



Universidad Autónoma de Querétaro
 Facultad de Medicina
 Especialidad en Pediatría Médica

EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A MIOCARDIOPATIA DILATADA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER DE QUERETARO

Opción de titulación
Tesis o Publicación de artículos

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de Especialidad en PEDIATRIA MEDICA

Presenta:

Oscar Amilcar Rubio Olvera

Dirigido por:

Med. Esp. Nashielli Guadalupe Garcia Gutierrez

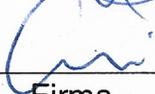
Med. Esp. Nashielli Guadalupe Garcia Gutierrez
 Presidente


 Firma

Dr. Nicolás Camacho Calderón
 Secretario


 Firma

MNH. Ariadna Patricia Avila Najera
 Vocal

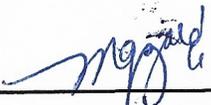

 Firma

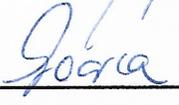
Med. Esp. Victor Manuel Lopez Morales
 Suplente


 Firma

Med. Esp. Jose Luis Rivera Coronel
 Suplente


 Firma


 Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea
 Director de la Facultad


 Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
 Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
 Querétaro, Qro.
 Fecha (Febrero, 2019)

RESUMEN

Se define a la insuficiencia cardiaca como un complejo síndrome clínico que resulta por cualquier anomalía estructural o funcional que impide la habilidad del ventrículo para llenarse de sangre o expulsarla. Es causada, aunque no siempre, por la falla en la contractilidad del miocardio. Una de las principales causas adquiridas de esta patología es la miocardiopatía dilatada, cuyo tratamiento definitivo, es el trasplante cardiaco. El tratamiento medico se considera paliativo, y va encaminado a reducir la mortalidad y descompensaciones, entre los mas fármacos mas estudiados actualmente se encuentra el levosimendan.

En el presente estudio se analizó el caso de 7 pacientes quienes recibieron al menos 1 dosis de levosimendan (a 0.1mcgkgghora durante 24 horas) y se realizo seguimiento por ecocardiografia de la evolución de la anatomía miocardica, así como de la función cardiaca y las complicaciones del tratamiento y la enfermedad. En el 100% de los casos la ultima fracción de eyección reportada por ecocardiografia mostró incremento, siendo en el 85% de los casos una FEVI dentro de parámetros normales posterior a la ultima aplicación de levosimendan reportada. El rango de FEVI inicial de los pacientes varia entre 26%-36%. El rango de FEVI final varia entre 41% a 74%. En la mayoría de los casos los internamientos por descompensacion fueron nulos, y ninguno de los pacientes falleció durante el periodo de estudio. Se sugiere continuar estudiando el uso del farmaco, asi como establecer pautas estrictas de numero y frecuencia de las dosis.

(Palabras clave: levosimendan , FEVI, miocardiopatía dilatada)

SUMMARY

Congestive heart failure is defined as a complex syndrome that results from any structural or physiologic anomaly that diminishes the ability of the ventricles to fill or expel blood. Commonly caused by the impaired contraction of the myocardium. One of the main causes of this pathology is dilated cardiomyopathy. The definitive treatment of this disease is heart transplantation.

During the waiting list period, multiple pharmacological therapies are used to palliate symptoms, one of the newest ones being levosimendan.

In this study, we analyzed the cases of 7 patients who received at least one dose of levosimendan (0.1 mcg/kg/hour during a 24 hour period), and follow up was carried by echocardiographic, measurements of myocardial anatomic characteristics and heart function, as well as complications associated with the treatment and the disease. 100% of the patients increased the LVEF, as 85% of these patients reported normal measurements of left ventricle ejection fraction. Initial LVEF fluctuated between 26-36%, while final measurements reported 41%- 74%. In most cases hospitalization was not associated with cardiac decompensation, and no patient was reported as demised. We suggest further study of the benefits of its use, as well as establish clear guidelines of how often should it be administered, and how many infusions should a patient receive.

(Key words: levosimendan, LVEF, dilated cardiomyopathy)

A mis padres, hermanos y amigos, por el apoyo brindado durante todo el periodo de estudio que me ha llevado al día de hoy, titularme como medico, especialista.
A mis maestros por siempre buscar que la excelencia sea el pilar mas importante de mi formacion.

AGRADECIMIENTOS

Se brinda un agradecimiento especial al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico para la realización de la especialidad y el presente trabajo de investigación.

Se agradece al persona administrativo tanto de la Secretaria de Salud del Estado de Queretaro, como de la Universidad Autónoma de Queretaro, por el apoyo brindado con recursos materiales y no materiales para la realización del presente trabajo.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 REVISION DE LA LITERATURA	3
Acerca de la insuficiencia cardiaca.....	3
Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.....	5
Sintomatología y manifestaciones clínicas.....	7
Miocardiopatía dilatada.....	9
Actualidades del tratamiento.....	10
Nuevos fármacos: Levosimendan.....	11
2.2 OBJETIVO GENERAL:	15
2.3 OBJETIVO PARTICULAR:.....	15
3. METODOLOGIA.....	15
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO,LUGAR Y SUJETOS DEL ESTUDIO..¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.	
3.2 MEDICIONES Y ANÁLISIS.....	16
3.3ANALISIS ESTADISTICOS.....	18
3.4. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
5. REFERENCIAS.....	32
6. APÉNDICE	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación modificada de Ross para la insuficiencia cardiaca.	7
Tabla	2	Características de la población..... ¡Error! Marcador no definido.
Tabla 3	Comparativo de diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, con FEVI final.	26

1. INTRODUCCIÓN

Desde inicio del siglo 19, con la invención del estetoscopio por Laenec, la cardiología es una de las disciplinas que mas ha evolucionado con el paso de los años, sin embargo en su mayoría el estudio de la misma se enfoca en el manejo y rehabilitación del adulto, persona laboralmente activa, que es capaz de perpetuar el ciclo de generación de productividad y riqueza, dejando de lado en muchas ocasiones el estudio de la patología cardiaca y su tratamiento en niños. El estudio de la patología congénita, se limitaba a la descripción anatómica, postmortem de óbitos, o recién nacidos fallecidos dentro de los primeros días de vida. A inicios del siglo 20, el estudio se limitaba a manejo y consecuencias de patologías adquiridas, especialmente de fiebre reumática, enfocándose en el manejo de los achaques secundarios de la enfermedad. No fue si no hasta finales de los años 30, del siglo pasado, cuando Helen Taussig y otros médicos renombrados, sentaron las bases del estudio formal de la patología cardiaca en niños enfocándose sobre todo a la corrección de anomalías congénitas, con el posterior desarrollo de técnicas de imagen utilizando cateterismo y rayos X, y en los años 70 el uso de ecografías bidimensionales del corazón (Noonan,2004). Para los años 90, prácticamente se habían desarrollado procedimientos diagnósticos, y curativos para un numero importante de patologías cardiacas, asimismo el advenimiento de tratamientos farmacológicos, como los B bloqueadores , inicialmente de uso exclusivo en niños para la prevención de las crisis de hipoxia relacionadas con la tetralogía de Fallot, mejoraron el pronostico funcional y vital de muchos pacientes pediatricos que 50 años antes, hubiesen estado condenados a vidas muy cortas, que en su mayoría hubieran transcurrido en salas de hospitalización o unidades de cuidados intensivos pediatricos. Previo a la década de los 80 lo que se denomina la “Epoca sin fármacos” por algunos autores, el manejo de enfermedades como la insuficiencia cardiaca se limitaba a reposo, cambios en el estilo de vida y restricción hídrica. En la década siguiente, el uso de los fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, espironolactona y los propios betabloqueadores, mostraron

capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad, haciéndose piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. (Noonan 2004).

El primer trasplante cardiaco reportado como exitoso, se realizo en 1984, en un paciente de nombre James Lovette, quien había nacido con un ventrículo único, y quien recibió el órgano donado, a la edad de 4 años, llegando incluso a inscribirse a la escuela de medicina, donde desafortunadamente murió 1 semana después de iniciar sus estudios. Lovette, fue el primer paciente de larga sobrevivida después del trasplante, sin embargo el tratamiento que le ayudo a llegar vivo a la universidad, no llego sin múltiples internamientos y comorbilidades , inclusive llegando a padecer linfoma de Hodgkin, secundario al tratamiento inmunosupresor y a necesitar de un según trasplante cardiaco. (Noonan, 2004)

Al día de hoy el estudio de la cardiología como rama de la medicina, se ha enfocado a las patologías propias del adulto.

En México las enfermedades cardiovasculares adquiridas se encuentran dentro de las veinte principales causas de morbilidad y representan la novena causa de mortalidad en niños, lo que hace aun mas relevante el presente estudio.

El siguiente trabajo de investigación,se realizo con el objetivo de difundir el conocimiento global acerca de la insuficiencia cardiaca, su diagnostico, el tratamiento estandarizado actual, y sobre todo con la premisa, de que por el momento, el único tratamiento definitivo para la insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a miocardiopatía dilatada, es el trasplante cardiaco.

El tratamiento medico es la piedra angular en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, sin embargo, incluso el apego mas estricto al mismo no exenta a los afectados de presentar eventos de descompensacion y numerosas hospitalizaciones durante la enfermedad. Es por eso que se ha iniciado la búsqueda de nuevos tratamiento adyuvantes, que con pocos efectos adversos asociados, mejoren la sobrevivida y la calidad de la misma, en el periodo de espera del tratamiento definitivo.

2. OBJETIVOS

2.1 REVISION DE LA LITERATURA

Acerca de la insuficiencia cardiaca:

Las guías sobre insuficiencia cardiaca que conjuntamente la *American Heart Association* (AHA) y la *American College of Cardiology* (ACC) publicaron en el 2013, definen a la insuficiencia cardiaca (IC) "como un complejo síndrome clínico que resulta por cualquier anomalía estructural o funcional que impide la habilidad del ventrículo para llenarse de sangre o expulsarla. Es causada, aunque no siempre, por la falla en la contractilidad del miocardio".

Como se menciona al inicio, el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, se ha extrapolado del conocimiento y experiencia obtenida de paciente adultos, lo cual no es ideal, dado que la etiología de este padecimiento en edades posteriores de la vida, es de origen vascular, ya sea patología coronaria crónica, o hipertensión arterial sistémica.

En los niños, la insuficiencia cardíaca puede presentarse desde el nacimiento y en cualquier momento durante la infancia. En los países desarrollados las miocardiopatías primarias y las cardiopatías congénitas son la causa principal de insuficiencia cardiaca en la infancia.

Otra diferencia importante es que en la mayoría de los casos, la insuficiencia cardiaca en el adulto , afecta al ventrículo izquierdo, mientras que en el pediátrico, no es raro observar afectación de ambos ventrículos. (Pungia 2016)

En países desarrollados la incidencia de miocardiopatías primarias (la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en niños) se encuentra entre 0.8 y 1.3 casos por 100000 en el grupo de 0 a 18 años de edad, es diez veces mayor en el estrato de 0 a 1 año de edad (3.4 casos por 100000).

En Estados Unidos cada año ocurren entre 11000 y 14000 hospitalizaciones de niños con insuficiencia cardíaca, que corresponde entre 14 y 18 hospitalizaciones por cada 100000 niños, se desconoce cuántos niños tienen insuficiencia cardíaca fuera del medio hospitalario. Desgraciadamente, en nuestro país no hay estadísticas recientes acerca de la insuficiencia cardíaca, en adultos o niños. (Pungia 2016)

La mortalidad global por insuficiencia cardíaca en niños en promedio es del 80%, a 5 años posteriores al diagnóstico.

En los niños con enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca se presenta aproximadamente en el 19.5% en menores de 1 año, en el 30% entre 1 y 4 años de edad y en el 13% entre los 5 y 14 años de edad. (Wilkinson,2010)

La edad de aparición de los síntomas, se relaciona ampliamente con la etiología. Generalmente las anomalías estructurales críticas presentan sintomatología, dentro del primer día de vida, mientras que los cortocircuitos pueden hacerlo entre la 4-6 semana de vida.

Dentro de las primeras 5 causas de insuficiencia cardíaca en la infancia se encuentran: (Fernandez-Canton,2012)

1. Sobrecarga de volumen por cortocircuitos intra o extracardiacos
- 2.- Después de la cirugía de corazón abierto con gasto cardíaco bajo
3. Sobrecarga de presión por obstrucciones
4. Daño primario en la contractilidad y miocardiopatías
5. Taquicardia o bradicardia persistentes.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca:

Como se ha señalado previamente, la IC se define como la incapacidad del corazón o del sistema circulatorio de satisfacer las demandas de oxígeno del organismo.

El aporte de oxígeno a los tejidos depende del contenido de aquél en sangre y del gasto cardiaco, el cual a su vez depende de la frecuencia cardiaca y del volumen de sangre latido.

El VL del corazón depende de la precarga, de la poscarga y del estado inotrópico del miocardio o de la contracción del músculo cardiaco. Las variables por las que el GC puede estar disminuido pueden afectar a la contractilidad (insuficiencia sistólica) , la elasticidad y a la distensibilidad (diastólica) o alteraciones del ritmo o de la conducción (sistólica/diastólica).

Estas variables están relacionadas entre sí, y la alteración aguda o crónica de alguna de ellas da lugar a la puesta en marcha de una serie de mecanismos compensadores y de adaptación, con el objetivo de mantener un gasto cardiaco normal, sin embargo, si se perpetúan a largo plazo, contribuyen al propio fracaso ventricular y son responsables de la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad.

Cuando aumenta el volumen de llenado ventricular (precarga), el corazón se dilata e incrementa el volumen diastólico para producir una mayor fuerza contráctil. En el otro extremo, ante el aumento de la poscarga, el corazón generalmente se hipertrofia para generar más presión y vencer las obstrucciones de salida. Ambas circunstancias dan lugar a un “remodelado ventricular”.

Se llama “remodelado ventricular” a cualquier cambio estructural de la cavidad ventricular, tanto en la masa como en la forma y el tamaño, como respuesta a una alteración en las condiciones de precarga (sobrecarga de volumen) o poscarga (sobrecarga de presión).

La dilatación e hipertrofia que inicialmente son eficaces como mecanismos compensadores más tarde dan lugar a un verdadero remodelamiento miocárdico, que originará una disminución de la capacidad de contracción.

En este proceso participan sustancias como la angiotensina II, la noradrenalina y citocinas. Si la situación persiste, se produce la disfunción ventricular. También se cree que la apoptosis, que debe estar en equilibrio con la proliferación celular, puede influir en la fisiopatología de la IC.

Si la destrucción celular por apoptosis es insuficiente, predominarán los efectos proliferativos y así se explicaría el remodelamiento ventricular. Si, por el contrario, la apoptosis es exagerada, se producirá atrofia y disfunción.

La disminución del gasto que se produce en la insuficiencia cardiaca es detectada por los barorreceptores de las arterias, grandes venas y cámaras cardiacas, dando lugar a una respuesta fisiológica mediada a través del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA). (Pungia,2016)

La activación de estos mecanismos conduce a la retención de sodio y, subsecuentemente, de agua, vasoconstricción sistémica/renal y estimulación cardiaca, con aumento del inotropismo y del cronotropismo. En individuos sanos estos mecanismos son suficientes para restaurar y mantener el GC, pero cuando son ineficaces llegan a estar crónicamente activados, siendo responsables en gran medida de la IC, debido a los efectos adversos que producen, tales como la retención de sodio y agua con aumento del volumen circulante, el aumento del consumo de oxígeno, las alteraciones en el metabolismo del calcio y las proteínas contráctiles que dan lugar al remodelado ventricular, la pérdida de miocitos (apoptosis), y la reducción de la respuesta cardiaca por disminución de la cantidad y sensibilidad del estímulo de los receptores beta-1-adrenérgicos.

A nivel celular la contracción del músculo cardiaco está controlada por el paso de calcio dentro y fuera del miocito así como por el movimiento del mismo entre el retículo sarcoplásmico y el citosol celular. Este proceso comprende un

complejo número de pasos controlados por varios mensajeros y receptores celulares (Alva,2014)

Sintomatología y manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, son similares independientemente de la etiología incluyendo bajo gasto cardiaco, retención hídrica, vasoconstricción periférica secundaria a activación de mecanismos neurohumorales, son los mas comunes.

Se puede encontrar taquicardia, aumento en el trabajo respiratorio, u ortopnea en niños mayores. A la auscultación se puede llegar a auscultar ruido de galope, o reforzamiento del segundo tono cardiaco, en caso de que también se presente hipertensión pulmonar. Otros datos como ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis, o edema de extremidades inferiores dependerá del grado de disfunción cardiovascular en el que se encuentre el paciente. (Alva,2014)

Dado que la clasificación de la New York Heart Association no puede ser utilizada para estatificar la insuficiencia cardiaca en población pediátrica, se ha recurrido a la clasificación de Ross. (Alva 2014)

Tabla 1. Clasificación Modificada de Ross para Insuficiencia cardiaca

Clase I	Asintomático
Clase II	Ligera taquipnea o diaforesis a la alimentación en lactantes Disnea de esfuerzo en niños mayores
Clase III	Marcada taquipnea o diaforesis a la alimentación en lactantes Marcada disnea de esfuerzo Tiempo prolongado en la toma del biberón Retraso en el crecimiento
Clase IV	Taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, gruñidos o diaforesis en reposo

Fuente: Alva,C. Insuficiencia cardiaca en niños. Revista Mexicana de Cardiología. Vol 25, Número 1 Enero - Marzo 2014 ,pp 15 - 20.

Además de la exploración física, existen auxiliares clínicos, que ayudan a establecer el diagnóstico, pronóstico y estadificación de la patología.

En la radiografía de tórax se puede apreciar cardiomegalia (índice cardioracico mayor a .60 en neonatos y .55 en niños mayores).



El electrocardiograma, suele mostrar, taquicardia, hipertrofia ventricular o auricular, incluso bloqueos de ramas del haz de His. En el caso de la cardiomiopatía dilatada, el hallazgo de dilatación auricular izquierda con bloqueo de rama izquierda, es asociado a mal pronóstico.

El ecocardiograma transtorácico es siempre indicado al momento del diagnóstico, para detectar alteraciones estructurales y para tener una referencia inicial al evaluar la evolución. Además se espera encontrar disfunción sistólica predominantemente, lo que se refiere a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), menor a 55%, medida en el estudio referido.

Existen biomarcadores que pueden ser utilizados para buscar causas reversibles de insuficiencia cardíaca o para estadificar el pronóstico y riesgo vital. Dentro de ellos se encuentra el péptido natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés). La presencia de niveles elevados de BNP se asocia a peor pronóstico, y es un método confiable de detección de falla ventricular. (Pungia,2016)

Miocardiopatía dilatada:

La miocardiopatía dilatada se define como una enfermedad del músculo cardíaco, caracterizada por dilatación ventricular y disfunción sistólica. Frecuentemente afecta al ventrículo izquierdo aunque puede afectar de igual manera al derecho.

Hasta el 66% de los casos se reporta como de etiología idiopática. El resto se divide en miocarditis, distrofias musculares, errores innatos del metabolismo, etcétera. 71% de los niños presentan datos de insuficiencia cardíaca al momento del diagnóstico. (Fernandez-Canton 2012)

La cardiomiopatía dilatada es la principal causa de trasplante cardíaco en pediatría, reportándose que el 46% de los afectados, morirán en menos de cinco años de no realizarse. Sin embargo el trasplante cardíaco conlleva la carga de el tratamiento inmunosupresor de por vida y el hecho de que la eficacia del tratamiento se relaciona a la longevidad del injerto. (Jayaprasad, 2016)

El tratamiento definitivo de la cardiomiopatía dilatada es el trasplante mismo, sin embargo ante la gran dificultad de su realización y el tiempo de espera asociado, entre el diagnóstico y la cirugía, se necesita una terapia farmacológica que ayude a aliviar la sintomatología, mejore la calidad de vida y el pronóstico vital durante la espera de su realización.

El tratamiento médico convencional hasta el momento mimetiza el del adulto y se basa en el manejo de la insuficiencia cardíaca, dentro del cual se encuentra el uso de inotrópicos positivos, diuréticos, vasodilatadores y otras medidas higiénico dietéticas que van encaminadas en mejorar la contractilidad y el gasto cardíaco, así como la disminución de la postcarga. (Jayaprasad, 2016)

Actualidades del tratamiento:

El tratamiento actual va encaminado a reducir la congestión de la vasculatura pulmonar o sistémica, mediante el uso de diuréticos; incrementar la contractilidad con inotrópicos, disminuir la poscarga (resistencias vasculares) mediante vasodilatadores.

El tratamiento de primera línea se basa en los diuréticos, especialmente el furosemida y la hidroclorotiazida, y en ocasiones para disminuir el riesgo de hipokalemia e hiperaldoosteronismo secundario, que es más frecuente en niños, se puede asociar espironolactona al manejo.

En los adultos, como hemos mencionado ya, existe mayor evidencia de la reducción del número de hospitalizaciones por descompensación, con el uso de digoxina, en niños a pesar de que la evidencia es pobre se utiliza de manera frecuente. Su ventana terapéutica es pequeña por lo que se requiere monitorización frecuente de electrolitos séricos, para evitar desarrollo de arritmias.

De igual manera los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, han demostrado mejorar la supervivencia en adultos, sin embargo la evidencia en niños es escasa, aunque está comprobado que reduce la sintomatología.

En cuanto al uso de beta bloqueadores, las guías recomiendan la prescripción en pacientes pediátricos con disfunción sistólica moderada a severa.

En cuanto al manejo agudo de la descompensación de la enfermedad, se han utilizado una serie de inotrópicos específicamente del tipo catecolaminérgico (dopamina, dobutamina), e inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona y amrinona), así como el levosimendan, un inotrópico con efecto vasodilatador. (Kantor, 2010)

Nuevos fármacos: Levosimendan:

El Levosimendan inicio pruebas en ensayos clínicos aleatorizados en el año 2002, con pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca de etiología múltiple.

Los primeros estudios LIDO y RUSSLAN, mostraron resultados alentadores acerca del uso de Levosimendan en infusión continua, con una baja incidencia de efectos adversos así como disminuyen la mortalidad, sobre todo en eventos agudos.

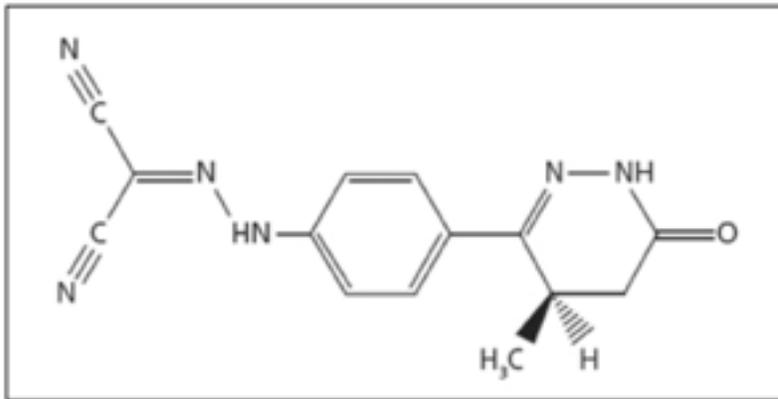
Inclusive, en el estudio LIDO, se comparo el efecto del Levosimendan versus el uso de dobutamina (otro fármaco inotropico), encontrando que el uso de Levosimendan mejoraba el estado hemodinamico del paciente durante el evento agudo, así como disminuir la mortalidad, hasta por 180 días. Existen múltiples estudios realizados acerca de los beneficios del levosimendan para el manejo de falla cardiaca, como inotropico positivo, limitándose a población adulta casi de manera exclusiva. (Kasikcioglu, H. et. al, 2006)

El levosimendan es un fármaco intravenoso con efecto inotropico desarrollado para uso intrahospitalario , cuyos efectos son: la mejora de la contractilidad mediante la sensibilización de la troponina C al calcio, vasodilatacion por medio de la entrada de potasio al sarcolema del músculo liso vascular, cardioproteccion mediante la apertura de canales de potasio mitocondriales en el cardiomiocito.

Se ha demostrado clínicamente, el efecto hemodinamico benéfico, sin aumento del consumo miocardico de oxigeno, su efecto sostenido gracias a su metabolito activo, OR 1896, así como la ausencia de tolerancia con el tratamiento crónico. Hasta 5 % del medicamento se metabólica en el enantiomero, OR1855, para posteriormente convertirse en el hígado en el OR1896, por proceso de acetilacion. (Papp, 2012)

La vida media del metabolito es de entre 75 y 80 hrs, alcanzando su pico de concentración plasmatica dos días posteriores al término de la infusión. El efecto hemodinamico se mantiene incluso después de 9 días de terminada la infusión, y

ha sido detectado en suero de pacientes pediátricos incluso hasta 14 días después.
(Pathak, 2013)



Fuente: Pathak, A. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38, 341–349

Los efectos benéficos del fármaco se han asociado a su independencia del efecto sobre los receptores B adrenérgicos.

Los efectos adversos asociados a su uso son hipotensión, fibrilación auricular, cefalea e hipokalemia.

La dosis de aplicación más comúnmente reportada en la literatura, es una infusión continua durante 24 hrs, variando entre 0.1-0.2mcgkgmin. (Pathak, 2013)

Como se mencionó previamente, existen un acervo importante de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre el uso de Levosimendan en adultos, sin embargo la experiencia en niños es limitada, no por ello los resultados dejan de ser alentadora.

En un estudio realizado en un hospital de Milán Italia, se comparo un grupo de pacientes adultos que recibieron levosimendan, contra un grupo que recibió únicamente terapia convencional. Se demostró mejoría en parámetros hemodinámicos por ecocardiografía en el grupo que recibió el fármaco, así como la falta de deterioro de la clase funcional en el mismo grupo. Otros parámetros como

niveles de BNP, función renal, entre otros también fueron reportados con mejoría con respecto al grupo control.(Ortis et.al. 2017)

En un metanálisis publicado en el año 2014, se incluyeron resultados de 6 estudios aleatorizados, con 306 pacientes en total, se concluyo que existen efectos benéficos del uso de levosimendan en pacientes adultos con falla cardiaca en estadios mayores a NYHA III, con reducción de la mortalidad reportada en todos los estudios, utilizando infusiones de duración variada, así como diferentes intervalos de aplicación de las mismas. (Silvetti, et.a., 2014)

En población adulta existen estudio como el REVIVE I y REVIVE II, en el que mediante mediciones de niveles de péptido natriuretico, se intento demostrar la superioridad del uso de levosimendan versus placebo, para la disminución de los niveles del mismo, relacionado con la evolución clínica. Se incluyeron 600 pacientes en dicho estudio , y se demostró; a pesar de haber presentado un numero levemente superior de efectos adversos; que el levosimendan no solo se relacionaba con la disminución del BNP si no que prácticamente ningún paciente presentó empeoramiento clínico. (Packer,M et. al. 2013)

Otros estudios como el Lion-Heart, estudiaron el efecto a 12 semanas, sobre los niveles sericos de un precursor del BNP, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, quienes recibían infusiones cortas de levosimendan a dosis de 0.2mcgkg/hr por 6 horas. En el estudio se demostró no solo la buena tolerancia si no el efecto positivo sobre el numero de defunciones y hospitalizaciones en los pacientes que recibieron la dosis descrita. Los pacientes que participaron en el estudio recibieron 6 ciclos del medicamento en el periodo de tiempo mencionado. (Comin-Colet, et. al 2015)

En realidad, existen pocos estudios publicados, sobre el uso de levosimendan como tratamiento paliativo de la ICC en niños, sin embargo en los existentes los resultados sugieren beneficios para los paciente.

Tanto en Europa como en Sudamérica, existen trabajos que han demostrado la eficacia de dosis repetidas de levosimendan, en la disminución de los síntomas de insuficiencia cardíaca en niños con cardiomiopatía dilatada, sin embargo aun queda por establecerse el intervalo de tiempo mas benéfico entre una aplicación y la siguiente.

En un estudio realizado por en un hospital de Buenos Aires, Argentina; se demostró el efecto benéfico del levosimendan en pacientes pediátricos postoperados de cirugía cardíaca con bomba extracorporea, en un 50 % de los casos. (Magliola et. al. 2009) Se demostró que el uso del fármaco, disminuía la mortalidad, así como el uso de otros inotrópicos o vasodilatadores.

En el estudio realizado en Burdeos, Francia entre el año 2010 y 2012, se demostraron los efectos hemodinámicos benéficos que producía el uso repetido de levosimendan en infusión, retrasando la necesidad de uso de apoyos ventriculares durante el tiempo de espera hacia el trasplante cardíaco.

(Seguela et. ,al 2015)

En el estudio realizado en Helsinki, Finlandia por se reporto una mejoría promedio de 6% en la fracción de eyección en 7 de los pacientes que participaron en el estudio, con dosis subsecuentes del medicamento. (Souminen et. ,al,2017)

Durante el estudio observacional realizado durante 7 años, por donde se analizaron los casos de 32 pacientes con diferentes patologías de base, entre ellos 6 con miocardiopatía dilatada, se concluyo que había adecuada tolerancia, y poco as efectos adversos en los pacientes referidos, inclusive en niños con inestabilidad hemodinámica, que no respondían a otros inotropicos en infusión. (Vilaboa, et. Al, 2015)

2.2 Objetivo General:

Evaluar la respuesta del tratamiento con levosimendan en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada.

2.3 Objetivo Particular:

- 1.-Describir los síntomas más frecuentes en los niños con insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada
- 2.-Evaluar comportamiento de la fracción de eyección del VI durante el tratamiento.
- 3.-Evaluar cambios en la morfología del VI.
- 4.-Describir efectos adversos asociados a la administración del medicamento.
- 5.-Reportar causas más frecuentes de miocardiopatía dilatada en nuestro hospital

3. METODOLOGÍA:

Diseño del estudio:

El presente estudio se trata de la descripción de una serie de casos.

Lugar:

El lugar de realización del trabajo, fue el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en la ciudad de Queretaro, Qro. El periodo de tiempo en el que se llevo a cabo fue del 1 de enero de 2015 al 30 de agosto de 2017. El trabajo se realizo dentro del servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital,

Sujetos de estudio:

Se revisaron expedientes de pacientes con el diagnóstico referido, entre las edades, de 1 día a 17 años 11 meses, de sexo tanto masculino como femenino, que hubiesen recibido al menos una infusión continua de levosimendan de forma intravenosa, a dosis de 0.1mcg/kg/hora; sin dosis de carga (impregnación), en un periodo de 24 horas, con vigilancia constante signos vitales, (especialmente de la tensión arterial) en espera de detectar de manera oportuna reacciones adversas, como las ya referidas en párrafos anteriores.

En nuestro estudio, se incluyeron 7 pacientes que cumplieron con las características antes mencionadas, los que además, presentaban un expediente completo con mediciones seriadas de parámetros ecocardiográficos, que se utilizaron para medir los efectos del fármaco en cuestión, notas referentes a los internamientos tanto para aplicación de medicamento, como por complicaciones y/o comorbilidades, con hojas de enfermería completas para detección de episodios de hipotensión o alteraciones asociadas a la infusión de levosimendan.

3.1 Mediciones y análisis

Dentro de los parámetros que se tomaron en cuenta para evaluar los efectos del levosimendan, tenemos:

- Fecha de diagnostico
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo reportada en ecocardiograma inicial. (FEVI)
- Diámetro Sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo reportada en ecocardiograma inicial. (DSVI y DDVI)
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo reportada en ultimo ecocardiograma de seguimiento
- Diámetro Sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo reportada en ultimo ecocardiograma de seguimiento.
- Numero de aplicaciones del medicamento
- Comorbilidades y tratamientos farmacológicos adicionales
- Numero de internamientos por complicaciones asociadas a la enfermedad.

Se realizo un análisis comparativo entre los parámetros del primero Ecocardiograma de cada paciente y el ultimo reportado en el expediente clínico, así como el numero de reinternamientos por complicaciones o descompensacion de insuficiencia cardiaca congestiva.

3.2 Análisis Estadístico:

Dado el diseño descriptivo del estudio, se realizó un análisis de acuerdo a las variables, de tipo descriptivo, evaluando las mismas antes y después de la aplicación del medicamento. Los resultados se presentan mediante tablas, cuadros y gráficas.

3.3 Aspectos éticos:

Durante el presente estudio se revisó información de expedientes clínicos, obteniendo información registrada en el pasado, recalcando que no se revelará ni identidad de los pacientes ni se compartirá información obtenida de cada uno de ellos entre sí, ni con personas ajenas al estudio.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se describen los 7 casos que cumplieron las especificaciones para formar parte del estudio. Es de recalcar que 5 de los casos presentados, son de pacientes sin ninguna patología cardíaca congénita o adquirida previamente diagnosticada. 2 de los casos corresponden a pacientes con enfermedad renal crónica terminal, en lo que el levosimendan se utilizó de manera coadyuvante a la terapia propia de la enfermedad.

Paciente 1:

Femenina de 13 años de edad al momento del diagnóstico de insuficiencia cardiaca, con Enfermedad Crónica Terminal de etiología idiopática como enfermedad de base, iniciando con sintomatología de insuficiencia cardiaca congestiva, secundaria a miocardiopatía dilatada por sobrecarga de volumen. La paciente se encontraba con tratamiento farmacológico de base con digoxina (10mcg/kg/día), captopril (0.3mg/kg/dosis) y verapamilo (5mg/kg/día), desde el diagnóstico de la enfermedad renal 4 años previos. Al inicio de la sintomatología la paciente se encontraba en espera de ingreso a quirófano para realizar trasplante renal. Previo a la descompensación la paciente se encontraba en clase funcional II de Ross. El ecocardiograma inicial se diagnosticó disfunción miocárdica global mediante los siguientes parámetros:

Parámetro	Valor
FEVI	36%
DDVI	56.1mm
DSVI	46.5mm

La paciente recibió un bolo único de levosimendan a dosis de 0.1mcg/kg/hora, en infusión de 24 horas, 48 horas previas al trasplante renal para mejoría de condiciones hemodinámicas. Periodos transquirúrgico y postquirúrgicos sin complicaciones referidas, se realizó ecocardiograma de control 48 horas posteriores a la cirugía, las cuales reflejaron:

Parámetro	Valor
FEVI	69%
DDVI	45mm
DSVI	27mm

En el reporte del ultimo ecocardiograma se refiere disfuncion sistólica leve como diagnostico, persistiendo con miocardiopatía dilatada.

La paciente continua en seguimiento postransplante renal por el servicio de neurología pediátrica del hospital.

Paciente 2:

Femenina de 21 días de vida ingresa al servicio de cardiología pediátrica con datos de falla cardiaca, como taquicardia, polipnea, disnea a la alimentación, equivalente a una clase funcional III de Ross. El ecocardiograma inicia se hace el diagnóstico de: Foramen Oval Permeable, Miocardiopatía dilatada, insuficiencia tricúspide y mitral, disfuncion sistólica severa, hipertensión arterial pulmonar severa. Se obtuvieron las siguientes mediciones:

Parametr o	Valor
FEVI	27%
DDVI	25mm
DSVI	22mm

El tratamiento farmacológico hospitalario fue con furosemide (0.5mgkgdosis) espironolactona (0.5mgkgdosis), captopril (0.3mgkgdosis). Además se inició tratamiento vía intravenosa en infusión continua por 24 horas con levosimendan a razón de 0.1mcgkg/hr. La paciente recibió 4 bolos de levosimendan, a la misma dosis en su estancia (si sabes el periodo entre uno y otro hay que describirlo. Como fueron más dosis habría que comentar este efecto o al menos que esta escrito para esta situación)

En su ultimo reporte ecocardiografico, se obtienen las siguientes medidas:

Parametr o	Valor
FEVI	74%
DDVI	25mm
DSVI	15mm

Hasta el momento del reporte de caso, la paciente continua en seguimiento por cardiología en espera de recibir dosis posteriores, no se tienen reportes de internamientos por descompensación, sin reporte de complicaciones durante la aplicación del medicamento.

Paciente 3:

Femenina de 1 mes de vida con datos francos de falla cardiaca, con disnea, rechazo a la via oral, galope a la auscultación, pulsos centrales y distales débiles, hepatomegalia.

Se realiza ecocardiograma inicial estableciéndose los diagnósticos de: Disfuncion miocardica global severa, falla cardiaca severa, insuficiencia mitral severa, hipertensión arterial pulmonar severa.

Se obtienen las siguientes mediciones:

Parametr o	Valor
FEVI	35%
DDVI	23mm
DSVI	19mm

Se inicio manejo farmacologico con: furosemide (0.3mgkgdosis), espironolactona (0.3mgkgdosis) e infusión de levosimendan a 0.1mckgkhora durante 24 horas. La paciente presenta mejoría clínica y egresa del hospital, sin hospitalizada en 12 ocasiones adicionales hasta el momento, para aplicación de levosimendan.

En su ultimo reporte ecocardiografico se obtienen las siguientes mediciones:

Parametr o	Valor
FEVI	58%
DDVI	23mm
DSVI	19mm

La paciente está en seguimiento por el servicio de Cardiología pediátrica, en espera de recibir infusiones adicionales del fármaco, en bolos mensuales, a las mismas dosis.

Paciente 4:

Masculino de 1 año 9 meses de edad, ingresó al hospital con datos de insuficiencia cardiaca (disnea, polipnea, estertores bilaterales diseminados, pulsos dislates debiles, palidez de tegumentos).

Se realiza ecocardiograma a su ingreso con medición única de fracción de eyección que fue del 29 %, asi como datos estructurales por ecocardiograma de miocardiopatia dilatada . Se inició tratamiento con furosemide (0.3mgkgdosis), carvedilol(0.2mgkgdosis), espironolactona (0.3mgkgdosis), y digoxina (7.5mcgkgdia), así como infusión de levosimendan a dosis de 0.1mcgkghora durante 24 horas. Con mejoría clínica el paciente es egresado posteriormente.

Ha sido ingresado en 8 ocasiones adicionales para aplicación del fármaco por vía intravenosa, con mismo protocolo de aplicacion, encontrándose en su ultimo reporte ecocardiografico con FEVI de 73%, sin registrarse internamientos por descompensacion ni evidencia de efectos adversos durante la administración del levosimendan.

En el presente caso no se cuenta con mediciones de diámetros diastolicos y asistólicos del ventrículo izquierdo previo al inicio de las infusiones de levosimendan, ni posterior a la ultima aplicacion.

Paciente 5:

Masculino de 1 año 7 meses de edad al momento del diagnostico, quien posterior a un cuadro de neumonía 15 días previos inicia con datos clínicos de polipnea, hepatomegalia y edema en extremidades inferiores.

El ecocardiograma reportó disfuncion miocardica global severa, con las siguientes mediciones.

Parametr o	Valor
FEVI	30%
DDVI	42mm
DSVI	36mm

Se hospitaliza y se inicia con manejo a base de furosemide (0.5mcgkgdosis) y levosimendan a dosis de 0.1mcgkghora en infusion continua.

El paciente presenta mejoría clínica y egresa 10 posteriores al inicio de la infusión con levosimendan, reingresando en 5 ocasiones adicionales para aplicación de levosimendan a la misma dosis con infusión de 24 horas de duración.

En su ultimo control ecocardiografico se reporta:

Parametr o	Valor
FEVI	65%
DDVI	29mm
DSVI	19mm

Actualmente en seguimiento por el servicio de Cardiología Pediátrica del hospital, en espera de recibir dosis adicionales del fármaco. Hasta el momento sin ingresos hospitalarios por descompensacion hemodinamica ni reporte de efectos adversos en ninguna aplicación de levosimendan.

Paciente 6:

Masculino de 14 años de edad, quien cuenta con diagnostico de base de ERCT de etiología idiopatica, miocardiopatia dilatada secundarias a sobrecarga hídrica (sintomatologia asociada como edema de miembros inferiores, clase funcional de Ross II), con mal apego al tratamiento de sustitución renal. Al inicio de la sintomatología de falla cardiaca, y sobrecarga de volumen, se realiza ecocardiograma reportando:

Parametr o	Valor
FEVI	26%
DDVI	51mm
DSVI	45mm

Se dió tratamiento con verapamilo (5mgkgdia) captopril (0.3mgkgdosis) y digoxina (10mcgkgdia) a dosis renales, así como inicio de bolos mensuales de levosimendan a 0.1mcgkgghora, hasta el momento del ultimo reporte recibiendo 8 bolos de levosimendan. Ultimo ecocardiograma registrado con reporte de :

Parametr o	Valor
FEVI	47%
DDVI	58mm
DSVI	44mm

El paciente presenta reinternamientos por descompensacion en 4 ocasiones subsecuentes asociadas a sobrecarga hídrica y datos de falla cardiaca (edema de

miembros inferiores, disnea de medianos esfuerzos), no se reportan efectos adversos durante aplicaciones de levosimendan.

El paciente continuo con mal apego al tratamiento farmacológico e higienico-dietetico, perdiendo seguimiento en nuestro hospital posterior al ultima dosis por haber iniciado control en hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social, no se cuentan con datos posteriores.

Paciente 7:

Paciente femenina de 2 meses de edad, quien cuenta con diagnostico de miocardiopatía dilatada, origen idiopático, que ingresa al hospital por sintomatología de falla cardíaca, disnea a la alimentación, polipnea, y edema.

Se realiza ecocardiograma inicial, teniendo las siguientes mediciones:

Parametr o	Valor
FEVI	29%
DDVI	29mm
DSVI	21mm

Se inicia manejo con furosemide (0.3mgkgdosis) espironolactona (0.3mgkgdosis), y captopril (0.5mgkgdosis), así como con levosimendan en infusión a 01.mcgkgghora, mejorando la sintomatología. Egresó del hospital, acudiendo en otras 4 ocasiones adicionales, para nuevas aplicaciones del fármaco. Último ecocardiograma de control realizado:

Parametr o	Valor
FEVI	66%
DDVI	32mm
DSVI	20mm

Hasta el momento continua bajo vigilancia por servicio de cardiología pediátrica. No se reportan eventos adversos o complicaciones durante o posteriores a la aplicación, sin presentar internamientos por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

A continuación se exponen los resultados de manera comparativa de nuestro estudio:

Tabla 2. Características de la población

Paciente	Sexo	Edad	Etiología de la MCD	Sintomatología de ICC al diagnóstico	FEVI previa a 1° dosis	Tratamiento adicional
1	F	13 años	ERCT	Si	36%	Dig
2	F	21 días	Idiopática	Si	27%	IECA, ASA, DAP, Dig
3	F	30 días	Idiopática	Si	35%	ASA, DAP
4	M	1 año 9 meses	Idiopática	Si	29%	IECA, ASA, DAP, Dig, BB
5	M	1 año 7 meses	Idiopática	Si	30%	ASA
6	M	14 años	ERCT	Si	26%	IECA, CAN, Dig
7	F	2 meses	Idiopática	Si	29%	IECA, ASA, DAP

. Dig=Digoxina, IECA=Inhibidor enzima convertidor angiotensina, ASA=Furosemide, DAP=Espironolactona.

BB=Betabloqueador.

Como se puede observar, en la población estudiada incluimos 4 (57%) pacientes femeninos y 3 (43%) masculinos.

La distribución del número de casos de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada por grupo etario fue igual entre adolescentes, lactantes mayores y neonatos. Solo se reporta 1 caso en lactante menor.

En el 28% de los casos, (2 pacientes), la etiología de la patología cardíaca se asoció a una enfermedad renal crónica terminal, mientras que en el resto se trataron de patologías idiopáticas.

En todos los casos los pacientes llegaron al servicio de urgencias del hospital por síntomas relacionados, con la insuficiencia cardíaca secundaria.

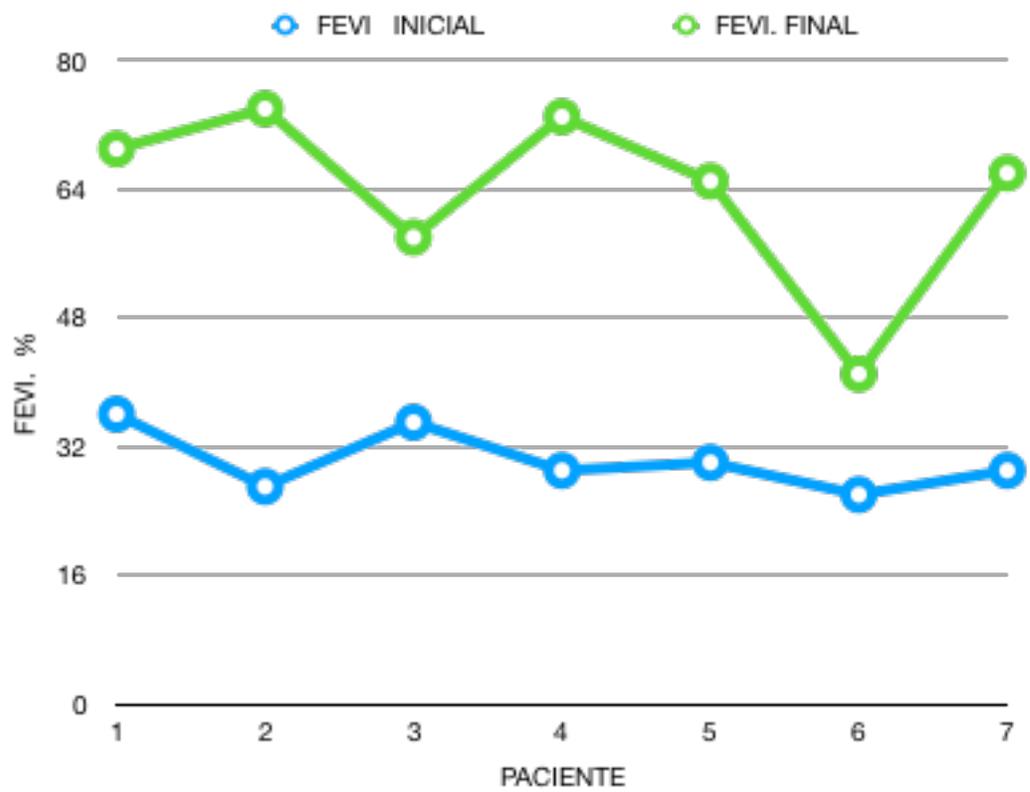
Todos los pacientes recibieron tratamiento adicional convencional para sintomatología de insuficiencia cardíaca y/o la patología de base.

Tabla 3. Comparativo de diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, con FEVI final.

Paciente	Dosis totales	Ultima FEVI Medida	DDVI/D SVII	DDVIF/D SVIF	Ingresos por descompensación	Registro de hipotensión durante infusión
1	1	69	56.1/46.5	45/27	0	0
2	4	74	25/22	25/15	0	1
3	12	58	23/19	NR	0	0
4	9	73	NR	NR	0	0
5	6	65	42/36	29/19	0	0
6	8	41	51/45	NR	4	1
7	5	66	29/21	32/20	0	0

FEVI=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DDVI =Diámetro diastolico ventrículo izquierdo, DSVI= Diámetro sistólico

Gráfica 1. Comparativo de FEVI inicial y final.



Discusion:

La insuficiencia cardiaca es un complejo síndrome clínico resultado de cualquier anomalía estructural o funcional que impide la habilidad del ventrículo (derecho o izquierdo) para llenarse de sangre o expulsarla. Es frecuentemente causada por patologías que provocan falla en la contractilidad del miocardio. Una de las principales causas adquiridas de esta patología es la miocardiopatía dilatada. Desgraciadamente el único tratamiento definitivo hasta el momento, es el trasplante cardiaco. Dada la dificultad y riesgos asociados al protocolo de trasplante de órganos, así como el prolongado tiempo de espera, es de vital importancia encontrar terapias farmacológicas que si bien no reviertan el curso de la enfermedad de base, ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca, al mismo tiempo que reduzcan el número de internamientos por complicaciones o descomposición. En nuestro estado, incluso en el país, no existen publicaciones que evalúen el manejo con fármacos diferentes a la terapia convencional con diuréticos y antihipertensivos de tipo IECA.

Como se pudo apreciar, el número de pacientes integrados al reporte del presente trabajo, es limitado, sin embargo comparándolo con la experiencia internacional y trabajos reportados en otras latitudes del mundo, nos encontramos ante un número similar de pacientes. Incluso en periodos de tiempo mayores, el número máximo de pacientes registrados en la experiencia internacional es de 20 pacientes en un periodo de 10 años (2001-2010), en el estudio finlandés realizado por Suominen et. Al. El estudio realizado por Seguela et. al, durante 24 meses, únicamente contó con reporte de 6 pacientes que recibieron un número variable de dosis de levosimendan. El 100% de nuestros pacientes ingreso al servicio de urgencias con cifras de Fracción de eyección y sintomatología compatible con insuficiencia cardiaca congestiva, siendo diagnosticados posteriormente mediante ecocardiografía con miocardiopatía dilatada.

El promedio de dosis de levosimendan recibidas por cada paciente fue de 6.42, variando desde 1 dosis, hasta 12, en intervalos variables entre 30 a 90 días de distancia.

En el 100% de los casos la última fracción de eyección reportada por ecocardiografía mostró incremento, siendo en el 85% de los casos una FEVI dentro de parámetros normales posterior a la última aplicación de levosimendan reportada.

Es importante acotar los casos de los pacientes con diagnóstico de base de ERCT.

En el caso de la paciente 1, la única infusión de levosimendan se aplicó menos de 48 horas previas a ingresar a trasplante renal, como medida protectora ante la sobrecarga de volumen que presentaba, presentándose la última medición de FEVI y medidas anatómicas, hasta varios días después del trasplante por lo que no se puede descartar que gran parte de la mejoría de la sintomatología y de la función miocárdica, se deba al trasplante y no únicamente al medicamento administrado.

En el caso del paciente 6, se trató de un paciente igualmente en tratamiento de sustitución renal ambulatorio con mal apego al tratamiento y reingresos frecuentes por sobrecarga hídrica. El último ecocardiograma reportaba aun FEVI en rangos de insuficiencia cardíaca, sin embargo posterior a este se perdió seguimiento del paciente al iniciar manejo en otra institución. El rango de FEVI inicial de los pacientes varía entre 26%-36%. El rango de FEVI final varía entre 41% a 74%.

En el caso del paciente 2, que además fue el paciente que menos dosis recibió (además de la paciente 1 con trasplante renal posterior) se observa un incremento de la FEVI de 27 a 74%, es decir así como una disminución del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo de 7 mm, sin reportarse reingresos por descompensación hemodinámica ni hipotensión o arritmias durante la administración del medicamento.

El paciente 3, quien recibió el mayor número de infusiones de levosimendan (12), incrementó su FEVI a 58%, desde 35% al diagnóstico.

. Al momento del estudio, las aplicaciones de levosimendan se programaron de manera mensual para todos los pacientes, como forma inicial de estandarización, sin embargo ; en muchas ocasiones por causas ajenas al protocolo de estudio los pacientes no recibían la dosis de medicamento por ausencia del paciente. Sin embargo, es de importancia mencionar que ninguno de los pacientes sin comorbilidad renal ameritó reinternamiento por descompensación hemodinámica, lo que nos podría indicar que la aplicación repetida del levosimendan, se asociaría a la disminución de la sintomatología. Asimismo en todos los casos se observó una disminución del diámetro sistólico y diastólico, lo cual podría sugerir que la funcionalidad del ventrículo izquierdo en base a su fracción de eyección mejoró con la aplicación del fármaco.

Se recalca, que el estudio del levosimendan como tratamiento puente en pacientes con insuficiencia cardiaca, no ha sido reflejado en protocolos de investigación publicados en el país, siendo nuestro único punto de comparación la literatura internacional por lo que creemos que es necesario no solo continuar el estudio en el hospital sede, si no extenderlo a otros hospitales, pues aunque la población es limitada, los resultados arrojan numero prometedores, y podrían significar un avance importante en la calidad de vida de los pacientes, mientras se encuentran en espera de transplante cardiaco. Asimismo se considera, que dada la trascendencia del estudio de los efectos del farmaco, es ideal estandarizar los tiempos transcurridos entre cada infusion, asi como el numero de dosis totales, inclusive si existe limite de dosis a aplicar.

El presente trabajo es el paso inicial para estudios experimentales de mayor calado en numero de pacientes, inclusive del tipo de casos y controles, por lo que hacemos hincapié en que a pesar de haber observado mejoría en la calidad de vida de los paciente, en base a la clase funcional, aun falta evidencia para recomendar el uso rutinario del fármaco para el tratamiento de los síntomas de la miocardiopatía dilatada.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alva,C. Insuficiencia cardiaca en niños. Revista Mexicana de Cardiología. Vol 25, Número 1 Enero - Marzo 2014 ,pp 15 - 20.
2. Comin-Colet. J, Manito. N, Segovia, J . Multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo- controlled trial to test the efficacy and safety of intravenous administration of intermittent doses of levosimendan in outpatients with advanced chronic heart failure. Heart Failure Congress; Seville, Spain. Presentation 545; 2015.
3. Fernandez-Cantón,S. Principales Casuas de Mortalidad Infantil en Mexico:Tendencias recientes. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol. 69, Marzo-Abril 2012.
4. Givertz, M. Direct Myocardial Effects of Levosimendan in Humans With Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 2007;115:1218-1224.
5. Guía de Practica Clínica.Diagnostico y tratamiento de la Insuficiencia cardiaca aguda y crónica en niños. Actualización 2015.
6. Jayaprasad, N. Heart Failure in Children. Heart Views. 2016 Jul-Sep; 17(3): 92–99.
7. Kantor, P.The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 55, No. 13, 2010.
8. Kasikcioglu, H., Cam,N. A review of levosimendan in the treatment of heart failure. Vascular Health and Risk Management 2006;2(4) 389-400.
9. Kushua, S. Levosimendan. A promising future drug for refractory cardiac failure in children. indian heart journal 68 (2016) s57–s60.
10. Magliola, R. Levosimendán, un nuevo agente inotrópico: experiencia en niños con fallo cardíaco agudo. Arch Argent Pediatr 2009;107(2):139-145.
11. Nieminen,M. Levosimendan: current data, clinical use and future development. Heart, Lung and Vessels. 2013; 5(4): 227-245
12. Noonan,J. A History of pediatric specialties: The Development of pediatric cardiology. International Pediatric Research Foundation. Vo. 56, No.2, 2004.
13. Ortis,B. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: a real world experience. Journal of International Medical Research 2017, Vol. 45(1) 361–371
14. Packer,M. Colucci,W. Fisher,L. Effect of Levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JCHF, 2013, 1:103-111.
15. Papp, Z. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. International Journal of Cardiology 159 (2012) 82–87.
16. Pathak, A. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, 38, 341–349

17. **Pungía, I. Natural History of Dilated Cardiomyopathy in Children. J Am Heart Assoc. 2016;5.**
18. **Salgado-Pastor, S. Levosimendan: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Revisión. Revista Mexicana de Cardiología, vol 26, julio-septiembre 2015. 141-151.**
19. **Seguela,P. Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy. Archives of Cardiovascular Disease (2015)**
20. **Silvetti, S. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. Clin Res Cardiol (2014) 103:505–513.**
21. **Suominen, P. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery, 2017, Vol. 8(1) 25-31**
22. **Vilaboa, C. Experience with Levosimendan in 32 Paediatric Patients. Pediatr Cardiol, Jan 2015.**
23. **Wilkinson,J. ThePediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. Heart Fail Clin. 2010 October ; 6(4): 401–413.**

