujano, pero al cual pocos tienen acceso en la práctica clínica.

Especialmente interesada en lo referente al manejo de estos pacientes en la Unidad de Cuidado Intensivo Cardíaco, la alta frecuencia con la que nos enfrentamos a falla cardíaca la llevó a querer profundizar en lo referente al manejo de esta patología, para lo cual contamos en la Unidad con todos los medicamentos utilizados a nivel internacional en las unidades de terapia intensiva cardiovascular pediátricas.

Dentro de estos medicamentos, el levosimendan es el más recientemente agregado a la lista, estando ya ampliamente aprobado para su uso en el manejo de la falla cardíaca en el adulto y de uso cada vez más frecuente en el paciente pediátrico debido a sus ventajas y eficacia.

Es así como el deseo de conocer más a fondo todo lo referente al medicamento y los datos más recientes reportados, llevó a la realización de la presente Monografía del medicamento, en la cual se presenta una revisión bibliográfica que incluye generalidades y los datos más recientes en relación con su uso en la población pediátrica.

Dra. Silvia Consuelo Higueros Durini
Intensivista Cardiovascular Pediátrica
Sub-Jefe Unidad de Cuidado Intensivo
UNICAR

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca se manifiesta cuando el corazón es incapaz de bombear el volumen sanguíneo necesario para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo,¹⁶ para compensarlo se desarrollan mecanismos compensatorios que contribuyen temporalmente a la estabilidad circulatoria, sin embargo, con el tiempo se vuelven ineficientes, produciendo fibrosis cardíaca y apoptosis, favoreciendo así su progresión.¹²

En pediatría la insuficiencia cardíaca es causa importante de morbilidad y mortalidad, con una incidencia de 0.9 a 7.4 casos por cada 100 000 niños y una mortalidad de 7–26%.²² En su etiología se describen principalmente: cardiopatías congénitas, infecciones, procesos inflamatorios, miocardiopatías y síndromes metabólicos.¹²

Cuadros clínicos descompensados constituyen el 6% de los pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos pediátricos, así mismo 1 de cada 5 pacientes fallecen. Existen factores de riesgos asociados a una mayor mortalidad, como: pacientes menores de 1 año, asistencia respiratoria bajo ventilación mecánica, uso de aminas vasoactivas, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), taquicardia ventricular, hipertensión pulmonar e insuficiencia hepática.⁶

El manejo terapéutico se basa en cuatro pilares fundamentales: estabilidad del paciente, aumento del gasto cardíaco y mejora de la perfusión tisular, evitar progresión de la enfermedad y garantizar un entorno óptimo para el crecimiento y desarrollo del paciente. Dentro del espectro de medicamentos para su tratamiento se encuentran: diuréticos, inotrópicos, vasodilatadores, inhibidoras de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores.^{5, 12}

Actualmente estudios observacionales plantean el uso de levosimendán, enantiómero que pertenece a los inotrópicos sensibilizadores de calcio, fármaco que favorece la contractilidad miocárdica y a diferencia de los inotrópicos convencionales, no aumenta la concentración de calcio intracelular ni el consumo de oxígeno por el miocardio. Además, incrementa el flujo sanguíneo coronario y la perfusión colateral, disminuye la poscarga del ventrículo izquierdo por su efecto vasodilatador y previene la apoptosis de cardiomiocitos. considerándolo un fármaco cardioprotector que previene la disfunción sistólica y diastólica.^{34, 53, 56}

El levosimendán se ha extrapolado al tratamiento de diferentes condiciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, cirugía cardíaca, síndrome de bajo gasto cardíaco e hipertensión pulmonar, demostrando efectos satisfactorios para los parámetros hemodinámicos y neuro-humorales de los pacientes, disminuyendo significativamente la estancia hospitalaria, los ingresos a las unidades de cuidados intensivos y la menor necesidad de soporte inotrópico adicional.

La presente monografía muestra una compilación de información de datos que fueron obtenidos de metaanálisis, revisiones sistémicas y ensayos controlados citados en revistas científicas y bases de datos en línea.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la utilidad de Levosimendán en el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica.

Objetivos Específicos

1. Definir el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica.
2. Indicar la farmacocinética y farmacodinamia de Levosimendán.
3. Establecer las indicaciones, contraindicaciones, dosificación y efectos secundarios de Levosimendán para el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Fue desarrollada una monografía de compilación con diseño descriptivo titulada: Utilidad de Levosimendán en el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca Pediátrica. Se realizó una búsqueda amplia en revistas científicas y bases de datos en línea como: *Rima-Core Journal*, *American College of Cardiology*, PubMed, EBSO, Cochrane, Google Académico, obteniéndose metaanálisis, revisiones sistémicas y ensayos clínicos controlados. Como criterios de inclusión se aceptaron investigaciones específicamente en humanos, en población pediátrica y adulta, con intervalo de tiempo de 2017–2022 y redactados en inglés o español. (Anexo 1-2)

Posterior a su elección fueron analizados cada uno de los artículos y estudios detalladamente. La información de mayor relevancia fue sintetizada y contribuyó al desarrollo del contenido temático, el cual fue dividido en cuatro capítulos y subcapítulos pertinentes. En el primer capítulo fueron citados datos relevantes de insuficiencia cardíaca pediátrica, relacionados a estadísticas epidemiológicas, características clínicas, métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados actualmente. Los capítulos posteriores describieron hallazgos que avalaron y evidenciaron la utilidad de Levosimendán en Pediatría.

El uso de Levosimendán se ha extrapolado a diversos eventos cardiovasculares, demostrando su eficacia en la evolución clínica satisfactoria de los pacientes. A pesar de ser un fármaco de inicio reciente para su uso en Pediatría, gran parte de los estudios analizados concluyeron que los beneficios son superiores, sus mecanismos de acción y propiedades farmacológicas sobresalen en relación con otros fármacos de uso convencional.

Por lo tanto, se estableció una respuesta a la pregunta principal de la monografía, al demostrar por medio de una amplia revisión bibliográfica el impacto que presenta el fármaco en la patología.

Capítulo 1. TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA

SUMARIO

- **Insuficiencia Cardíaca Pediátrica**
- **Tratamiento**

La insuficiencia cardíaca es un síndrome complejo que representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia. Su etiología es variable, sin embargo, los casos más reportados corresponden a cardiopatías congénitas y miocardiopatías. Como toda patología el inicio del diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y evaluación clínica que posteriormente se correlaciona con estudios de imagen. El tratamiento se rige de acuerdo con el estado de la enfermedad, con el objetivo de evitar su progresión y garantizar un entorno óptimo para el crecimiento y desarrollo del paciente. Lo antes descrito se expone en el capítulo a continuación.

1.1 Insuficiencia Cardíaca Pediátrica

1.1.1 Definiciones

Insuficiencia Cardíaca

En el año 2013 el *American College of Cardiology* y *American Heart Association* (AHA) definen a esta patología como un “síndrome clínico complejo, que es el resultado de cualquier lesión estructural o funcional que desarrollan incapacidad para el llenado o eyección ventricular de la sangre”.^{1,66} Un año después la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón realizó un consenso que establece un nuevo concepto para insuficiencia cardíaca, definiéndola como un “síndrome clínico y fisiopatológico que corresponde al resultado de disfunción ventricular, sobrecarga de presión o volumen asociado a anormalidades circulatorias, neuro-humorales y moleculares que desarrollan signos y síntomas característicos; como retraso del crecimiento, trastornos de la alimentación, intolerancia al ejercicio y fatiga”.¹

Precarga

Corresponde al grado de estiramiento máximo o tensión de las fibras miocárdicas antes del inicio de la contracción ventricular. Se determinan por la longitud media de los sarcómeros al final de la diástole.³

Poscarga

Resistencia vascular sistémica y pulmonar a la que se opone el ventrículo para la contracción.³

Volumen Telediastólico

Corresponde al volumen alcanzado en los ventrículos durante la diástole.⁴

Volumen Sistólico

Se refiere a la cantidad de flujo sanguíneo liberado por los ventrículos durante la sístole.⁴

Volumen Telesistólico

Es el volumen restante que queda en cada uno de los ventrículos.⁴

1.1.2 Clasificación

Insuficiencia Cardíaca Aguda

Describe una alteración funcional o estructural del corazón que se desarrolla en un lapso de minutos a horas. Se caracteriza por presentar congestión, inadecuada perfusión, taquicardia e hipotensión.⁵

Insuficiencia Cardíaca Crónica

Se refiere a un síndrome clínico y fisiopatológico progresivo causado por anomalías cardiovasculares y no cardiovasculares asociadas a trastornos circulatorios, moleculares y neuro-humorales. Suele manifestarse con edema, insuficiencia respiratoria e intolerancia al ejercicio. Remodelación ventricular debe de ser evidente con una duración de por lo menos 3 meses para establecer el diagnóstico.⁵

Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada

Hace referencia a disfunción sistólica o diastólica que requieren de infusión continua de vasopresores y diuréticos, soporte ventilatorio y circulatorio.⁶ Se asocia a estancia hospitalaria prolongada en la unidad de cuidados intensivos y tasas elevadas de mortalidad.²⁵

Insuficiencia Cardíaca Derecha

Su etiología es variable, sin embargo, se menciona que dentro de los mecanismos que pueden desencadenarla se encuentran: disfunción miocárdica primaria del ventrículo derecho,

sobrecarga de volumen o sobrecarga de presión. Su evaluación y diagnóstico es complejo y se asocia con mayores tasas de mortalidad y mal pronóstico para los pacientes.⁷

Además de las definiciones antes descritas, la Asociación Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón clasificó la insuficiencia cardíaca pediátrica en cuatro estados;⁵ con el objetivo de identificar pacientes con factores de riesgo y asintomáticos en contraste con aquellos que desarrollan un cuadro avanzado y requieren de terapias especializadas.^{8, 13}

Clase A: pacientes con alto riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, sin presencia de lesiones estructurales. Sin sintomatología evidente.

Clase B: se evidencia lesión estructural cardíaca o alteración funcional, pacientes son asintomáticos.

Clase C: pacientes con evidente afectación estructural o funcional y sintomatología característica de insuficiencia cardíaca. Se recomienda corregir cualquier defecto residual o realizar la corrección quirúrgica.

Clase D: pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento convencional. Requieren infusión continua de inotrópicos, soporte circulatorio mecánico y trasplante cardíaco.

1.1.3 Epidemiología

La insuficiencia cardíaca pediátrica representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en la infancia.^{9, 12} Se reporta una incidencia de 0.9 a 7.4 casos por cada 100 000 niños y una mortalidad estimada de 7 – 26%.²²

Se establece que la insuficiencia cardíaca es el resultado de múltiples procesos patológicos como miocardiopatías, cardiopatías congénitas, arritmias, miocarditis, enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, estudios demuestran que las cardiopatías congénitas corresponden al 60 – 70% de admisiones hospitalarias y se relacionan con mayor mortalidad (19%) en comparación con pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca, pero no reportan anomalías estructurales (11%).¹¹ Así mismo tienen mayor uso de ventilación mecánica y riesgo de ser intubados nuevamente 48 horas post extubación. Describe que independientemente de la etiología, la insuficiencia cardíaca es progresiva y de pronóstico variable.⁶

El Departamento de Cardiología Pediátrica de Texas Children´s Hospital y el Hospital 12 de Octubre de Madrid España, realizaron un estudio utilizando la base de datos del sistema de información de salud pediátrica, comprendiendo los años 2004–2019 con 67 349 pacientes. Se observó que 58 386 presentaron insuficiencia cardíaca pediátrica relacionada a cardiopatías

congénitas, 4080 miocardiopatías y 4883 con una combinación de ambas. Se concluyó que el mayor porcentaje de ingresos fueron pacientes con cardiopatías congénitas, sin embargo, el grupo que fue diagnosticado con ambas patologías presentó la tasa de mortalidad más alta (15%), mayor ingreso a cuidados intensivos (94%), complicaciones quirúrgicas (89%) e infecciones asociadas (67%).¹⁰

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada constituye el 6% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, con una media de estancia hospitalaria de 7.9 días, siendo significativamente mayor en pacientes con cardiopatías congénitas que aquellos que no presentan anomalías estructurales. Así mismo se establece que y 1 de cada 5 pacientes ingresados fallecen. Entre los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad se mencionan la edad menor a un año, asistencia respiratoria bajo ventilación mecánica, uso de aminas vasoactivas, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), taquicardia ventricular, hipertensión pulmonar e insuficiencia hepática se asocian con mayores tasas de mortalidad. También se reporta que 10% de los pacientes ingresados desarrolla paro cardíaco.⁶

En comparación con pacientes adultos, los niños con diagnóstico de insuficiencia cardíaca presentan mayor estancia hospitalaria, necesidad de aminas vasoactivas, ventilación mecánica y por lo tanto mayores tasas de mortalidad reportadas. Además, desarrollan frecuentemente complicaciones como insuficiencia respiratoria y sepsis.¹¹ Así mismo se ha determinado que el 14–53% de los pacientes adultos hospitalizados utilizan infusión de inotrópicos, en comparación con la población pediátrica en donde más del 88% los utilizan, incluso al 100% se le administra milrinona.⁶

1.1.4 Etiología

En la población pediátrica la etiología de insuficiencia cardíaca se clasifica según grupo etario. En los neonatos y lactantes predominan las cardiopatías congénitas y cortocircuitos de gran tamaño,⁷¹ en la edad escolar comúnmente se reportan miocardiopatías, mientras que en los adolescentes las arritmias son la causa principal.^{12, 34}

En general se describe que puede ser secundaria a algunos de los siguientes mecanismos: ¹

Cardiopatías Congénitas

Asociada a unos de los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

Flujo sanguíneo pulmonar aumentado

Se asocia a la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha en donde la circulación sistémica se mezcla con la circulación pulmonar, desarrollando síntomas de congestión cardíaca. Dentro de este grupo se incluye Comunicación Interventricular, Comunicación Interauricular, Persistencia de Ductus Arterioso.

Sobrecarga de presión ¹

- Obstrucción izquierda: se desarrolla aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo, resultando en hipertrofia ventricular, aumento de la demanda de oxígeno y presión pulmonar venosa lo que predispone a perfusión de órganos inadecuada. Coartación de la Aorta y Estenosis Aórtica son ejemplos de este mecanismo etiológico.
- Obstrucción derecha: la estenosis pulmonar severa representa el 80–90% de los casos, desarrollando presión ventricular derecha supra sistémica, lo que desencadena síntomas congestivos desde muy temprana edad en los pacientes.

Miocardiopatías

Se refiere a una afección de la musculatura cardíaca que resulta en una deficiencia contráctil.¹¹ Es considerada la principal causa de insuficiencia cardíaca en la infancia sin anomalías estructurales.¹⁵

Flujo sanguíneo pulmonar aumentado

Se asocia a la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha, en donde la circulación sistémica se mezcla con la circulación pulmonar, desarrollando síntomas de congestión cardíaca. Dentro de este grupo se incluye Comunicación Interventricular, Comunicación Interauricular, Persistencia de Ductus Arterioso.

1.1.4 Fisiopatología

A diferencia de los adultos, en quienes la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca es secundaria a una pérdida de miocitos por enfermedad isquémica, en los niños su desarrollo es más frecuente debido a la sobrecarga de volumen por los cortocircuitos, siendo menos común la secundaria, lesiones isquémicas o inflamatorias.

La sístole auricular y ventricular corresponde al 25% del ciclo cardíaco, el 75% corresponde a la diástole. El 30% de los casos el compromiso de la disfunción diastólica es la

causa de esta patología, pero en general pasa inadvertida. Por lo tanto, se considera que las patologías que dañen la diástole auricular o ventricular comprometen gran parte del ciclo cardíaco.

Los factores que pueden conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca se clasifican en cinco categorías:

Disminución de la función contráctil

Puede considerarse secundaria a pérdida de sarcómeros o alteración de su función, infarto o isquemia. Esta disminución de la contractilidad se manifiesta por una reducción en la capacidad de generar fuerza contráctil, así como disminución en el acortamiento y velocidad de la fibra miocárdica. Asociado a esto se puede detectar una alteración en los niveles de ATP de la miosina que en la mayoría de los casos puede ser causa de alteración de la contractilidad.¹

Sobrecarga de volumen

Se observa en los cortocircuitos de izquierda a derecha, que potencialmente causan dilatación de ambos ventrículos, aumento de la tensión transmural, alterando la relación de suministro – consumo de oxígeno miocárdico al disminuir la capacidad contráctil. Estos cambios elevan la presión diastólica, limitando la precarga y como consecuencia desarrolla disfunción diastólica.¹

Sobrecarga de presión

Se produce por obstrucción al flujo sanguíneo. El ventrículo al encontrarse sometido a una sobrecarga de presión continua se produce hipertrofia e incremento en el espesor de la pared, lo que conlleva a la caída del gasto cardíaco con alteración en el suministro de oxígeno sistémico.¹

Disfunción diastólica

Conlleva una alteración en la relajación, alterando la diástole ventricular. Se desarrolla disminución del volumen latido y como consecuencia del gasto cardíaco.¹

Cambios en el sistema vascular periférico

Se refiere a alteraciones del endotelio que impide la vasodilatación arterial en estímulos. Se considera como el último factor que desencadena insuficiencia cardíaca.¹

El organismo utiliza mecanismos compensadores sistémicos para adaptarse a la insuficiencia cardíaca crónica, ya sea de carácter celular o molecular. Dentro de los más importantes se hace mención:

Compensación circulatoria

- Mecanismo de Frank–Starling: el corazón puede considerarse como una bomba, con un volumen de la salida proporcional a su volumen de llenado e inversamente proporcional a la resistencia contra la que bombea el flujo sanguíneo. Cuando aumenta el volumen ventricular telediastólico, un corazón sano incrementa el gasto cardíaco hasta un máximo en donde posterior a eso ya no es posible aumentarlo más. El aumento del volumen sistólico obtenido de esta forma se debe al estiramiento de las fibras miocárdicas, también se provoca un aumento de la tensión parietal que eleva el consumo de oxígeno miocárdico. Un corazón con una función intrínseca contráctil comprometida adicional de un aumento de retorno venoso requiere un mayor grado de dilatación para aumentar el volumen sistólico, sin embargo, no alcanza el gasto cardíaco máximo del miocardio normal.¹⁶
- Remodelación ventricular: se refiere a mayor dilatación e hipertrofia con el objetivo de conservar el gasto cardíaco, sin embargo, a largo plazo puede desarrollarse disfunción diastólica. La disminución del gasto cardíaco acompañado de hipotensión activa los barorreceptores, activando el sistema simpático que resulta en un aumento de la contractilidad miocárdica y frecuencia cardíaca.¹⁶

Activación neuro-humoral

El desarrollo de hipoperfusión provoca la activación del sistema renina angiotensina aldosterona. Por lo tanto, si se detecta disminución del flujo sanguíneo renal, el sistema yuxtaglomerular secreta renina en el torrente sanguíneo. Esta escinde el angiotensinógeno en angiotensina I, la cual es inactiva y se convierte a angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensinógeno (ECA). Contribuye a la constricción de las paredes musculares de las arteriolas provocando un aumento en la presión arterial, así mismo desencadena la liberación de la aldosterona y hormona antidiurética o vasopresina, las cuales causan retención de sodio y agua, aumentando así el volumen sanguíneo y los niveles de presión arterial.¹

El mecanismo que inicia el desarrollo de insuficiencia cardíaca es el compromiso de la función contráctil, sin embargo, son los mecanismos compensatorios sobre estimulados los responsables de la perpetuación y cronicidad del cuadro clínico, provocando cardiotoxicidad, retención de sodio y agua, incremento de la resistencia vascular periférica, caquexia, depresión miocárdica, arritmias y muerte.¹

1.1.5 Presentación Clínica

Las manifestaciones clínicas de esta patología dependen del grado de reserva cardíaca del paciente. Un lactante o niño en situación crítica que ha agotado los mecanismos compensadores se encuentra en un punto en el que el gasto cardíaco deja de ser suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas basales del organismo, por lo tanto, se considera que tendrá sintomatología en reposo. Por otro lado, se encuentran los pacientes que son incapaces de aumentar el gasto cardíaco en respuesta al ejercicio, por lo que experimentarán signos y síntomas evidentes.¹⁶

Adicional a lo antes descrito se describe que la sintomatología se encuentra directamente relacionada con la edad y cámaras cardíacas afectadas:

Lactantes: puede ser difícil distinguir el cuadro clínico, sin embargo, dentro de la sintomatología más característica puede observarse taquipnea con retracción subcostal e intercostal, aleteo nasal, dificultad para alimentarse, diaforesis e irritabilidad.^{16, 71}

Infantes: se caracterizan por presentar fatiga, cianosis, taquipnea y disnea.¹²

Adolescentes: suelen observarse en estos casos fatiga, taquipnea, intolerancia al ejercicio, dolor abdominal, náusea, vómitos y edema.¹²

Insuficiencia Cardíaca Derecha: se caracteriza por presentar regurgitación yugular, hepatomegalia y en ocasiones se evidencia edema y ascitis.

Insuficiencia Cardíaca Izquierda: presenta frecuentemente disnea, hipertensión, síncope, dolor abdominal e intolerancia al ejercicio.¹⁷

Surge entonces, la importancia de establecer una clasificación según gravedad de la insuficiencia cardíaca pediátrica, por lo que se desarrolla la estratificación modificada de Ross.¹²

Clase I: pacientes asintomáticos.

Clase II: en lactantes al observarse taquipnea leve o diaforesis al momento de la alimentación. En infantes al detectarse disnea.

Clase III: infantes con taquipnea o diaforesis al momento de la alimentación.

Clase IV: taquipnea, retracciones y diaforesis en reposo.

1.1.6 Diagnóstico:

Realizar diagnóstico de insuficiencia cardíaca en población pediátrica representa un reto debido a que:¹¹

- La insuficiencia cardíaca es relativamente poco frecuente en niños.
- La sintomatología es similar con otras patologías descritas en la infancia.
- Inferir el estado hemodinámico basado en el examen clínico de pacientes es difícil de determinar.

Sin embargo, se considera que el paso inicial para determinar que un paciente desarrolla insuficiencia cardíaca se basa en la historia clínica y examen físico. No se necesita de estudios invasivos para establecer el diagnóstico.

Radiografía de tórax: es útil para determinar o evaluar el grado de cardiomegalia o edema pulmonar. Además, en base a algunos hallazgos relacionados a formas observables en la silueta cardíaca la presencia y sospecha del tipo de cardiopatía congénita.¹²

Electrocardiograma: identifica hipertrofia ventricular derecha, izquierda o global y trastornos del ritmo.¹²

Ecocardiografía: estudio utilizado con mayor frecuencia. Útil para identificar la causa de insuficiencia cardíaca según alteraciones funcionales o estructurales, así mismo puede determinarse la fracción de eyección ventricular.¹²

Resonancia magnética cardiovascular: cumple un rol importante en el diagnóstico y manejo de cardiopatías congénitas, debido a que aporta información hemodinámica y anatómica. Puede ser evaluado grandes vasos, venas sistémicas y pulmonares, derivaciones, flujo vascular y valvular.¹²

Biomarcadores: se asocian a una respuesta fisiológica de sobrecarga de volumen y estrés ventricular.¹⁷ La familia de péptidos natriuréticos está formada por tres componentes:¹

Péptido Natriurético Atrial (ANP)

Es producido principalmente en las aurículas. Los incrementos en el volumen intravascular, la tensión de pared muscular, estímulos hormonales, neurotransmisores, endotelina o catecolaminas favorecen su liberación.¹

Péptido Natriurético Cerebral (NT–proBNP y BNP)

Es secretado por los ventrículos cardíacos cuando aumenta la tensión de la pared muscular.¹

Actualmente NT – proBNP y BNP pueden utilizarse como marcadores coadyuvantes dentro del muestreo diagnóstico, seguimiento y manejo de niños con insuficiencia cardíaca secundaria a enfermedades congénitas o adquiridas.^{1,14} Son útiles para determinar el ingreso hospitalario a los pacientes y determinar su necesidad de soporte circulatorio mecánico o trasplante cardíaco.^{67, 74} Son indicativos de severidad del cuadro clínico.⁶⁸ sin embargo, es importante establecer que sus niveles elevados no establecen el diagnóstico, deben de realizarse estudios complementarios para confirmar la patología.⁷²

Péptido Natriurético C

Es producido por el endotelio y las células vasculares del músculo liso.¹

Cateterismo Cardíaco: método invasivo en donde puede evaluarse gradientes de presión y parámetros hemodinámicos resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, gasto cardíaco en índice cardíaco.¹²

Laboratorios

Hematología Completa

De importancia para identificar anemia, lo cual se considera que progresa el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca o poliglobulia relacionada al grado de hipoxia. Recuento de glóbulos blancos elevados que evidencian infección.¹²

Electrolitos

- Hiponatremia: refleja expansión del volumen del líquido extracelular.¹²
- Hipopotasemia e Hipocloremia: resultado de administración prolongada de diuréticos.¹²
- Hiperpotasemia: considerada por perfusión renal alterada, disminución de la tasa de filtrado glomerular o de la liberación intracelular de potasio debido a perfusión tisular alterada.¹²

Función Renal

Valores de creatinina y nitrógeno de Urea se observan en cuadros clínicos descompensados.¹²

Función Hepática

Evaluación de enzimas alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato Aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina directa e indirecta, que se asocian con congestión hepática venosa, evidente en insuficiencia cardíaca.¹²

Lactato

Valores elevados se observan en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada como resultado de un gasto cardíaco insuficiente que lleva a metabolismo anaerobio.¹²

Gases Arteriales

Evidencia hipoxemia en estados moderados de la patología. Hipocapnia se detecta en los estados iniciales de edema pulmonar por disociación ventilación / perfusión, que luego progresa a hipercapnia y acidosis respiratoria relacionado con hipoperfusión.¹²

1.2 Tratamiento

Debido a la variedad en la presentación clínica y etiología de la insuficiencia cardíaca pediátrica, el manejo y estabilización de un paciente se convierte en un reto para los pediatras y médicos intensivistas a cargo.

El manejo del paciente pediátrico en estado crítico requiere de la comprensión de la hemodinamia y debe ajustarse a las condiciones clínicas para garantizar estabilidad y disminuir los efectos adversos.¹⁸

Se recomienda que los pacientes sean asistidos en un centro cardiológico pediátrico y de cuidados intensivos, para disminuir el riesgo de complicaciones y las tasas de mortalidad.¹⁷

Se describen dos objetivos fundamentales en el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica:¹²

Eliminar las causas que desencadenaron el cuadro clínico

- Corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas.
- Manejo de enfermedades sistémicas o desequilibrio electrolítico detectado.

Control de síntomas y progresión de la enfermedad

1.2.1. Conocimientos Básicos

Receptores Adrenérgicos

- Receptores α :

$\alpha 1$: ejerce su efecto primario sobre el músculo liso, su activación se relaciona con un aumento de la contractilidad cardíaca.

$\alpha 2$: su estimulación desencadena vasodilatación por la producción de óxido nítrico endotelial. Mejora la perfusión, principalmente a nivel coronario.¹⁸

- Receptores β :

$\beta 1$: su agonismo es exclusivo a nivel cardíaco. Desencadena un efecto inotrópico y cronotrópico, incrementando la frecuencia cardíaca y contractilidad, con el objetivo de mejorar el volumen sistólico.

$\beta 2$: su activación desencadena vasodilatación a nivel de arterias coronarias y periféricas.¹⁸

Receptores Dopaminérgicos

D1: estimula diuresis y natriuresis.

D2: desencadena el 50% del efecto inotrópico. Así mismo su estimulación desencadena liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas.¹⁸

1.2.2. Aspectos Generales

Soporte Nutricional

Se recomienda en infantes 150 kcal/kg/día, y adolescentes 25–30 kcal/kg/día. La cantidad de proteínas establecida corresponde a 1.2–1.5 g/kg/día, aporte de carbohidratos no debe de ser mayor a 6 g/kg/día y los lípidos no sobrepasar los 2.5 g/kg/día. El consumo de sal debe de ser restringido para pacientes con edema y deben de disminuirse la ingesta de líquidos en aquellos que no responden a diuréticos o desarrollan hiponatremia.¹²

Oxígeno

En cardiopatías congénitas no cianóticas o miocardiopatías debe de iniciarse soporte ventilatorio con saturación de oxígeno <90%. A diferencia de las cardiopatías cianóticas en donde

el suministro de oxígeno presenta leve efecto por lo que no está indicado.^{5, 12} Además, en el periodo neonatal, un paciente con cianosis puede presentar una cardiopatía congénita cianótica compleja. En cuyo caso el suministro de oxígeno a concentraciones mayores a la ambiental puede desencadenar el cierre prematuro del conducto arterioso que podría ser el único suministro sanguíneo a nivel pulmonar, causándole la muerte.

1.2.3. Farmacoterapia

Su administración se basa en cuatro pilares fundamentales: ^{5, 12}

- Estabilidad del paciente.
- Aumentar gasto cardíaco y mejorar la perfusión tisular.
- Evitar la progresión de la enfermedad.
- Garantizar un entorno óptimo para el crecimiento y desarrollo del paciente.

- **Insuficiencia Cardíaca Aguda**

Se describe que en la mayoría de los casos el tratamiento se rige de acuerdo con el estado hemodinámico y de perfusión, en pacientes con un índice cardíaco ≤ 2.2 L/min/m² y presión capilar pulmonar >18 mmHg, se recomienda el inicio de diuréticos, inotrópicos y vasodilatadores.¹⁷

La terapéutica se encuentra directamente relacionada a identificar cualquier causa reversible y abordar el perfil sintomático del paciente para evitar progresión de la enfermedad.¹⁷

Diuréticos

Son considerados fármacos de primera línea para el abordaje terapéutico. Disminuyen la congestión sistémica, pulmonar y venosa, mejoran la precarga y contractilidad. Independiente de la etiología se ha descrito que su uso mejora significativamente el cuadro de insuficiencia cardíaca. Dentro de sus posibles efectos adversos se mencionan hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia e hipocloremia.¹⁷

Diuréticos de ASA

Inhiben la reabsorción de sodio y cloro por el efecto del cotransportador Na + K + 2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, promoviendo así la excreción renal de sodio, cloro, potasio y agua. Su uso crónico induce tolerancia secundaria a la hipertrofia de los túbulos renales distales.

El más utilizado actualmente es la furosemida, la cual se recomienda administrarla con suplementos de cloruro de potasio.¹⁷

Diuréticos Tiazídicos

Inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales, por lo que aumenta su excreción adicional a la de agua, potasio e hidrogeniones. Son útiles cuando la respuesta a la Furosemida es limitada.¹⁷

Ahorrradores de Potasio

Utilizado en pacientes con disfunción ventricular. Espironolactona, es el más utilizado en población pediátrica, compite con los receptores de aldosterona en el túbulo renal distal, aumentando la excreción de sodio y reteniendo potasio. Así mismo presenta efecto en la disminución de la fibrosis miocárdica.¹⁷

Inotrópicos:

Utilizados en pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco e hipoperfusión tisular.²²

Milrinona

Su mecanismo de acción es por medio del incremento de los niveles de AMP cíclico intracelular inhibiendo su degradación por la fosfodiesterasa. Su efecto se produce por el incremento en los niveles de calcio intracelular, necesario para el acoplamiento miosina-actina, importantes para la contracción miocárdica. Así mismo reduce las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca.^{20,65} Por su efecto lusitrópico es indicado en pacientes que presentan disfunción diastólica por su efecto, debido a que incrementa el tiempo de relajación miocárdica. Ha demostrado eficacia en el tratamiento de estados de bajo gasto cardíaco post cirugía cardíaca.^{22, 65}

Dobutamina

Catecolamina que presenta efectos α y β . Principalmente actúa en receptores miocárdicos β_1 con efecto inotrópico y cronotrópico.²² Desencadena vasodilatación al actuar en los receptores periféricos β_2 y vasoconstricción en receptores α_1 . Su uso aumenta significativamente el volumen sistólico, gasto cardíaco y mejora la perfusión renal.^{20,22} De gran utilidad en disfunciones sistólicas y shock cardiogénico.⁶⁵ Es considerada la amina de elección en el periodo neonatal.

Epinefrina

Presenta un efecto inotrópico más efectivo que Dobutamina.²⁰ Presenta efecto α y β según la dosis administrada. Infusión de $<0.05-0.1$ mg/kg/min estimula los receptores β_2 – adrenérgicos, reduciendo la resistencia vascular sistémica. Dosis >0.1 mg/kg/min activa los receptores periféricos α adrenérgicos causando efecto contrario a lo antes descrito.^{20, 22, 65}

Dopamina

Fármaco que contiene efecto α , β y Dopa de acuerdo con la dosis administrada al paciente. Dosis $<3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ actúa sobre los receptores D1 desencadenando vasodilatación en la arterial renal, mejorando así la perfusión.^{22,65} Aumentando la dosis hasta $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ desarrolla efecto en los receptores β_1 adrenérgicos del miocardio, aumentando su efecto inotrópico y cronotrópico para optimizar los niveles de presión arterial. Dosis $>10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ activa los receptores periféricos α adrenérgicos aumentando la resistencia vascular sistémica.^{20, 22}

Vasodilatadores

Nitroprusiato

Produce disminución de la resistencia vascular periférica y por ende de la presión arterial. Así mismo actúa como donador de óxido nítrico.²¹

Una vez restablecida la perfusión y diuresis adecuados, el uso crónico de fármacos vasoactivos puede extrapolarse. Los pacientes pueden seguir cumpliendo la terapéutica por vía oral para prevenir la recurrencia de la sintomatología o evitar la progresión a estado crónico.

- **Insuficiencia Cardíaca Crónica**

Se considera que presenta un abordaje terapéutico más complejo, debido a que implica la presencia de una remodelación estructural del corazón, además de la gravedad del cuadro clínico que se presenta.

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA):

Fármacos considerados como primera línea, tienen como objetivo prevenir, atenuar y revertir la remodelación miocárdica fisiopatológica. Disminuyen la poscarga al inhibir la activación del sistema renina angiotensina aldosterona.²²⁻²⁴ Deben de utilizarse con precaución en niños menores de 4 meses por el riesgo asociado de insuficiencia renal.²³

Beta Bloqueadores:

Antagonizan los efectos de la activación miocárdica simpática y revierten la remodelación del ventrículo izquierdo, mejorando la función sistólica. Disminuyen la frecuencia cardíaca, lo que resulta en menor demanda miocárdica, optimiza el gasto cardíaco, mejorando así la perfusión coronaria. Reducen la producción de radicales libres y la liberación de factores neuro-humorales adversos, la tensión de la pared ventricular, presencia de arritmias y la progresión del cuadro clínico. En la población pediátrica han sido aceptados tres fármacos pertenecientes a este grupo para su uso, Metoprolol, Bisoprolol y Carvedilol. Este último tiene efectos antioxidantes e inhibe la disfunción miocárdica inducida por liberación de radicales libres, así mismo estimula la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular.²³

Se recomienda continuar con uso de diuréticos en pacientes con sobrecarga de volumen y síntomas asociados. Así mismo el uso de Digoxina puede iniciarse en pacientes refractarios al tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria pueden recurrir a uso continuo de inotrópicos intravenosos, asistencia ventilatoria o soporte cardíaco para preservar la perfusión sistémica. Dicha terapéutica debe de persistir hasta el momento del trasplante cardíaco.²⁵

1.2.4. Actualización Terapéutica

Ivabradina

Bloquea la cara intracelular del canal transmembranario, segmento en donde se produce la corriente de entrada despolarizante. Por lo que se inhibe el movimiento de cationes, lo que desencadena disminución de la pendiente de despolarización diastólica del potencial de acción que genera, obteniendo como resultado disminución de la frecuencia cardíaca sin afectar el inotropismo cardíaco ni la resistencia vascular sistémica. Se describe que aumenta de la fracción de eyección, con una tendencia favorable para la mejora del estado clínico y optimizar la calidad de vida de los pacientes. Fármaco aprobado para su uso en niños >6 meses de edad.²⁶

Sacubitril / Valsartán

Se encuentran formulados como un complejo molecular en donde Sacubitril inhibe la actividad enzimática de la neprilisina, endopeptidasa que participa en la degradación de diversos péptidos natriuréticos, potenciando sus efectos, por otro lado, Valsartán actúa como sustrato inhibidor del receptor tipo I de la angiotensina II. Estudios recomiendan su uso en pacientes pediátricos >1 año con insuficiencia sistólica ventricular izquierda.²⁷

Soporte Circulatorio

Existen diferentes tipos de terapias no farmacológicas que pueden ser utilizados en pacientes con patologías reversibles que permiten el reposo miocárdico y disminuyen el consumo de oxígeno. Presentan como objetivo mejorar la función cardíaca, el estado general del paciente y desarrollar mejores resultados para terapias a largo plazo, en caso el paciente las necesitara.

Dispositivo de Asistencia Ventricular (VAD):

Hace referencia a un dispositivo que brinda flujo sanguíneo constante desde el corazón hacia el resto del cuerpo. Se utiliza con el objetivo de contribuir a la función del ventrículo izquierdo, derecho o ambos. Se ha convertido en una terapéutica fundamental para el manejo de cuadros clínicos avanzados. Efectivo para pacientes con insuficiencia ventricular. Los criterios para su implementación son los siguientes:

- Disminución del gasto cardíaco asociado a acidosis metabólica.
- Índice cardíaco $<2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ con dependencia de inotrópicos, especialmente epinefrina.
- Saturación venosa mixta $<40\%$.
- Oliguria ($<1\text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$).
- Perfusión periférica crítica.
- Deterioro evidente de la función cardíaca confirmado por ecocardiograma.
- Aumento progresivo de BNP o proBNP.

Presenta cambios fisiológicos y hemodinámicos significativos, reduce la presión y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, mejorando así la perfusión coronaria. Disminuye la poscarga y demanda metabólica del ventrículo derecho. A largo plazo se desarrolla una remodelación positiva biventricular que permite la recuperación miocárdica, se observa mejoría en el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos diana. Su uso optimiza la condición y estabilización del paciente, así como su supervivencia.²⁸

Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO)

Es una técnica indicada para falla cardíaca y/o pulmonar catastrófica que no responden a terapia convencional. Reemplaza la función de dichos órganos diana de forma transitoria por medio de un circuito extracorpóreo, con una bomba que propulsa la sangre a través de una membrana que realiza intercambio gaseoso. Su objetivo principal es restaurar la perfusión de órganos diana.²⁹⁻³¹ En la sobrevida con su empleo es alta, se reporta 52% en causas cardíacas y 58% para etiología pulmonar.

Se enlistan algunos criterios de inclusión para su uso:

- Insuficiencia cardíaca postquirúrgica.
- Condición pulmonar y/o cardíaca reversible.
- Shock cardiogénico.
- Puente para trasplante cardíaco o pulmonar.
- Falla miocárdica por miocardiopatías infecciosas.³¹

Se han desarrollado tres tipos de terapéutica:

- ECMO Venoso-Venoso: está indicado en el soporte de falla respiratoria con función cardíaca adecuada con o sin inotrópicos. La sangre es drenada desde la vena femoral y se regresa oxigenada a la aurícula derecha por vía yugular derecha.³¹
- ECMO Venoso-Venoso con cánula de doble lumen: indicado para el soporte de falla respiratoria, con función cardíaca adecuada con o sin inotrópicos. Se utiliza cánula de doble lumen insertada en vía yugular derecha, por un lumen la sangre es drenada desde la vena cava superior e inferior, pasa por el oxigenador y regresa a la aurícula derecha por el lumen restante.³¹
- ECMO Venoso-Arterial: permite soporte en falla cardíaca grave. La sangre es drenada desde la aurícula derecha por la vena yugular interna derecha, vena femoral o directamente de la aurícula y es retornada a través de una cánula carotídea derecha, femoral o aórtica.³²

Trasplante Cardíaco:

Es un tratamiento aceptado para pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria. Incrementa la capacidad funcional, la sobrevida y calidad de vida. La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón demuestra que la media de sobrevida en menores de 1 año es de 19.7 años, 16.8 años para niños de 1–5 años, 14.65 años para la edad de 6–10 y 12.4 años en mayores de 11 años.^{12, 23}

Capítulo 2. GENERALIDADES DE LEVOSIMENDÁN

SUMARIO

- **Farmacocinética**
- **Farmacodinamia**

Levosimendán es un fármaco en vanguardia en la población pediátrica, con múltiples beneficios y resultados positivos para la evolución clínica de los pacientes. Estudios lo consideran como una opción eficaz y segura para el tratamiento de eventos cardiovasculares. Es por esto que a continuación se describen las características farmacológicas de mayor importancia.

2.1 Farmacocinética

Características

Levosimendán es un fármaco que se metaboliza ampliamente, 5% se convierte en el metabolito OR-1855 a nivel intestinal y luego se acetila a su forma activa, OR- 1896 a nivel del hígado. Presenta vida media de aproximadamente 1 hora, con 97% de unión a proteínas, 54% del fármaco es eliminado por filtración renal y el resto a través de las heces.³³

El metabolito activo presenta propiedades hemodinámicas similares a Levosimendán. Contiene una vida media de eliminación de 70 a 80 horas y 40% de unión a proteínas, lo cual contribuye a la persistencia del efecto terapéutico; por incluso hasta 7 días posterior a una infusión continua de 24 horas.⁵² Se detectó que en recién nacidos Levosimendán en plasma podría permanecer hasta 14 días posterior al comienzo de su administración.³⁴

En pacientes con disfunción renal grave o afección hepática, la farmacocinética no se altera. Sin embargo, se observó que, en pacientes con insuficiencia renal crónica o requerimiento de hemodiálisis intermitente, la vida media de eliminación de los metabolitos se prolongó 1.5 veces.³³

Tolerabilidad y Seguridad

El estudio REVIVE II midió los cambios en el estado clínico de los pacientes durante los primeros 5 días de aleatorización. Se demostró que el grupo de pacientes asignados para Levosimendán tenían menos probabilidades de deterioro que el grupo control.³⁶

El resumen integrado de datos de seguridad de estudios de Levosimendán controlado con placebo no reveló diferencias en la proporción de pacientes que experimentaron disminución en

los niveles de presión arterial. Para ambos se obtuvo 23.1% que presentaron dicho efecto adverso.³⁶

Se reportó una incidencia de progresión de insuficiencia cardíaca de 15.6% para Levosimendán y 28.4% en el grupo control. Los reportes de trastornos renales presentaron el mismo curso con una tasa de 6.9%, frente a 10.4%, respectivamente.³⁶

Se establece que Levosimendán presenta un perfil alto de seguridad, utilizándose como único inotrópico o en combinación con agentes adrenérgicos como epinefrina, dopamina, dobutamina, milrinona, norepinefrina.²⁵

2.2 Farmacodinamia

Origen

En la época de 1980, la terapéutica oral para mejorar la contractilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca solía tratarse del uso de digitálicos y betaadrenérgicos como dopamina o dobutamina.³⁹

Resalta la importancia de desarrollar nuevos agentes por vía intravenosa para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria. Es por ello que la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), decide realizar estudios e implementar un nuevo fármaco para su uso, Amrinona, primer agente importante de la familia de inhibidores de fosfodiesterasa, presentan efecto inotrópico y aumentan los niveles de calcio intracelular, importante para la contractilidad.³⁹

Estudios realizados en Chicago, propusieron un nuevo concepto de fármacos, deseando que estos agentes aumentarán la sensibilidad al calcio, sin aumentar sus niveles intracelulares. Es por lo que en 1984 Ruegg y colaboradores describen la farmacología de un nuevo producto conocido como Pimobendan, que combina el efecto del grupo Inhibidores de Fosfodiesterasa con un efecto sensibilizador de calcio directo.³⁹

Se describía la era de la innovación y, en 1995 se demostraba en artículos, el descubrimiento de un nuevo fármaco sensibilizador de calcio conocido como Levosimendán. Al inicio fue comparado y estudiado con cientos de drogas terapéuticas, incluido Pimobendan marcando notables diferencias. Sin embargo, 20 años después continúa considerándose y sobresaliendo como un fármaco único en su clase, con un mecanismo de acción que lo diferencia claramente de los agentes adrenérgicos.³⁹

La experiencia adquirida en estudios aleatorios y estandarizados estableció las bases y guías técnicas para la aprobación de Levosimendán. Es en el año 2000 en Suecia cuando se introdujo por primera vez al mercado como tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda. A partir de ese momento más de 60 jurisdicciones han aprobado el fármaco, considerándose como una terapéutica notablemente exitosa.³⁹

Levosimendán se ha evaluado en más de 200 ensayos clínicos durante su vida útil. Obteniendo un impacto favorable en los resultados y análisis, proporcionando indicaciones de beneficio como terapéutica.³⁹

Los hallazgos ampliamente afirmativos han sido comparados con otros fármacos inotrópicos, sin embargo, Levosimendán sobresale en sus eficacia, efectividad y seguridad al no comprometer la viabilidad a largo plazo de las células del músculo cardíaco a diferencia de otros fármacos estudiados, según lo establece Failure Global Survey Standard Treatment.³⁹

Mecanismos de Acción

Es un fármaco que se une a la troponina C cardíaca saturada de calcio en un parche hidrofóbico del dominio N, cerca del sitio en donde se encuentra la hélice β cuando la proteína se encuentra en su forma lipídica. Esta interacción conduce a la estabilización de la conformación unida al calcio del dominio regulador de la troponina C, lo que desarrolla cambio en la conformación de la troponina I y el desprendimiento de los filamentos de actina. Esto facilita la formación de uniones actina-miosina y la inhibición de la enzima adenosina trifosfato sintetasa, lo que resulta en la mejora de la contractibilidad cardíaca.³⁴

La acción sensibilizadora de calcio de Levosimendán se describe como una relación entre la fuerza contráctil y la concentración de calcio. El aumento en la contractilidad no se asocia con elevaciones de los niveles de calcio intracelular o el consumo de oxígeno del miocardio, a diferencia de otros inotrópicos convencionalmente utilizados.³⁷⁻³⁸ Es importante destacar que Levosimendán no prolonga el tiempo de relajación y por lo tanto no se ve comprometida la relajación diastólica.¹⁹

Se describen dentro de su mecanismo de acción que media la apertura de los canales dependientes de potasio en células del músculo liso, disminuye la poscarga, mejora la perfusión de órganos diana y fomenta la vasodilatación sistémica.⁷⁰ Actúa a nivel mitocondrial, desarrollando un efecto cardioprotector asociado a lesiones isquémicas o de reperfusión. Por lo que su uso a dosis terapéuticas se debe de considerar como un fármaco inodilatador y no solo inotrópico.³⁹

También se describe que inhibe enzima fosfodiesterasa III, esta acción realiza sinergia con el efecto de sensibilización de calcio para la acción inotrópica resultante. Autores exponen que a mayor cantidad de receptores β adrenérgicos son pre activados, el efecto inotrópico causado por Levosimendán es más pronunciado y mediado por la inhibición de la enzima. Por el contrario, con una preactivación baja de los receptores, el efecto de la sensibilización de calcio por el fármaco es más importante para la inotropía.³⁹

Adicional a los mecanismos primarios, se ha descrito que Levosimendán presenta acciones auxiliares, incluyendo efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiapoptóticos que desarrollan efectos en órganos diana como riñones, hígado, intestino y vasculatura esplénica.^{5,39}

Los mecanismos de acción y farmacología únicos de Levosimendán los convierten en una opción segura para restablecer el equilibrio hemodinámico y neuro-humoral, disminuir la sintomatología y proteger el tejido cardíaco.⁵²

Efectos Clínicos

Hemodinamia

Levosimendán desarrolla aumentos significativos en gasto cardíaco y volumen sistólico. Disminuye la presión arterial media, presión pulmonar media y la resistencia periférica total. Mejora la contractilidad ventricular izquierda y derecha. Presenta efecto lusitrópico.³⁹

Biomarcadores

Se describe disminución de los niveles de BNP cinco días posterior a su inicio como infusión. Relacionándose esto con mejoría clínica para el paciente y considerándose un factor pronóstico de efectividad. Reduce las citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6), los marcadores de estrés oxidativo y previene la apoptosis de los miocitos.³⁹

Sistema Nervioso Autónomo:

Disminuye las arritmias asociadas a isquemia y reperfusión, aumentando así el índice de supervivencia.⁴⁰

Fisiología Renal:

Se evidencia que el uso de Levosimendán desarrolla acción protectora a nivel renal, causando vasodilatación selectiva en las arteriolas aferentes, mejorando la perfusión,

aumentando la tasa de filtración glomerular y el aporte de oxígeno, permitiendo así la restauración de la función renal y mitigando la vulnerabilidad a isquemia.³⁹⁻⁴¹

Otro hallazgo evidente se relaciona con la presión venosa central (PVC), la cual se considera predictora importante de disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Una PVC elevada aumenta la contrapresión venosa renal, por lo tanto, disminuye la presión de perfusión renal, deteriorando notablemente su función. Levosimendán reduce los valores de PVC contrarrestando lo antes descrito. De igual forma se describe que el flujo sanguíneo renal se relaciona con la resistencia vascular. Por lo tanto, la vasodilatación local obtenida por Levosimendán a través de los canales dependientes de potasio en las arteriolas aferentes aumenta notablemente la perfusión renal, la presión de filtración glomerular y por ende la tasa de filtración.^{40, 43}

Impacto en sintomatología Insuficiencia Cardíaca Aguda:

El programa de eficacia de Levosimendán (REVIVE) confirma la eficacia del fármaco. Disnea y fatiga respondieron mejor a la droga que al placebo administrado.³⁹

Soporte Ventilatorio y Circulatorio

Una proporción sustancial de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos utilizan por tiempo prolongado asistencia ventilatoria, lo que repercute notablemente en morbilidad y mortalidad. Estudio observacional prospectivo en pacientes críticos dependientes de ventilación mecánica y con dificultad para la suspensión de dicha terapia, demostró que Levosimendán mejoró la contractilidad y las variables de oxigenación con una separación exitosa del soporte ventilatorio.³⁶

Dos estudios retrospectivos relacionados con suspensión de uso de membrana extracorpórea venoarterial, concluyeron que el uso de Levosimendán se asoció con una mejora sustancial en las tasas de éxito de finalización de la terapia y disminución de la mortalidad a los 30 días. Datos recientes demuestran que el fármaco permite la desconexión del soporte vital extracorpóreo sin necesidad de uso de norepinefrina, en comparación con otros inotrópicos.³⁶

En un estudio observacional en 118 niños que recibieron terapia de Oxigenación por Membrana Extracorpórea y en 55 casos se administró Levosimendán antes de la decanulación. El análisis controlado reportó que el fármaco se asoció con una disminución de los riesgos tanto del fracaso de la suspensión como de la mortalidad hospitalaria.³⁶

Resultados Clínicos

Hospitalización

Basado en análisis de seguimiento retrospectivo de 180 días para determinar los días de estancia hospitalaria, comparando el uso de Levosimendán y Dobutamina. Los resultados reflejaron una mediana de 133 y 157 días respectivamente.³⁹

Estudio REVIVE II demostró que el uso de Levosimendán en pacientes, el alta hospitalaria es pronta en comparación con otros fármacos. La media fue de 5 días para el primer grupo, mientras que el grupo control fueron dados de alta a los 8 días.³⁹

Mortalidad:

Por medio de una extensión retrospectiva de seguimiento a 180 días para establecer mortalidad, se reportó una tasa de 26% para Levosimendán frente al 38% para Dobutamina.³⁹ Estudio SURVIVE incluyó en sus análisis pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con el objetivo de demostrar mortalidad a los 5 días de estancia hospitalaria relacionada al fármaco utilizado. Fue reportado para Levosimendán una tasa del 3.4% frente al uso de Dobutamina con 5.8%.³⁹ La combinación de riesgo de progresión y mortalidad por insuficiencia cardíaca fue abordada por el estudio RUSLAN, cuya conclusión describe que este abordaje fue significativamente menor en los pacientes tratados con Levosimendán con un reporte de 2%, comparado con un 6% para el grupo control.³³

Capítulo 3. LEVOSIMENDÁN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA PEDIÁTRICA

SUMARIO

- **Indicaciones**
- **Contraindicaciones**
- **Dosis y vías de administración**
- **Efectos Secundarios**

Estudios han demostrado la utilidad de Levosimendán en la insuficiencia cardíaca pediátrica y otras patologías asociadas. Se describe su superioridad frente a fármacos inotrópicos de uso convencional, contribuyendo a la mejora en la evolución clínica de los pacientes y disminuyendo las tasas de mortalidad. Considerándose lo anterior, es de suma importancia conocer los beneficios que presenta el medicamento, información que es detallada a continuación.

3.1 Indicaciones

Las guías publicadas en 2016 por la Asociación Europea de Cardiología identifican el tratamiento de Levosimendán junto con otros inotrópicos adrenérgicos o inhibidores de la enzima fosfodiesterasa como una alternativa terapéutica en el manejo de pacientes con características de hipoperfusión. Estos fármacos aumentan el gasto cardíaco y los niveles de presión arterial para reestablecer la perfusión periférica y preservar la función de órganos diana.³⁹

Insuficiencia Cardíaca Aguda

Principal indicación para uso de Levosimendán debido a que disminuye los niveles de biomarcadores cardíacos, estancia hospitalaria y mortalidad. La comparación con otros fármacos muestra superioridad en los efectos hemodinámicos y neuro-humorales sin señales de impacto adverso en la supervivencia a largo plazo.

En este contexto se ha evidenciado que desarrolla un aumento significativo del gasto cardíaco y el volumen sistólico. Disminuye la presión arterial media, presión auricular derecha, presión arterial pulmonar y resistencia periférica total.³³

Adicionalmente se describe que, de acuerdo con sus mecanismos de acción, aumenta la inotropía y la vasodilatación, provocando por lo tanto efectos hemodinámicos positivos en esta patología.⁴⁴

En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada refractaria al tratamiento, se ha demostrado que Levosimendán ejerce efectos significativos en el aumento del gasto cardíaco.²⁵

Shock Cardiogénico

Síndrome hemodinámicamente complejo caracterizado por disminución del gasto cardíaco que progresa a falla multiorgánica.^{32,45} La guía terapéutica establece el soporte inotrópico con el objetivo de aumentar el volumen ventricular izquierdo, el flujo sanguíneo coronario y la perfusión miocárdica, disminuyendo el edema pulmonar. El perfil inodilatador del Levosimendán desarrolla una respuesta más completa que otros inotrópicos, por su capacidad en promover el inotropismo sin efecto directo en la tasa metabólica, demanda de energía o consumo de oxígeno.^{39, 41}

Cirugía Cardíaca:

Estudios realizados recomiendan el uso de Levosimendán en infusión previo al procedimiento quirúrgico, pues se evidencia que reduce el tiempo de asistencia ventilatoria, soporte inotrópico y estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos.^{47, 48} Se concluyó por medio de metaanálisis realizado en 3198 pacientes, que el uso de Levosimendán como profilaxis preoperatoria desarrolla efectos satisfactorios en los pacientes, adicional que prolonga su supervivencia. Los resultados indican que 54.9% a los que se le administró dosis de Levosimendán utilizó soporte inotrópico adicional, comparado con un 62.7% que no recibió la profilaxis, se describió menor incidencia de insuficiencia renal aguda con un valor reportado de 7.9% frente a 16.0% y la tasa de mortalidad para los primeros fue de 3.7% y 7.2% para el segundo grupo.⁴⁶

Trans-operatoriamente, Levosimendán demostró mayor eficacia comparado con milrinona por medio de un estudio aleatorizado en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca. Se reportaron niveles de troponina I plasmática, biomarcador predictor de disfunción miocárdica posoperatoria, disminuidos en los pacientes a los que les fue administrado Levosimendán.³⁴

Se describe que 24 a 48 horas posoperatorio aumenta los valores de saturación venosa central y mejora la perfusión cerebral y periférica, disminuye significativamente los niveles de ácido láctico y favorece el transporte de oxígeno.⁷⁵ Aumenta el flujo sanguíneo coronario y la perfusión colateral subepicárdica y miocárdica, produciendo un efecto inotrópico positivo. Lo que demuestra ser un fármaco favorable con resultados satisfactorios para el músculo cardíaco. Así mismo incrementa el índice cardíaco y presenta efecto beneficioso sobre la función renal. Adicional reduce significativamente la incidencia y el riesgo de desarrollar Síndrome de Bajo

Gasto Cardíaco, complicación de mayor frecuencia, luego de ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.^{36, 49}

Estudio realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España en 30 pacientes de 28 días hasta 13 años, con el objetivo de demostrar la eficacia del uso de Levosimendán preoperatorio. Se formaron dos grupos aleatorizados, que fueron observados por 36 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos. 15 de ellos recibieron 0.2µg/kg/min del fármaco diluido en solución de dextrosa al 5% y el resto le fue administrado por vía intravenosa glucosa al 5%. Adicional ambos grupos recibieron soporte inotrópico de acuerdo con el estado hemodinámico de cada paciente. Se demostró tasa de supervivencia del 100% con Levosimendán sin necesidad de suspensión del fármaco, no fueron reportados efectos adversos debido a su infusión. A diferencia del grupo control, en donde dos pacientes presentaron disfunción miocárdica posoperatoria grave y fue necesario suspender el placebo.³⁴

Estudio observacional en 110 pacientes, reportó el uso exitoso de Levosimendán como inotrópico primario en cirugía cardíaca. Se les administró dosis de carga durante el uso de bomba extracorpórea y se continuó con infusión 48 horas posterior al procedimiento. Parámetros hemodinámicos presentaron resultados positivos, frecuencia cardíaca y presión arterial por arriba de percentil 5, diuresis >0.5 mL/kg/hora, saturación venosa central >60% y lactato <2 mmol. Estos datos se obtuvieron al momento del traslado a la unidad de cuidados intensivos, a las 3, 6, 12, 24 y 48 horas finalizado el procedimiento.⁵¹

En un metaanálisis que incluyó 9 estudios, analizó 547 pacientes que fueron ingresados por cardiopatías congénitas para procedimientos quirúrgicos. El objetivo fue comparar el Levosimendán con otros inotrópicos sobre la saturación venosa de oxígeno y niveles de lactato, marcadores indirectos de perfusión tisular. El análisis identificó mejoría significativa de estos indicadores en el periodo postoperatorio, posterior a la administración de Levosimendán en comparación con el tratamiento control.⁵²

De acuerdo con estudio aleatorizado realizado en 137 pacientes, 69 de los cuales recibieron Levosimendán y 68 Dobutamina. Se demostró superioridad del primero en cuanto a reducción de morbilidad posoperatoria, estancia hospitalaria y menor necesidad de soporte inotrópico y vasopresor adicional.⁵¹

Reporte de casos en población de neonatos prematuros de 32–36 semanas de edad gestacional sometidos a cirugía cardíaca. Fue determinado que desarrollaron síndrome de bajo gasto cardíaco, valores de saturación venosa en 56%, ácido láctico en 14.8mmol/L, presión

arterial sistólica en 40mmHg y presión a nivel de la aurícula izquierda con valor de 24mmHg. Se les realizó ecocardiograma que reflejó reducción de la función ventricular con fracción de acortamiento del 10%. Se dio inicio a administración de Levosimendán a dosis de 0.05 µg/kg/min que posteriormente fue incrementada a 0.05µg/kg/min por 24 horas. Seis horas posteriores al inicio de la infusión se realizan controles ecocardiográficos, evidenciándose resultados satisfactorios con incremento de la presión sistólica a 60mmHg y disminución de la presión de aurícula izquierda a 7mmHg. 24 horas posquirúrgicas con aumento notable de la saturación venosa a 81% y niveles de lactato dentro de rangos normales.⁵¹

Se ha determinado que un gran número de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos son tratados con beta bloqueadores, sin embargo, Levosimendán presenta ventajas porque no interfiere con los mecanismos dados por catecolaminas y no altera la función ventricular.⁵³

Las tasas de mortalidad disminuyen, por lo que estudios consideran a Levosimendán como el agente más seguro en el amplio grupo de inotrópicos e inodilatadores.^{34, 36, 39}

Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco

Su incidencia es del 25% y mayormente se asocia con Cardiopatías Congénitas, Miocardiopatías o Sepsis. Relacionado a procedimientos quirúrgicos se establece que se desarrolla en las primeras 6–18 horas postoperatorias. Corresponde al deterioro del rendimiento miocárdico con disminución del gasto cardíaco y perfusión de órganos diana, comprometiendo su función.^{50, 55} Se ha descrito que aumenta 10–17 veces el riesgo de falla multiorgánica postquirúrgica.⁵⁴

Se asocia a diversos factores de riesgo que interaccionan a nivel perioperatorio, en donde se citan isquemia miocárdica por pinzamiento aórtico, uso de cuadruplejía, activación de cascadas inflamatorias, lesiones cardíacas residuales junto a alteraciones del tono vascular. Esto induce a la aparición de disfunción ventricular derecha que se produce por una combinación de mecanismos como el aumento de precarga, poscarga, alteración de la perfusión coronaria derecha y disminución de la contractilidad. Estas alteraciones conducen a un desplazamiento del septo interventricular hacia el ventrículo izquierdo, lo que conlleva disminución de su precarga y por lo tanto del gasto cardíaco. Se desarrolla un aumento la morbilidad y mortalidad, uso de soporte ventilatorio y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos.⁵¹

Los signos clásicos para su identificación corresponden presión diferencial <30mmHg y presión arterial media <60mmHg en niños mayores, <50mmHg en lactantes y <45mmHg en los neonatos, taquicardia, oliguria, hipoperfusión tisular y disminución de la presión arterial.^{40, 51}

El uso de inotrópicos convencionales como milrinona, dopamina, epinefrina y dobutamina han sido parte de las guías terapéuticas sugeridas para prevenir y mitigar su desarrollo. Sin embargo, se establece que la mayoría de estos fármacos aumentan el gasto cardíaco por medio del incremento de los niveles de calcio intracelular en los cardiomiocitos con un alza en el consumo de oxígeno miocárdico. Lo que resulta de beneficio hemodinámico a corto plazo, pero con riesgo de complicaciones y mortalidad elevados a largo plazo.⁶⁹

Levosimendán demostró que reduce el riesgo de incidencia debido a que por medio de la estabilización del cambio conformacional cuando se une a la Troponina C cardíaca, la unión de calcio en los miofilamentos mejora la contractilidad cardíaca sin requerimientos elevados de calcio ni consumo de oxígeno. Además, la activación de los canales sensibles de potasio, tanto en el sarcómero como en la mitocondria, protege contra la isquemia cardíaca, manteniendo la homeóstasis energética, evitando la sobrecarga de calcio y previniendo el daño oxidativo. Así mismo se evidencia disminución de los niveles de citoquinas que evita el desarrollo de mayor remodelación miocárdica. Estas características hacen que Levosimendán se convierta en un fármaco cardioprotector e ideal para el tratamiento de la patología descrita.^{34, 53, 56}

Como fue citado anteriormente, uno de los mecanismos que corresponden a su patogénesis es lesión por isquemia – reperfusión causada por el pinzamiento aórtico. Lo cual hace referencia a apoptosis debido a la apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (mTPT) inducida por isquemia, de acuerdo con uno de los mecanismos de acción de Levosimendán que indica la activación de los canales de potasio, esto puede contribuir al cierre de los mTPT y crear un efecto cardioprotector.⁵⁷

Se considera una patología de afección grave, de difícil abordaje terapéutico y una mortalidad reportada del 7.2%. Por lo tanto, se establece que la prevención y el tratamiento temprano es importante para optimizar los resultados en pacientes sometidos a cirugías cardíacas, convirtiéndose en una tarea importante para los profesionales de cuidado intensivo.

Insuficiencia Ventricular Derecha

Considerada como una de las complicaciones en pacientes ingresados a cirugía cardíaca con tasas de mortalidad alta. Basado en metaanálisis realizados, se identificó beneficios del uso de Levosimendán en esta patología con aumento de la excursión sistólica, fracción de eyección,

además de disminución de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares.^{7, 36, 39, 73}

Adicional a las medidas para reducir la poscarga del ventrículo derecho por medio de la administración de vasodilatadores, mejorando la presión de perfusión sistémica y por lo tanto el flujo sanguíneo coronario.^{7, 36} El aumento de la función del ventrículo izquierdo con apoyo inotrópico, es un elemento importante en la respuesta médica y Levosimendán asociado a su mecanismo de acción con aumento de la contractibilidad miocárdica y reducción de la poscarga contribuye significativamente a la resolución de la clínica.³⁹

Se demostró que Levosimendán ejerce mayores beneficios comparados con Dobutamina por medio de un estudio aleatorizado realizado en 40 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y disfunción del ventrículo derecho. Ambos fármacos optimizaron su función, mejorando la fracción de eyección. Sin embargo, la excursión sistólica del plano anular tricúspideo, diuresis de 24 horas y creatinina, se vio favorecida con el grupo de Levosimendán.³⁵

Resultados similares fueron reportados en un estudio aleatorizado a Levosimendán o Dobutamina ecocardiográfico de 62 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Se concluyó que Levosimendán fue más eficaz para la resolución y mejora de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho.³⁵

Hipertensión Pulmonar

Se define como presión arterial pulmonar $>25\text{mmHg}$ y resistencia vascular pulmonar $>3\text{ UW/m}^2$ en reposo medida por medio de cateterismo cardíaco. La incidencia estimada reportada es de 2-16 casos por cada millón de pacientes pediátricos. La edad media al momento del diagnóstico es de 7 años y predomina en el sexo femenino. Su etiología es variable, se clasifica en cinco grandes grupos y se describe que en todos ellos la función del ventrículo derecho es el principal predictor de morbilidad y mortalidad:^{59, 60}

- Hipertensión arterial pulmonar que incluye patologías asociadas a drogas o toxinas y cardiopatías congénitas.
- Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita.
- Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia en donde se citan enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva, enfermedades pulmonares del desarrollo.
- Hipertensión pulmonar tromboembólica y obstrucciones de arterias pulmonares.

- Hipertensión arterial de mecanismo desconocido o multifactorial como afecciones hematológicas, sistémicas o metabólicas.⁵⁹

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión y alto flujo con una gran capacidad para reclutamiento de los vasos normalmente no perfundidos. Como consecuencia, las paredes de las arterias pulmonares son delgadas por su baja presión transmural.⁵⁸⁻⁶⁰

La patología de la hipertensión arterial pulmonar hace referencia al estrechamiento progresivo de las arterias pulmonares pequeñas, lo que conlleva a un aumento en la resistencia vascular pulmonar y poscarga del ventrículo derecho. Los aumentos continuos de presión arterial pulmonar provocan dilatación del ventrículo, preservando el gasto cardíaco por medio del mecanismo de Frank-Starling. La función ventricular permanece hasta las últimas fases de la enfermedad, sin embargo, en última instancia falla y se desarrolla regurgitación tricúspidea, lo que conduce a insuficiencia cardíaca derecha.^{35, 61}

Se establece que la vasoconstricción, el remodelado vascular y la trombosis contribuyen al aumento y desarrollo de la resistencia vascular pulmonar.⁶²

Los hallazgos clínicos evidentes en los pacientes corresponden a disnea, dificultad para realizar actividad física, dolor precordial, palpitaciones y síncope. Al examen físico puede observarse la presencia de cianosis periférica o central, acropaquía, segundo ruido cardíaco reforzado, aumento del diámetro anteroposterior y hepatomegalia.^{59, 63}

Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica y un interrogatorio adecuado. Debido a que se considera una patología de etiología multifactorial deben de realizarse diversos estudios complementarios para determinar su origen. El electrocardiograma presenta hallazgos de desviación de eje de QRS a la derecha de cavidades derechas. La radiografía de tórax es anormal en un 90% de los casos, evidenciándose cardiomegalia y dilatación del tronco de la arteria pulmonar. El ecocardiograma es considerado como el método de elección para la detección de Hipertensión Pulmonar, permite evaluar la función ventricular y de válvulas tricúspide y pulmonar para estimar la presión de la arteria pulmonar. Así mismo es útil para descartar la presencia de otras malformaciones cardíacas congénitas. Finalmente, el cateterismo cardíaco permite confirmar el diagnóstico, valorar gravedad y pronóstico.^{59, 63}

El objetivo del tratamiento es estabilizar al paciente y garantizar calidad de vida y óptimo desarrollo en su entorno, para ello se aplican medidas generales tales como el uso de oxígeno que previene el metabolismo anaeróbico en órganos periféricos. Se recomienda en todo paciente con disociación ventilación – perfusión y saturación arterial de oxígeno con valores inferiores a

95%. Sin embargo, es importante descartar la presencia de cortocircuitos sistémicos – pulmonares, debido a que aumenta la sobre circulación pulmonar con el riesgo de aumentar la disfunción cardíaca y pulmonar. Además, fluidoterapia, la cual debe de ser altamente monitorizada para evitar aumento de la precarga del ventrículo derecho y su posterior disfunción, así como una descarga masiva que provoca una disminución del gasto cardíaco.⁵⁹

La farmacoterapia en pacientes con hipertensión pulmonar garantiza optimizar el flujo sanguíneo pulmonar y disminuir la poscarga del ventrículo derecho. Se recomienda el uso de prostanoides intravenosos como epoprostenol, teprostínilo, terapia inhalada el óxido nítrico que actualmente es considerado el fármaco de elección y con resultados satisfactorios en los pacientes. Otro grupo farmacológico corresponde a los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 5 como sildenafil que promueve la vasodilatación pulmonar y la remodelación.⁶⁴ Terapia con medicamentos vasopresores como norepinefrina, vasopresina o terlipresina contribuyen a aumentar la perfusión miocárdica, contrarrestar el desplazamiento del tabique interventricular de derecha a izquierda, disminuyen la resistencia vascular pulmonar y promueven la perfusión tisular.^{59, 62}

El Levosimendán ha tenido auge en el tratamiento de esta patología, en un estudio en pacientes con hipertensión pulmonar de diversa etiología, catalogados como clase funcional III/IV según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) y que presentaban presión arterial pulmonar media de 30mmHg. El objetivo de este estudio era demostrar los efectos a las 24 horas y 2 meses posteriores a la administración de infusiones continuas de Levosimendán. Los resultados mostraron que el fármaco disminuyó notablemente la resistencia vascular pulmonar y presión arterial pulmonar media durante el curso del tratamiento. Resultados similares se obtuvieron en un ensayo con pacientes con hipertensión pulmonar idiopática asociado a insuficiencia cardíaca derecha. La intervención consistió en Infusión de 24 horas de Levosimendán, misma que redujo la resistencia vascular pulmonar, incrementó la tolerancia al ejercicio y disminuyó los valores de Nt-ProBNP. Los pacientes continuaron en seguimiento y 12 semanas posteriores a la terapéutica, el estado clínico, funcional y hemodinámico de los pacientes se encontraba conservado.³⁵

Como se citó anteriormente, pacientes con hipertensión pulmonar pueden desarrollar disfunción del ventrículo derecho, generalmente asociado a insuficiencia cardíaca izquierda, lo cual agrava el pronóstico del paciente. Se concluye nuevamente la eficacia de Levosimendán, como se demuestra en un estudio controlado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con clase funcional III-IV (NYHA) y fracción de

eyección del ventrículo izquierdo <35%. Se demostró que la infusión continua de 24 horas mejoró los parámetros ecocardiográficos con relación a la función diastólica del ventrículo derecho, disminución de la presión arterial pulmonar e impacto satisfactorio en la sintomatología.³⁵

Dado el efecto inotrópico y las propiedades vasodilatadoras pulmonares, Levosimendán puede ser eficaz en pacientes con Hipertensión Pulmonar asociada a Cardiopatías Congénitas. Se concluyó por medio de estudio en paciente sometido a switch arterial que desarrolló Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco postoperatorio e Hipertensión Pulmonar. Se administró dosis inicial de Levosimendán por fracaso al tratamiento inotrópico convencional y se observó mejoría en la función del ventrículo izquierdo y disminución de la presión arterial pulmonar.³⁵

De acuerdo con la evidencia citada, se considera que Levosimendán es favorable para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Pulmonar de diversas etiologías, debido a su capacidad para optimizar la función del ventrículo derecho, disminuir la presión arterial pulmonar y mejorar los síntomas clínicos.³⁵

3.2 Contraindicaciones

Debido a que uno de los efectos de Levosimendán es desencadenar vasodilatación, se recomienda no utilizarlo en dosis de infusión en pacientes que presenten niveles de presión arterial menores a los esperados de acuerdo con su edad. En caso de presentar hipotensión arterial deberá iniciarse con la dosis más baja y valorar su respuesta.

Si el paciente presenta hipovolemia, esta debe de corregirse antes de iniciar su administración.³⁶

3.3 Dosis y Vías de administración

La práctica actualmente aceptada es el inicio de infusión continua hasta 24 horas con dosis de 0.05 – 0.1ug/kg/min. Alternativamente la terapia puede iniciarse con una dosis de 0.2 µg/kg/min durante los primeros 60 minutos para alcanzar el efecto terapéutico deseado rápidamente.^{36, 65}

La infusión debe de controlarse y monitorizarse continuamente e individualizarse con la tolerabilidad y respuesta hemodinámica de cada paciente. El gasto cardíaco debe observarse para valorar la dosis según la respuesta clínica.³⁶

3.4 Efectos Secundarios

Se han descrito mínimos efectos adversos asociados al uso de Levosimendán, considerándose que su uso es tolerado adecuadamente por los pacientes en los diferentes cuadros clínicos. Sin embargo, dentro de los más comunes se menciona cefalea, arritmias, insomnio, hipocalcemia, anemia, trastornos gastrointestinales e hipotensión. Este último corresponde al de mayor reporte, presentándose en 11 – 30% de los casos.³⁶ En el estudio REVIVE, se informó una mayor incidencia de taquicardia ventricular con Levosimendán en comparación al grupo control. Se considera que esto puede asociarse a infusión continua, administración de otros fármacos por vía intravenosa y factores de riesgo que los pacientes presentaron durante el ensayo.³⁵

La hipopotasemia también ha sido tema de discusión y reportada, sin embargo, es un mecanismo subyacente que necesita de estudios aleatorios para confirmar su origen.³⁵

Se recomienda la monitorización hemodinámica continua para evitar los efectos adversos asociados a la vasodilatación.³⁶

Capítulo 4. ANÁLISIS

La insuficiencia cardíaca es considerada un síndrome clínico complejo, resultado de alteraciones estructurales o funcionales que impiden que el corazón tenga la capacidad de satisfacer las necesidades del organismo. En las etapas iniciales de su aparición se ponen en marcha diversos mecanismos compensadores para mantener dichas funciones, sin embargo, con el transcurso del tiempo se vuelven ineficaces y el cuadro clínico progresa.

En la población pediátrica los datos estadísticos son alarmantes. Se reporta una incidencia de 0.9 a 7.4 casos por cada 100 000 niños y una mortalidad del 7-26%, con múltiples ingresos a centros hospitalarios y unidad de cuidados intensivos. Así mismo se establece que el 6% de los pacientes en dichas unidades constituyen cuadros clínicos descompensados y 1 de cada 5 fallecen.¹⁰

Debido a la variedad en la presentación clínica y etiología de la insuficiencia cardíaca pediátrica, el manejo y estabilización de un paciente se convierte en un reto para los pediatras y médicos intensivistas a cargo. Deben de tomarse en cuenta la evolución clínica, sintomatología y tolerancia al tratamiento para obtener una respuesta adecuada.

Han sido desarrolladas diversas estrategias y medicamentos para el manejo óptimo del paciente con insuficiencia cardíaca. Vasodilatadores, beta-bloqueadores, inotrópicos son algunos de los medicamentos comúnmente utilizados por los expertos. Se describen mejorías en el perfil hemodinámico y clínico de los pacientes, sin embargo, su impacto es de carácter controversial por sus distintos efectos adversos. Es por lo tanto de gran interés aplicar nuevas técnicas para el tratamiento médico que permitan una rápida y eficiente mejoría clínica con mínimas complicaciones.

Con el objetivo de suplir las necesidades y alcanzar nuevos objetivos en el tratamiento de insuficiencia cardíaca surge una herramienta terapéutica novedosa, Levosimendán, fármaco sensibilizador de calcio. El cual desarrolla mecanismos que lo hacen sobresalir del resto de medicamentos dentro de los cuales se describe: aumento de la contractilidad del músculo cardíaco, sin incrementar los niveles de calcio intracelular ni el consumo de oxígeno, abre los canales sensibles a potasio en las células del músculo liso, provocando vasodilatación arterial y venosa, mejorando la circulación a nivel coronario con el objetivo de optimizar la perfusión de órganos diana, adicionalmente disminuye la precarga y poscarga. Debido a lo citado anteriormente se considera un fármaco cardioprotector y eficaz para reestablecer el equilibrio hemodinámico y disminuir la sintomatología de los pacientes.³⁹

En insuficiencia cardíaca aguda Levosimendán aumenta significativamente el gasto cardíaco y el volumen sistólico, al igual que disminuye la presión arterial media, presión arterial pulmonar y la resistencia periférica lo que mejora la función ventricular. Se concluyó por medio de un metaanálisis su efectividad como profilaxis preoperatoria, 54.9% a los que se le administró dosis de Levosimendán utilizó soporte inotrópico adicional, comparado con un 62.7% que no recibió la profilaxis, se observó menor incidencia de insuficiencia renal aguda, reportando 7.9% frente a 16% y una mortalidad de 3.7% comparado a 7.2%.⁴⁶ Adicional reduce significativamente la incidencia y el riesgo de desarrollar Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco.

Se demuestra su efectividad al evaluar los resultados positivos en datos de estudios comparativos, en donde Levosimendán refleja disminuir la estancia hospitalaria, ingreso a unidad de cuidados intensivos y menor necesidad de soporte inotrópico. Adicional mejora la supervivencia y disminuye la mortalidad.

En su administración se refleja seguridad y tolerabilidad por parte de los pacientes, con mínimos efectos adversos reportados. Por lo cual se considera como un fármaco seguro y eficaz dentro del espectro de inotrópicos para el manejo de insuficiencia cardíaca pediátrica.

CONCLUSIONES

La utilidad de Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica es un tratamiento novedoso que ha demostrado aumentar la contractilidad miocárdica sin aumentar los niveles de calcio intracelular ni el consumo de oxígeno. Adicional disminuye la precarga y poscarga y mejora la perfusión a órganos diana. Demostró disminuir la estancia hospitalaria y mortalidad con un aumento de la supervivencia.

El tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica se basa de acuerdo con el estado clínico de la enfermedad, utilizándose comúnmente diuréticos, inotrópicos, vasodilatadores y beta-bloqueadores. Actualmente, se establece que Levosimendán ha demostrado beneficios significativos en la evolución de esta patología.

Levosimendán es un fármaco sensibilizador de calcio con alta biodisponibilidad y unión a proteínas. Presenta metabolismo intestinal y hepático con eliminación renal y por heces. Se considera seguro y adecuadamente tolerado por los pacientes con mínimos efectos adversos.

Levosimendán es utilizado en insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, cirugía cardíaca, síndrome de bajo gasto cardíaco e hipertensión pulmonar. Está contraindicado en caso de presentar hipotensión, hipovolemia o hipersensibilidad al fármaco. Su administración corresponde a infusión continua hasta 24 horas con dosis de 0.05–0.1 µg/kg/min, alternativamente la terapia puede iniciarse con una dosis de 0.2 µg/kg/min durante los primeros 60 minutos para alcanzar el efecto terapéutico deseado rápidamente. Los efectos adversos más comunes son: cefalea, arritmias, insomnio, hipocalcemia, anemia, trastornos gastrointestinales e hipotensión.

RECOMENDACIONES

Promover el control, crecimiento y niño sano desde el primer nivel de atención de salud para la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de patologías cardíacas.

Actualizar constantemente los protocolos de tratamiento en insuficiencia cardíaca pediátrica por medio de revisiones periódicas basadas en metaanálisis y ensayos clínicos controlados para el máximo beneficio de los pacientes.

Fomentar el manejo multidisciplinario de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca para obtener resultados favorables en el curso natural de la enfermedad y recuperación.

Por sus amplios beneficios demostrados, se incentiva al personal de salud conocer e investigar sobre la importancia y utilidad de Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica con el objetivo de establecer una base teórica para su óptima utilización en el tratamiento adecuado y oportuno para los pacientes.

Revisiones sistémicas demuestran los beneficios utilidad de Levosimendán en el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica, sin embargo, algunos de ellos concluyen que deben de realizarse más estudios para documentar su eficacia.

Realizar nuevas investigaciones relacionadas a la utilidad de Levosimendán en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco, identificando sus beneficios en el periodo preoperatorio y posoperatorio.

Debido a que actualmente no se encuentran mayores estudios sobre los beneficios de Levosimendán en neonatología, se recomienda realizar investigaciones basadas en evidencia, para valorar su uso en este grupo etario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casalett Bustillo G. Falla cardíaca en pacientes pediátricos. Fisiopatología y manejo. Parte I. Rev Colomb Cardiol [en línea]. 2018 [citado 8 Jul 2022]; 25 (4): 286-294. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-pdf-S0120563318300688>
2. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in pediatric patients with congenital heart disease. Cir Res [en línea]. 2017 [citado 24 Jun 2022]; 120 (6): 978-994. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391045/pdf/nihms853132.pdf>
3. Burgoa Varga J, Cruz Arias R, Herrera Cusicanqui J, Patiño Aguilar L. Insuficiencia cardíaca en Pediatría. Rev Med La Paz [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2022]; 24 (1): 52-62. Disponible: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcm/lp/v24n1/v24n1_a09.pdf
4. Martínez Estrada M. Estudio dinámico de los mecanismos de regulación del ciclo cardíaco. [tesis Maestro en Matemáticas en línea]. México: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería; 2019 [citado 26 Jun 2022]. Disponible en: <http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/bitstream/handle/231104/2572/Estudio%20dinámico%20de%20los%20mecanismos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Bibhuti D. Current state of pediatric heart failure. Children (Basel) [en línea]. 2018 [citado 26 Jun 2022]; 5 (7): 1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069285/pdf/children-05-00088.pdf>
6. Lasa JJ, Gaies M, Bush L, Zhang W, Banerjee M, Alten J, et al. Epidemiology and outcomes of acute decompensated heart failure in children. Circ Heart Fail [en línea]. 2020 [citado 26 Jun 2022]; 13 (4): 1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169981/pdf/nihms-1566873.pdf>
7. Hu Y, Wei Z, Zhang C, Lu C, Zeng Z. The effect of levosimendan on right ventricular function in patients with heart dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep [en línea]. 2021 [citado 27 Jun 2022]; 11 (1): 1-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8677770/pdf/41598_2021_Article_3317.pdf
8. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA

- Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2022 [citado 28 Jun 2022]; 79 (17): 264 – 421. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
9. Adebisi E, Edigin E, Shaka H, Hunter J, Swaminathan S. Pediatric heart failure in patient mortality: a cross-sectional analysis. *Cureus* [en línea]. 2022 [citado 29 Jun 2022]; 14 (7): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9360623/pdf/cureus-0014-00000026721.pdf>
 10. Morales Demori R, Montañes E, Erkonen G, Chance M, Anders M, Denfield S. Epidemiology of pediatric heart failure in the USA-a 15 year multi-institutional study. *Pediatr Cardio* [en línea]. 2021 [citado 30 Jun 2022]; 42 (6): 1297-1307. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871685/>
 11. Nakano S, Miyamoto S, Price J, Rossano J, Cabrera A. Pediatric heart failure: an evolving public health concern. *J Pediatr* [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2022]; 218: 217 – 221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7662928/pdf/nihms-1643270.pdf>
 12. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* [en línea]. 2017 [citado 30 Jun 2022]; 58 (4): 303 – 312. Disponible en: <https://www.pediatr-neonatol.com/action/showPdf?pii=S1875-9572%2817%2930050-5>
 13. Price JF. Congestive heart failure in children. *Pediatr Rev* [en línea]. 2019 [citado 6 Jul 2022]; 40 (2): 60-70. Disponible en: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/02/Congestive-Heart-Failure-in-Children.pdf>
 14. Vodovar N, Logeart D. Similar BNP and mortality association in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2018 [citado 9 Jul 2022]; 71 (19): 2089-2091. Disponible en: <https://tinyurl.com/2ek9ckcn>
 15. Vasilescu C, Ojala T, Brilhante V, Ojanen S, Hinterding H, Palin E, et al. Genetic basis of severe childhood-onset cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2022]; 72 (19): 2324-2338. Disponible en: <https://tinyurl.com/2mu4Inse>
 16. Bernstein D. Insuficiencia cardiaca. En: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N

- editores. Nelson tratado de pediatría. 20 ed. Barcelona. Elsevier; 2016 p. 2388-93.
17. Loss KL, Shaddy RE, Kantor PF. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr* [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2022]; 9: 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8632454/pdf/fped-09-681224.pdf>
 18. García Canales A, Peña Juárez RA, Sandoval Franco, LM. Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría. *Arch Cardio Mex* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2022]; 88 (1): 39-50. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-vasopresores-e-inotropicos-uso-pediatria-S1405994017300149>
 19. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl F, Lyon A, Manstein D, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* [en línea]. 2019 [citado 13 Jul 2022]; 40 (44): 3626-3644. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963133/pdf/ehy600.pdf>
 20. Pérez Navero JL. Inotrópicos en postoperatorio de cardiopatías congénitas. *Rev Esp Pediatr* [en línea]. 2017 [citado 15 Jul 2022]; 73 (Supl 1): 44-53. Disponible en: <https://www.secip.com/images/uploads/2018/04/5-inotropicos-versus-vasoconstrictores-en-el-manejo-postoperatorio-cardiaco.pdf>
 21. Deliu A, Sanneerappa P, Franklin O, Letshwiti J. Sodium nitroprusside, a lifesaving treatment for neonatal hypertension: an irish experience. *BMJ Case Rep* [en línea]. 2018 [citado 17 Jul 2022]; 2018: 1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878390/pdf/bcr-2017-221856.pdf>
 22. Ahmed H, VanderPluym C. Medical management of pediatric heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* [en línea]. 2021 [citado 20 Jul 2022]; 11 (1): 323-335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7944205/pdf/cdt-11-01-323.pdf>
 23. Casalett Bustillo G. Falla cardíaca en pacientes pediátricos. Fisiopatología y tratamiento. Parte II. *Rev Colomb Cardiol* [en línea]. 2018 [citado 25 Jul 2022]; 25 (5): 344-352. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v25n5/0120-5633-rcca-25-05-00344.pdf>
 24. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhould S, Bdaiwi Y. Beta-blockers for congestive heart failure in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2020 [citado 26 Jul 2022]; 7 (CD007037): 1-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389334/pdf/CD007037.pdf>

25. Goyer I, Brossier D, Toledano B. Hemodynamic support of a 15-year-old waiting for a heart transplant: is there a role for levosimendan in pediatric heart failure? Arch Pediatr [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2022]; 25 (2): 132-135. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X17305031>
26. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney P. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. J Am Coll Cardiol [en línea]. 2017 [citado 29 Jul 2022]; 70 (10): 1262-1272. Disponible en: <https://tinyurl.com/2qgv4ofq>
27. Mann D, Greene S, Givertz M, Vader J, Starling R, Ambrosy A, et al. Sacubritil/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction. JACC Heart Fail [en línea]. 2020 [citado 01 Ago 2022]; 8 (10): 789-799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286640/pdf/main.pdf>
28. Shin Y, Park Y, Park H. Pediatric ventricular assist device. Korean Circ J [en línea]. 2019 [citado 03 Ago 2022]; 49 (8): 678-690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675693/pdf/kcj-49-678.pdf>
29. Bhaskar P, Davila S, Hoskote A, Thiagarajan R. Use of ECMO for cardiogenic shock in pediatric population. J Clin Med [en línea]. 2021 [citado 03 Ago 2022]; 10 (8): 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068254/pdf/jcm-10-01573.pdf>
30. Roeleveld P P. What is new in pediatric ECMO? 2016, a year in review. Eur J Heart Fail [en línea]. 2017 [citado 03 Ago 2022]; 19 (Suppl. 2): 92-96. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.851>
31. Monreal V, Zuleta Y, Reyes E, Palominos E. ECMO pediátrico: Una puesta al día. Neumol Pediatr [en línea]. 2019 [citado 10 septiembre 2022]; 14 (1): 34-40. <https://www.neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/82/81>
32. Tsangaris A, Alexy T, Kalra R, Kosmopoulos M, Elliot A, Bartos JA, et al. Overview of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) support for the management of cardiogenic shock. Front Cardiovasc Med [en línea]. 2021 [citado 04 Ago 2022]; 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292640/pdf/fcvm-08-686558.pdf>

33. Conti N, Gatti M, Raschi E, Diemberger I, Potena L. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap. *Drug Des Devel Ther* [en línea]. 2021 [citado 05 Ago 2022]; 15: 3391-3409. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8350150/pdf/dddt-15-3391.pdf>
34. Gómez Luque JM. Efecto de la infusión preoperatoria de levosimendan sobre biomarcadores de lesión miocárdica y hemodinámica en cirugía cardiaca pediátrica: ensayo clínico aleatorizado doble ciego. [tesis Doctorado en línea]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina; 2022 [citado 05 Ago 2022]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/75445/75360%281%29.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
35. Sahlholdt M, Andersen A, Nielsen Kudsk E. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Cir* [en línea]. 2018 [citado 06 Ago 2022]; 8 (3): 1-7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058424/pdf/10.1177_2045894018790905.pdf
36. Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Fruhwald S, Girardis M, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [en línea]. 2021 [citado 06 Ago 2022]; 19 (4): 325-335. Disponible: <https://biblio.ugent.be/publication/8708052/file/8708053.pdf>
37. Milwisky A, Frydman S, Laufer-Perl M, Sadeh B, Sapir O, Granot Y, et al. Intermittent inotropic therapy with levosimendan vs. milrinone in advanced heart failure patients. *ESC Heart Fail* [en línea]. 2022 [citado 07 Ago 2022]; 9 (2): 1487-1491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8934941/pdf/EHF2-9-1487.pdf>
38. Colley B, Levy B, Fellahi JL, Longrois D, Amour J, Ouattara A, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper. *Crit Care* [en línea]. 2019 [citado 08 Ago 2022]; 23 (1): 1-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883606/pdf/13054_2019_Article_2674.pdf
39. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 Years of SIMDAX in clinical use. *J Cardiovasc Pharmacol* [en línea]. 2020 [citado 08 Ago 2022]; 76 (1). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340234/pdf/jcvp-76-04.pdf>

40. Navarro Arce I. Efecto de levosimendan sobre la función cardiaca y renal en el postoperatorio de cirugía cardiaca en pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco. [tesis Doctorado en línea]. Málaga: Universidad de Málaga, Facultad de Medicina; 2017 [citado 09 Ago 2022]. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/16441/TD_NAVARRO_ARCE_Isabel.pdf?sequence=1&isAllowed=y
41. Yeung T, Dagan M, Lankaputhra M, Cieslik L, Warner V, Leet A, et al. Levosimendan and continuous outpatient support with inotropes in patients with advanced heart failure: a single-centre descriptive study. *J Cardiovasc Pharmacol* [en línea]. 2022 [citado 10 Ago 2022]; 79 (4): 583 – 592. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983918/>
42. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Redant S, Kaefer K, Gallerani A, De Bels D. How levosimendan can improve renal function?. *Crit Care* [en línea]. 2019 [citado 10 Ago 2022]; 23 (1): 1-2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819467/pdf/13054_2019_Article_2642.pdf
43. Guerrero Oriach JL, Malo Manso A, Ramírez Aliaga M, Florez Vela AI, Galán Ortega M, Moreno Cortes I, et al. Renal and neurologic benefit of levosimendan vs dobutamine in patients with low cardiac output syndrome after cardiac surgery: clinical trial FIM-BGC-2014-01. *Front Pharmacol* [en línea]. 2020 [citado 11 Ago 2022]; 11: 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7479222/pdf/fphar-11-01331.pdf>
44. Masarone D, Kittleson M, Martucci ML, Valente F, Gravito R, Verrengia M, et al. Levosimendan as a “bridge to optimization” in patients with advanced heart failure with reduced ejection-a single-center study. *J Clin Med* [en línea]. 2022 [citado 11 Ago 2022]; 11 (14): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9317236/pdf/jcm-11-04227.pdf>
45. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* [en línea]. 2020 [citado 11 Ago 2022]; 8 (11): 879-891. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167900/pdf/nihms-1703351.pdf>
46. Girardis M, Bettex D, Bojan M, Demponeras C, Fruhwald S, Gál J, et al. Levosimendan in

- intensive care and emergency medicine: literature update and expert recommendations for optimal efficacy and safety. *J Anesth Analg Crit Care* [en línea]. 2022 [citado 12 Ago 2022]; 2 (4): 1-22. Disponible en: <https://janesthanalgcritcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s44158-021-00030-7>
47. Mehta RH, Leimberger JD, Van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* [en línea]. 2017 [citado 12 Ago 2022]; 376 (21): 2032 – 2042. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1616218?articleTools=true>
48. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med* [en línea]. 2017 [citado 13 Ago 2022]; 376 (21): 2021-2031. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1616325?articleTools=true>
49. Cavigelli Brunner A, Hug MI, Dave H, Baenziger O, Buerki C, Bettex D, et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: a double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. *Pediatr Crit Care Med* [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2022]; 19 (7): 619-625. Disponible en: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/151479/1/00130478-900000000-98471.pdf>
50. Rodríguez Rodríguez LM, López Escobar ME, López Rivera ME, Cepeda Arauz DA. Causas del síndrome de bajo gasto cardiaco en pediatría. *RECIMUNDO* [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2022]; 4 (4): 250-250. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/905/1445>
51. Gutierrez Riveroll KI, Mejía Picazo HJ, Dosta Herrera JJ. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de Tetralogía de Fallot. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [en línea]. 2022 [citado 15 Ago 2022]; 60 (3): 301-314. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/4430/4391
52. Silvetti S, Belletti A, Bianzina S, Momeni M. Effect of levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vas Anesth* [en línea]. 2021 [citado 15 Ago

- 2022]; 1 – 8. Disponible en:
https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal%3A252258/datastream/PDF_01/view
53. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, Santonocito C, Pastore F, Lorini FL, et al. levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [en línea]. 2017 [citado 16 Ago 2022]; 21 (1): 1-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648477/pdf/13054_2017_Article_1849.pdf
54. Samir Cubas W, Carrion Arcela JP, Rosario Portilla LG, Murillo Pérez L, Soplopuco Palacios C, Quiroz Sánchez F. Levosimendán y el síndrome de bajo gasto cardiaco poscardiotomía: ¿evidencia indiscutible o mera coincidencia estadística? *Arch Peru Cardio Cir Cardiovasc* [en línea]. 2021 [citado 16 Ago 2022]; 2 (1): 74-76. Disponible en: <https://apcyccv.org.pe/index.php/apccc/article/view/115/129>
55. Wang H, Luo Q, Li Y, Zhang L, Wu X, Yan F. Effect of prophylactic levosimendan on all-cause mortality in pediatric patients undergoing cardiac surgery-an updated systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* [en línea]. 2020 [citado 16 Ago 2022]; 8: 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456871/pdf/fped-08-00456.pdf>
56. Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2017 [citado 16 Ago 2022]; 3 (CD011312): 1-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464336/pdf/CD011312.pdf>
57. Thorlacius EM, Vistnes M, Ojala T, Keski-Nisula J, Molin M, Romlin BS, et al. Levosimendan versus milrinone and release of myocardial biomarkers after pediatric cardiac surgery: post hoc analysis of clinical trial data. *Pediatr Crit Care Med* [en línea]. 2021 [citado 17 Ago 2022]; 22 (7): 402-409. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739957/>
58. Hansman G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2017 [citado 18 Ago 2022]; 69 (20): 2551-2569. Disponible:

<https://tinyurl.com/2ph9p4zc>

59. Cazalas ME. Hipertensión pulmonar en niños y adolescentes. Un desafío. *Neumol Pediatr* [en línea]. 2019 [citado 20 Ago 2022]; 14 (3): 145-153. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/103/103>
60. Devashi M, Konduri GG. Pediatric pulmonary hypertension: definitions, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Compr Physiol* [en línea]. 2022 [citado 21 Ago 2022]; 11 (3): 2135-2190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289457/pdf/nihms-1721210.pdf>
61. Noordegraaf AV, Berend E, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2017 [citado 23 Ago 2022]; 69 (2): 236-243. Disponible en: <https://tinyurl.com/2luqt8gc>
62. Benavides Luna HM. Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Colomb Cardiol* [en línea]. 2017 [citado 25 Ago 2022]; 24: 11-15. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-pdf-S0120563317301183>
63. Hasmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Aplitz C, Austin E, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* [en línea]. 2019 [citado 26 Ago 2022]; 38 (9): 879-901. Disponible en: <https://tinyurl.com/2guodhkm>
64. da Cruz E, Ivy D. Acute pulmonary hypertension. En: Munoz R, Morell V, da Cruz E, Vetterly C, da Silva J, editors. *Critical of children with heart disease*. 2 ed. Suiza: Springer: 2020: p. 455-464.
65. Morán Alvarado AG, López Paz CA. Uso y consideraciones de aminas en pediatría. *Rev mex anesthesiol* [en línea] 2018. [citado 27 Ago 2022]; 41 (Supl. 1): 179-180. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cmas181bg.pdf>
66. Shaddy R, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic literature review on the incidence and prevalence of heart failure in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* [en línea]. 2018 [citado 29 Ago 2022]; 39 (3): 415-436.

- Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829104/pdf/246_2017_Article_1787.pdf
67. Ezekowitz J, O'connor C, Troughton R, Alemayehu W, Westerhput C, Voors A, et al. N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and clinical outcomes. *JACC Heart Fail* [en línea]. 2020 [citado 30 Ago 2022]; 8 (11): 931-939. Disponible en: https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/149051381/N_Terminal_Pro_B_Type_Natriuretic_Peptide_and_Clinical_Outcomes_Vericiguat_Heart_Failure_With_Reduced_Ejection_Fraction_Study.pdf
68. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2017 [citado 01 Sept 2022]; 70 (6): 776-803. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
69. Lapere M, Rega F, Rex F. Levosimendan in paediatric cardiac anaesthesiology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthsiol* [en línea]. 2022 [citado 03 Sept 2022]; 39 (8): 1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792892/>
70. Burkhoff D, Rich S, Pollesello P, Papp Z. Levosimendan – induced venodilatation is mediated by opening of potassium channels. *ESC Heart Fail* [en línea]. 2021 [citado 04 septiembre 2022]; 8 (6): 4454-4464. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8712848/pdf/EHF2-8-4454.pdf>
71. Ricauter Intriago MI, Hernández Castro AM, Barahona Moreta CI, Cevallos Hernández LK. Insuficiencia cardiaca neonatal. Diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO* [en línea]. 2022 [citado 06 septiembre 2022]; 6 (2): 592-601. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1611/2061>
72. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail* [en línea]. 2019 [citado 07 septiembre 2022]; 6 (6): 1105-1127. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6989277/pdf/EHF2-6-1105.pdf>
73. Glinka L, Mayzner-Zawadzaka E, Onichimowski D, Jalali R, Glinka M. Levosimendan in the modern treatment of patients with acute heart failure of various aetiologies *Arch Med Sci* [en línea]. 2019 [citado 08 septiembre 2022]; 17 (2): 296-303. Disponible en: <https://www.archivesofmedicalscience.com/pdf-80898->

62242?filename=Levosimendan%20in%20the.pdf

74. Comín Colet J, Manito N, Segovia Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* [en línea]. 2018 [citado 10 septiembre 2022]; 20 (7): 1128-1136. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1145>

75. Jothinath K, Balakrishnan S, Raju V, Menon S, Osborn J. Clinical efficacy of Levosimendan vs Milrinone in preventing low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* [en línea]. 2021 [citado 11 Septiembre 2022]; 24 (2): 217-223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253017/pdf/ACA-24-217.pdf>

ANEXOS

Anexo 1

Tabla No. 1 Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio

Fuente: elaboración propia.

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Ensayo clínico	“Pediatric hear failure” “Decompensated heart failure”	372
Metaanálisis	“Pediatric heart failure and Levosimendan” “Paediatric heart failure AND levosimendan	172
Revisión sistemática	“Levosimendan” “Low cardiac output syndrome pediatric”	253
Literatura gris	“Pediatric heart surgery and levosimendan”	4

Anexo 2

Tabla No. 2 Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos.
 “Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Pediátrica”

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos Relacionados	Operadores Lógicos
“insuficiencia cardíaca”; “falla cardíaca”; “insuficiencia cardíaca en pediatría”; “falla cardíaca en pediatría”; “levosimendán”; “síndrome de bajo gasto cardíaco” “cirugía cardíaca pediatría”. “insuficiencia cardíaca aguda descompensada”	“heart failure”; “pediatrics heart failure”; “levosimendan”; “low cardiac output syndrome” “pediatric heart surgery” “acute decompensated heart failure”	Insuficiencia Cardíaca, Falla Cardíaca Pediatría, Levosimendán Cirugía Cardíaca Pediátrica	“diagnóstico falla cardíaca “tratamiento falla cardíaca” “levosimendán en falla cardíaca” “levosimendán y síndrome de bajo gasto cardíaco” “levosimendán post cirugía cardíaca”	AND: “heart failure AND pediatrics” “Paediatric heart failure AND levosimendan” “heart failure and diagnosis” “heart failure AND treatment” “heart failure AND levosimendan” “low cardiac output syndrome AND pediatrics” “low cardiac output syndrome AND levosimendan” “levosimendan AND post cardiac surgery”

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3

Tabla No. 3 Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término de búsqueda	Número de estudios
Todos los artículos utilizados	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	75
Revisiones sistémicas	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	42
Ensayo controlado aleatorizado	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	6
Metaanálisis	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	5
Ensayos clínicos	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	5
Tesis	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	3
Estudios multicéntricos	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	3
Guías clínicas prácticas	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	3

Reporte de casos	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	2
Análisis transversal	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	1
Comentario editorial	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	1
Estudio descriptivo	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	1
Artículo de opinión	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	1
Literatura Gris	[DeCs]: Levosimendán en insuficiencia cardíaca pediátrica [MeSH]: Levosimendan AND peidatric heart failure	2

Fuente: Elaboración propia.

CARTA DE REVISIÓN DE ASPECTOS GRAMATICALES

*Honorable Junta Directiva
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala*

Respetables señores:

Por este medio me permito informar que la monografía:

**“UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA
CARDÍACA PEDIÁTRICA”**

*De la estudiante **Sofía Del Cid Rubio**, ha sido revisada en la parte de gramática,
ortografía y redacción, para poder continuar con su trámite correspondiente.*

*Se extiende la presente en Guatemala, a veintidós días del mes de septiembre de dos
mil veintidós.*

Atentamente,


Emerita Quevedo de Liere
Revisora


DPI 2505012360612
Cel 5967 2640
emeritaquevedo18@gmail.com

REPORTE ANTIPLAGIO



Informe del Detector de Plagio Viper

Monografía 24:09:22.docx **escaneado Sep 25, 2022**

Porcentaje Total

7%

0.7%

Levosimendan in intensive care and emergen...

<https://janesthanalgcritcare.biomedcentral.com/article>

0.6%

“CONOCIMIENTOS SOBRE LOS CUIDADO...

<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/201>

0.5%

Efecto organoprotector cardiaco y renal de los...

<https://core.ac.uk/download/481468211.pdf>

0.3%

Clinical efficacy of levosimendan vs milrinone ...

<https://www.annals.in/article.asp?issn=0971-9784;ye>

0.3%

(PDF) Current State of Pediatric Heart Failure...

https://www.academia.edu/es/37818035/Current_St

-  Fisiopatología de la hipertensión arterial pulm...
<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombian>

-  2019 updated consensus statement on the di...
<https://portal.research.lu.se/sv/publications/2019-upd>

-  Falla cardíaca en pacientes pediátricos. Fisio...
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombian>

-  Levosimendan Versus Milrinone and Release ...
<https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/levo>

-  Insuficiencia Cardíaca En Pediatría [PDF|TXT]
<https://pdfcookie.com/documents/insuficiencia-cardi>

-  N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide an...
<https://research.rug.nl/nl/publications/n-terminal-pro>

-  Efficacy and Safety of Remimazolam in Endo...
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.20>

-  Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years ...
<https://www.cfrjournal.com/articles/levosimendan-ef>

0.2%	Effect of Levosimendan Treatment in Pediatri... https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/effe
0.2%	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Mana... https://www.scholars.northwestern.edu/en/publicatio
0.2%	Intermittent inotropic therapy with levosimend... https://cris.tau.ac.il/en/publications/intermittent-inotro
0.1%	Causas del síndrome de bajo gasto cardiaco ... https://reciamuc.com/~recimund/index.php/es/article
0.1%	Effect of Preoperative Infusion of Levosimend... https://core.ac.uk/download/395154901.pdf
0.1%	A Standardized and Comprehensive Approac... https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/a-stand
0.1%	Septic shock resuscitation in the first hour https://core.ac.uk/download/110292782.pdf
0.1%	Levosimendan use in patients with acute hear... https://annalsofintensivecare.springeropen.com/artic

0.1%

Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Car...

<https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/genetic-basis-of-severe-childhood-onset-cardiomyopathy>

0.1%

Que es la precarga en el gasto cardiaco? – R...

<https://respuestasrapidas.com.mx/que-es-la-precarga-en-el-gasto-cardiaco/>

0.1%

Overview of Venous-Arterial Extracorporeal Me...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307500/>

0.1%

Use of ECMO for Cardiogenic Shock in Pediat...

https://res.mdpi.com/d_attachment/jcm/jcm-10-0157

0.1%

Levosimendan in the light of the results of the ...

<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-1867-4>

0.1%

Prevention of Low Cardiac Output Syndrome ...

https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2018/07000/Prevention_of_Low_Cardiac_Output_Syndrome_in_Patients_With_Severe_Acute_Respiratory_Syndrome.aspx

0.1%

Levosimendan in the modern treatment of pati...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747264/>

0.1%

Treatments targeting inotropy — University of ...

<https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/treatments-targeting-inotropy>

- 0.1% Levosimendan in Acute and Advanced Heart ...
<https://core.ac.uk/download/186444570.pdf>

- 0.1% Levosimendan for patients with severely redu...
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648>

- 0.1% Pediatric Heart Failure: A Practi... preview & r...
<https://www.mendeley.com/catalogue/45b6a481-589>

- 0.1% Neonatal heart failure. Diagnosis and treatme...
<https://salowi.com/~recimund/index.php/es/article/dc>

- 0.1% Pesquisa | SciELO
<https://search.scielo.org/?lang=pt&q=au:Varga.%20>

- 0.1% Levosimendan in paediatric cardiac anaesthe...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792892/>

- 0.1% Inhibidor de la enzima convertidora de angiot...
https://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidor_de_la_enzima

- 0.1% Wytuczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i l...
<https://core.ac.uk/download/524870091.pdf>

0.1%

[Levosimendan for preventing low output synd...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35763357/>

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 23/09/2022	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)	
Título del trabajo de graduación: Utilidad de Levosimendán en el tratamiento de insuficiencia cardíaca pediátrica		
Autor -DPI: 3002076890101	Autor -Registro E.: 201600003	Autor : Sofia Del Cid Rubio
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez		
Asesor: Silvia Consuelo Higueros Durini		

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=41f61&id=1137&od=1c8c8>

REGISTRO Y CONTROL DE REVISIONES DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 0149_22MBKCM

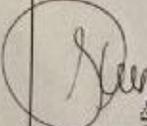
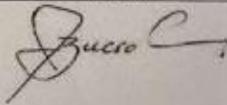
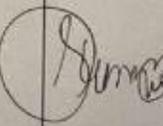
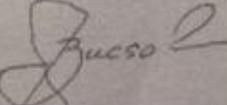
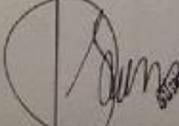
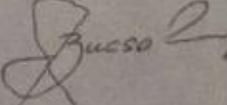
Modalidad: Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: **Utilidad de Levosimendán en el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca Pediátrica**

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: **Dra. Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez**

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación de documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

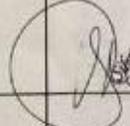
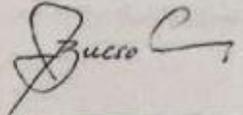
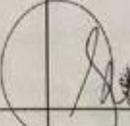
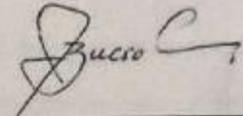
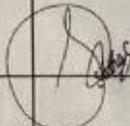
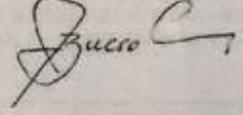
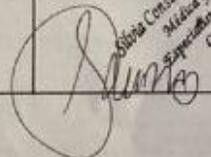
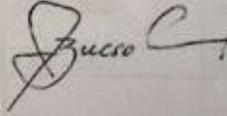
	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dra. Silvia Consuelo Higueros Durini	5210 - 0505	dra.s.higueros@hotmail.com
Revisor	Dr. Jaime Alberto Bueso Lara	5205 - 5218	jbueso1792@medicina.usac.edu.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
28/06/2022	 <i>Silvia Consuelo Higueros Durini Médica y Cirujana Especialista en Pediatría C.R. 13.688</i>		<i>Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943</i>
11/07/2022	 <i>Silvia Consuelo Higueros Durini Médica y Cirujana Especialista en Pediatría C.R. 13.688</i>		<i>Jaime Alberto Bueso Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943</i>
27/07/2022	 <i>Silvia Consuelo Higueros Durini Médica y Cirujana Especialista en Pediatría C.R. 13.688</i>		<i>Jaime Alberto Bueso Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943</i>



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



12/09/2022	 Símbolo Concedido Plagueros Dúrcal Médica y Cirujano Especialista en Pediatría Col. 12.688		Dr. Jaime Alberto Escos Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943
21/09/2022	 Símbolo Concedido Plagueros Dúrcal Médica y Cirujano Especialista en Pediatría Col. 12.688		Dr. Jaime Alberto Escos Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943
22/09/2022	 Símbolo Concedido Plagueros Dúrcal Médica y Cirujano Especialista en Pediatría Col. 12.688		Dr. Jaime Alberto Escos Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943
25/09/2022	 Símbolo Concedido Médica y Cirujano Especialista en Traumatología Col. 12.688		Dr. Jaime Alberto Escos Lara Médico y Cirujano Colegiado 2943

CARTAS DE COMPROMISO

CARTA DE COMPROMISO DEL ESTUDIANTE

Guatemala, 25 de mayo de 2022

YO: Sofia Del Cid Rubio 201600003
Nombres y Apellidos completos Carné

CUI: 3002 07689 0101

EN CALIDAD DE ESTUDIANTE EN TRABAJO DE GRADUACION, ME COMPROMETO A:

1. Cumplir con los lineamientos generales de la Coordinación de trabajos de graduación.
2. Diseñar y ejecutar mi trabajo de graduación velando por el fiel cumplimiento y respeto a los principios vigentes y universales sobre ética de investigación.
3. Realizar mi trabajo de graduación siguiendo los principios metodológicos de investigación y presentar mis resultados con estricto apego a la verdad.
4. Trabajar armónica y coordinadamente con mis compañeros y compañeras de grupo, cumpliendo con las responsabilidades inherentes a la realización del trabajo de graduación.
5. Informar a mi asesor y revisor de las observaciones realizadas por COTRAG al trabajo de graduación en cada una de las revisiones.
6. Solicitar el acompañamiento del asesor y del revisor del trabajo de graduación para resolver las sugerencias realizadas por el profesor de COTRAG para la mejora del trabajo de graduación.
7. Respetar las orientaciones de mi asesor y revisor.
8. Buscar ayuda de un profesional para la revisión de la redacción de mi trabajo de graduación, cuando el profesor de COTRAG, lo considere necesario.

Atentamente,



Firma del estudiante

CARTA COMPROMISO ASESOR(A)

Guatemala, 25 de mayo del 20 22

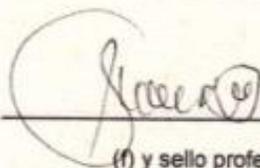
Yo: Silvia Consuelo Higueros Durini

Nombres y apellidos completos

En mi calidad de asesor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes en el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Como experto en el tema ofrecer asesoramiento al estudiante o grupo de estudiantes en todas las etapas del proceso de elaboración del trabajo de graduación.
5. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación.
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.

Atentamente,



Silvia Consuelo Higueros Durini
Médica y Cirujana
Especialista en Pediatría
C.C. 12,248

(f) y sello profesional
ASESOR(A)

CARTA COMPROMISO REVISOR(A)

Guatemala, 25 de mayo del 202 2

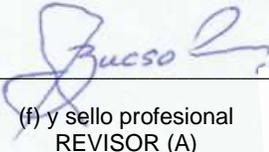
Yo: Jaime Alberto Bueso Lara

Nombres y apellidos completos

En mi calidad de revisor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
5. Apoyar al estudiante en los aspectos metodológicos, procesamiento de datos (cualitativos y cuantitativos) y análisis e interpretación de resultados.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.

Atentamente,



(f) y sello profesional
REVISOR (A)

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

No. de Registro de Personal USAC: 11 048