



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

**USO DE IVABRADINA EN PACIENTES CON CHOQUE CARDIOGÉNICO
SECUNDARIO A INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO ALCARAZ GUZMÁN

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBI

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**USO DE IVABRADINA EN PACIENTES CON CHOQUE CARDIOGÉNICO
SECUNDARIO A INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

FIRMAS



DR. ALEJANDRO ALCARAZ GUZMÁN



DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ



Dirección de Enseñanza



ASESOR DE TESIS

DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL

ÍNDICE

I.	Introducción.....	4
II.	Marco Teórico.....	6
III.	Planteamiento del Problema.....	18
IV.	Objetivos.....	19
V.	Hipótesis.....	23
VI.	Material y Métodos.....	24
VII.	Resultados.....	29
VIII.	Discusión y conclusiones.....	38
IX.	Referencias.....	40

I. INTRODUCCIÓN

El choque cardiogénico (CC) se define como un estado crítico de hipoperfusión orgánica secundario a un gasto cardiaco reducido, su principal causa es el infarto agudo del miocardio (IAM), complicando el 5-15% de todos los casos. A pesar de los avances terapéuticos, el CC continúa siendo la principal causa de muerte intrahospitalaria por IAM, con una mortalidad reportada del 40-50%. El tratamiento de estos pacientes se basa en la administración de vasopresores e inotrópicos, los cuales tienen efectos cronotrópico e inotrópico positivos dosis-dependiente que conducen a un aumento del gasto cardiaco, sin embargo, la taquicardia inducida por estos medicamentos puede ser perjudicial ya que incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y disminuye la perfusión coronaria.

La ivabradina es un medicamento con efecto cronotrópico negativo que actúa en el nodo sinusal sin afectar el gasto cardiaco. Se ha demostrado que disminuye los eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con frecuencia cardiaca elevada. En el contexto de CC, algunos reportes y series de casos han demostrado que puede mejorar el estado hemodinámico al controlar la taquicardia inducida por inotrópicos. Sin embargo, hacen falta estudios clínicos que corroboren estos resultados.

El protocolo consiste en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado que evaluará el efecto hemodinámico del uso de ivabradina en pacientes con CC y tratamiento vasopresor e inotrópico. La población del estudio incluirá a pacientes con CC secundario a IAM que cuenten con un catéter de flotación pulmonar. Se evaluarán y se

compararán los parámetros hemodinámicos obtenidos a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas en los pacientes con terapia estándar y en los pacientes con tratamiento estándar más ivabradina.

El presente estudio tiene la finalidad de incrementar la evidencia existente sobre el potencial beneficio del uso de ivabradina en pacientes con CC.

II. MARCO TEÓRICO

1. CHOQUE CARDIOGÉNICO

1.1. DEFINICIÓN

El choque cardiogénico representa la forma más grave de los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda. Se define como un estado crítico de hipoperfusión orgánica secundario a un gasto cardíaco reducido primariamente debido a disfunción cardíaca, que, de no revertirse, culmina en insuficiencia multiorgánica y muerte(1,2).

Los criterios clínicos para el diagnóstico son: (i) tensión arterial sistólica <90 mmHg por >30 minutos o el requerimiento del uso de vasopresores para mantener una tensión arterial sistólica >90 mmHg; (ii) congestión pulmonar o presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo; (iii) signos de perfusión orgánica alterada con alguno de los siguientes criterios: (a) estado mental alterado, (b) piel fría y pegajosa, (c) oliguria, (d) lactato sérico elevado(1).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Representa el 2-5% de los casos de insuficiencia cardíaca aguda, con una prevalencia en la unidad de cuidados intensivos del 14-16% (2).

Pese a los avances en las estrategias de reperfusión, el infarto agudo del miocardio con disfunción ventricular subsecuente es la causa más frecuente de choque cardiogénico, ocasionando, aproximadamente, el 80% de los casos(1).

Aunque pequeños insultos isquémicos pueden precipitar a la aparición de choque cardiogénico en pacientes con disfunción miocárdica preexistente, el choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio típicamente se asocia con una pérdida del miocardio ventricular izquierdo mayor al 40%. Las complicaciones mecánicas como defecto interventricular, ruptura de pared libre, e insuficiencia mitral grave aguda son causas menos frecuentes de CC secundario a infarto agudo del miocardio(1,3).

La incidencia de choque cardiogénico en los casos de síndrome coronario agudo es del 4-15%, de los cuales, el 30-40% de los casos ocurren al momento de admisión. Es más frecuente en el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST que en el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. El choque cardiogénico es la principal causa de muerte intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio(1,2,4).

A pesar de los avances en el tratamiento, incluyendo el tratamiento etiológico y el soporte circulatorio mecánico, la mortalidad intrahospitalaria es del 30-60%. Aproximadamente la mitad de las muertes ocurren en las primeras 24 horas de la presentación (2).

1.3. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la identificación y corrección de la causa subyacente. El tratamiento médico consiste en la administración de líquidos intravenosos para obtener un estado de euvolemia y de medicamentos vasoactivos(1,2). Los inotrópicos y los vasopresores intravenosos incrementan la contractilidad ventricular y el gasto cardiaco, reducen las presiones de llenado, y preservan la perfusión orgánica. Sin embargo, sus

efectos benéficos pueden ser contrarrestados al incrementar la frecuencia cardiaca, lo cual reduce el periodo diastólico y el volumen sistólico, e incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y la carga isquémica, lo cual puede culminar en un ciclo vicioso de disfunción miocárdica (3,5,6).

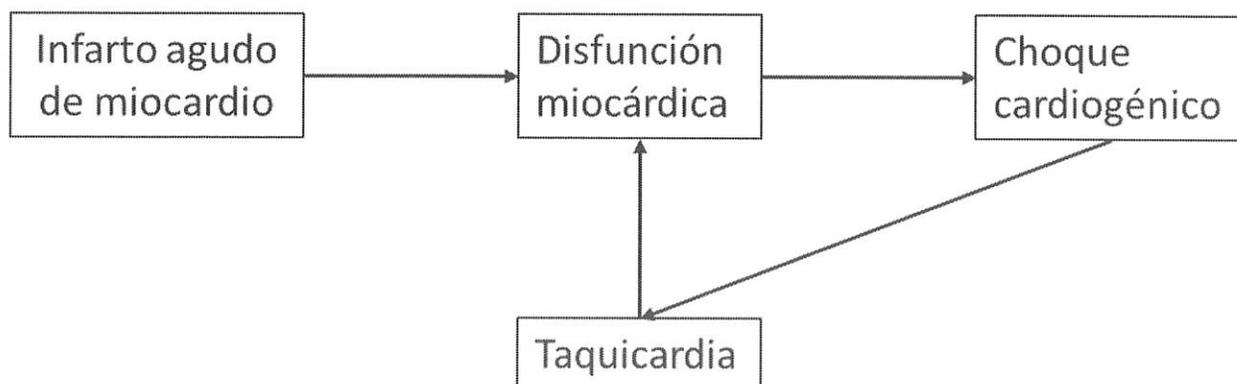


Figura 1. Representación gráfica del ciclo vicioso de disfunción miocárdica mediada por la taquicardia inducida por los inotrópicos y los vasopresores

2. IVABRADINA

2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Las células del nodo sinoatrial tienen la capacidad innata para generar un cambio cíclico en su potencial de membrana en reposo, que lo impulsa hacia el umbral necesario para la despolarización espontánea, capacidad denominada "automaticidad"(7). Esta despolarización es llevada a cabo a través de la apertura de canales transmembrana no selectivos denominados "canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización" (HCN). Los canales HCN se abren en respuesta a la hiperpolarización de la membrana celular, permitiendo el influjo de iones de sodio, generando una corriente lenta de despolarización diastólica automática, la

corriente “funny” (If). Existen 4 isoformas de HCN, de la cuales la HCN4 es la principal(7,8).

La ivabradina es un inhibidor selectivo de HCN4 sin efecto en otros canales expresados en el nodo sinoatrial, lo que conduce a una reducción en la pendiente de despolarización diastólica del potencial de acción del marcapasos, ralentizando así la frecuencia cardiaca. La ivabradina bloquea el canal en su estado abierto, por lo que se vuelve más potente a mayor frecuencia cardiaca. A concentraciones terapéuticas no se produce un bloqueo completo de la If,resultando en una reducción de la frecuencia cardiaca sin pérdida del control autónomo del marcapasos del nodo sinusal(7–9).

Como consecuencia de su mecanismo de acción específico, reduce la frecuencia cardiaca sin otros efectos hemodinámicos y electrofisiológicos. A diferencia de otros agentes reductores de la frecuencia cardiaca, como los beta bloqueadores, reduce la frecuencia cardiaca sin afectar la contractilidad del miocardio, la repolarización ventricular o la conducción intracardiaca(9,10).

2.2. POSOLOGÍA

La dosis terapéutica de ivabradina oscila entre 2,5 y 7,5 miligramos (mg) administrados dos veces al día. Normalmente se inicia con una dosis de 5 mg dos veces al día, en pacientes con alteraciones de la conducción o en quienes la bradicardia puede resultar en compromiso hemodinámico, se inicia con una dosis de 2.5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardiaca es superior a 60 latidos por minuto (LPM) y es bien tolerado, se incrementa a una dosis de 7.5 mg dos veces al día; si la frecuencia cardiaca oscila entre 50 y 60 LPM, se mantiene la misma dosis; si la frecuencia cardiaca es menor a

50 LPM o no se tolera adecuadamente, se reduce la dosis a 2.5 mg dos veces al día(7).

2.3. FARMACOCINÉTICA

Se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzando su concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora en condiciones de ayuno. Tiene una biodisponibilidad de un 40% debido al efecto de primer paso intestinal y hepático. La ingesta de alimentos retrasa su absorción en 1 hora e incrementa la exposición plasmática en un 20 a 40%. Se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas. Se somete a un extenso metabolismo hepático de primer paso por el citocromo P450 enzima CYP3A4, aspecto relevante por sus interacciones farmacológicas:

Se debe evitar su administración en conjunto con inhibidores de potencia moderada a intensa de CYP3A4, ya que puede resultar en toxicidad:

- Calcio antagonistas no dihidropiridínicos: diltiazem, verapamilo
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, telitromicina
- Drogas antirretrovirales: nelfinavir
- Agentes antifúngicos: ketoconazol, itraconazol
- Otros: jugo de toronja, nefazodona

Se debe evitar su administración en conjunto con inductores de CYP3A4, ya que se puede reducir su eficacia: rifampicina, barbitúricos, fenitoína(7,10).

Tiene una vida media eficaz de aproximadamente 6 horas. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces, aproximadamente el 4% de la dosis oral se excreta de forma inalterada por la orina (10).

2.4. EFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso cardiovascular más frecuente es la bradicardia, que puede resultar en síntomas como mareo o fatiga. Está contraindicado en bradicardia sinusal con frecuencia cardíaca menor a 60 LPM y en el síndrome del seno enfermo, por el riesgo de empeorar la bradicardia. La presencia de bloqueo auriculoventricular es una contraindicación relativa para su uso(7).

Incrementa la incidencia de fibrilación auricular, con un incremento del riesgo relativo del 15%, por lo que suele evitarse en pacientes con arritmia auricular o ventricular conocida(7,10).

Se ha asociado con la ocurrencia de torsade de pointes, por lo que debe tener precaución cuando se usa en conjunto con medicamentos que prolongan el intervalo QT(7,10).

Las alteraciones visuales, referidas como fosfenos, son el efecto adverso no cardiovascular más frecuente, se presenta en 3-5% de los pacientes. Consisten en un brillo transitorio dentro del campo visual. Se explican por los efectos en los canales

retinales de HCN. Usualmente son leves y transitorios, y frecuentemente mejoran con el tiempo(7,9,10).

Tiene el potencial de causar toxicidad fetal, por lo que está contraindicado en el embarazo(7).

2.5. INDICACIONES

2.5.1. USO CLÍNICO EN ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Se han demostrado los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina en pacientes con enfermedad arterial coronaria y angina estable crónica. Ha demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio, el tiempo para desarrollar isquemia durante el ejercicio, y la gravedad de la angina. Sin embargo, no modifica el pronóstico de los pacientes con angina crónica estable(7,9).

La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) la ha aprobado para el tratamiento sintomático de la angina crónica estable en adultos en ritmo sinusal y frecuencia cardíaca mayor a 70 LPM que no toleran o tienen contraindicación para el uso de beta-bloqueadores, o en combinación con beta-bloqueadores en pacientes no controlados con una dosis óptima de beta-bloqueadores(7).

Las guías de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) recomiendan la ivabradina como un tratamiento de segunda línea para el tratamiento de angina insuficientemente controlada en pacientes ya tratados con nitratos de acción corta y beta-bloqueadores o calcio antagonistas (recomendación clase IIa) (7).

2.5.2. USO CLÍNICO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

En pacientes con disfunción ventricular izquierda y ritmos cardíacos superiores a 70 LPM, la ivabradina redujo la frecuencia cardíaca media y los puntos finales compuestos de la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca(9).

No se ha demostrado cambio en la mortalidad ni en la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca cuando se ha probado la ivabradina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada. No hay evidencia suficiente de su uso en insuficiencia cardíaca aguda para emitir una recomendación(6–8).

La FDA (Administración de Comida y Drogas) y la EMA han aprobado el uso de ivabradina para reducir el riesgo de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (FEVI <35%) estable y sintomática, y frecuencia cardíaca mayor a 70 LPM pese al tratamiento con dosis máximas toleradas de beta-bloqueadores o con contraindicación para su uso(7).

Las guía de la ACC/AHA (Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón) y de la ESC estipulan que el uso de ivabradina puede considerarse para reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable con FEVI reducida (FEVI <35%) en clase funcional NYHA II-IV, con frecuencia cardíaca en reposo mayor a 70 LPM pese al tratamiento máximo con betabloqueadores, o cuando estos están contraindicados o no son tolerados (recomendación clase IIa)(7).

2.5.3. USO CLÍNICO EN TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA

La potencial utilidad de la ivabradina como tratamiento sintomático de la taquicardia sinusal inapropiada se ha reportado en múltiples reportes de caso y en pequeños estudios clínicos no aleatorizados(7,9).

Pese a que su uso no está aprobado por la FDA ni por la EMA, una declaración de consenso de expertos de la ACC/AHA/HRS (Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón/Sociedad del Ritmo Cardíaco) recomienda la ivabradina para el tratamiento sintomático de la taquicardia sinusal inapropiada (recomendación clase IIa)(7).

3. IVABRADINA EN CHOQUE CARDIOGÉNICO

El choque cardiogénico frecuentemente se acompaña de taquicardia, la cual tiene una naturaleza compensadora, además, el tratamiento inotrópico y/o vasopresor, administrado para restaurar la perfusión tisular, conduce aún más a la taquicardia, lo cual incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y la carga isquémica. La taquicardia excesiva inducida por vasopresores y/o inotrópicos puede llevar a un ciclo vicioso que culmina en choque cardiogénico refractario(11–13).

En pacientes con choque cardiogénico, puede ser benéfica la reducción de la frecuencia cardíaca al reducir el consumo miocárdico de oxígeno y al mejorar la perfusión miocárdica a través de la prolongación de la diástole(12,14). Debido a la imposibilidad de usar beta-bloqueadores en el choque cardiogénico por sus efectos hemodinámicos, se ha evaluado a la ivabradina en este contexto.

Los estudios preclínicos en animales han reportado resultados prometedores, con descenso en la frecuencia cardiaca sin descenso de la tensión arterial o el gasto cardiaco(6,15).

Se han publicado reportes de caso del uso de ivabradina en choque cardiogénico, tanto de origen isquémico como no isquémico, en todos con resultados positivos, con mejoría en los parámetros hemodinámicos y con adecuada tolerancia(4,12,14).

Pascual, et al. realizaron un análisis retrospectivo de 29 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en quienes se inició el tratamiento con ivabradina durante su hospitalización. Se usó una catecolamina en 16 pacientes (57.1%). Se encontró una reducción absoluta de la frecuencia cardiaca de 10 LPM a las 6 horas, de 11 LPM a las 24 horas y de 19 LPM al egreso. No se documentaron episodios de bradicardia significativa o hipotensión. Se concluyó que la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina fue bien tolerada en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, por lo que es una opción terapéutica, especialmente en pacientes con taquicardia excesiva inducida por catecolaminas(16).

Chiu, et al. evaluaron la eficacia y tolerabilidad del uso de ivabradina para reducir la frecuencia cardiaca en 5 pacientes con choque cardiogénico (1 de origen isquémico, 4 de origen no isquémico) y taquicardia (106 ± 8.2 LPM). Se analizaron los parámetros hemodinámicos y los parámetros gasométricos obtenidos mediante un catéter de flotación pulmonar en el momento previo al inicio de ivabradina y a las 6, 12, 24 y 48 horas posteriores al inicio de ivabradina. Todos los pacientes toleraron la ivabradina durante las 48 horas de evaluación. A las 24 horas del inicio de ivabradina se observó

una reducción significativa de la frecuencia cardiaca (91.6 ± 6.4 vs. 106 ± 6.8 LPM., $P = 0.04$), la presión de oclusión de la arteria pulmonar (24 ± 5 vs. 30 ± 4 mmHg, $P = 0.04$), y de la presión auricular derecha (9 ± 4.3 vs. 17 ± 6 mmHg, $P = 0.0002$); así como un incremento significativo de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (65 ± 5 vs. $51 \pm 9\%$, $P < 0.04$) y del volumen sistólico (vs. 37 ± 8 mL vs. 49 ± 13 mL, $P < 0.04$). No hubo cambios significativos en la presión arterial media (73.4 ± 7.5 vs. 75.8 ± 5.0 mmHg, $P = 0.81$) ni en el índice cardiaco (1.7 ± 0.2 vs. 2.5 ± 0.7 L/min/m² SC, $P = 0.58$). El soporte inotrópico se retiró exitosamente en los 5 pacientes (88 ± 30 h). Todos los pacientes fueron egresados vivos del hospital a 17 ± 7.9 días de haber iniciado ivabradina(11).

Gallet, et al. evaluaron los efectos del uso de ivabradina junto con dobutamina en 9 pacientes con choque cardiogénico de etiología no isquémica. Se documentó un descenso significativo de la frecuencia cardiaca sin descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni del gasto cardiaco. A las 24 horas del inicio de ivabradina, hubo mejoría en la presión arterial, la uresis horaria, la saturación venosa de oxígeno y la concentración de NT-proBNP(17).

Barilla, et al. evaluaron los efectos del uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST mediante un estudio aleatorizado con 28 pacientes con tratamiento estándar y 30 pacientes con tratamiento estándar e ivabradina, todos con balón de contrapulsación aórtico. Se determinó la clase funcional (NYHA), la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y la concentración de NT-proBNP al momento de admisión, a 1 semana, a 1 mes, a 3 meses y a 6 meses; la FEVI y la función diastólica fueron evaluados al

momento de admisión y a los 3 meses. En el grupo con ivabradina se presentó una reducción significativa de la frecuencia cardíaca, de la disfunción diastólica y de la concentración de NT-proBNP; mientras que se presentó un aumento significativo en la presión arterial y de la FEVI. No hubo diferencias significativas en la mortalidad. No se presentaron efectos adversos en el grupo con ivabradina(18).

A la fecha, no hay estudios clínicos que evalúen de manera conjunta los parámetros hemodinámicos y los desenlaces clínicos a corto plazo ante el uso de ivabradina en choque cardiogénico.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. JUSTIFICACIÓN

A pesar del advenimiento de nuevas terapias, el choque cardiogénico secundario a un infarto agudo del miocardio continúa presentando una elevada mortalidad. Dada la alentadora evidencia reportada en reportes de casos y en pequeños ensayos clínicos, se cree que la ivabradina puede tener un papel en el tratamiento de pacientes con taquicardia y choque cardiogénico. Actualmente no existe en la literatura algún ensayo clínico aleatorizado que evalúe de forma conjunta los parámetros hemodinámicos y los desenlaces clínicos ante el uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de ivabradina junto a terapia médica estándar disminuye significativamente la frecuencia cardiaca en comparación con terapia médica estándar en pacientes con taquicardia inapropiada (>110 LPM) y choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio?

IV. OBJETIVOS

Primario

- Evaluar la frecuencia cardíaca a las 24 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.

Secundarios

- Evaluar la frecuencia cardíaca (FC) a las 0, 6, 12 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar la presión arterial media (PAm) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar la presión arterial pulmonar media (PAPm) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.

- Evaluar la presión venosa central (PVC) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar la presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar el volumen sistólico indexado (VSi) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar las resistencias vasculares sistémicas indexadas (RVS_i) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar el gasto cardiaco (GC) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.

- Evaluar el índice cardiaco (IC) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Evaluar el poder cardiaco (PC) a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas de la iniciación de ivabradina mas terapia estándar en comparación con la terapia estándar en los pacientes con taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Comparar el tiempo al retiro del soporte inotrópico en pacientes con y sin el uso de ivabradina en pacientes con taquicardia y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Comparar el tiempo al retiro del soporte vasopresor en pacientes con y sin el uso de ivabradina en pacientes con taquicardia y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Comparar el tiempo al retiro del soporte circulatorio mecánico en pacientes con y sin el uso de ivabradina en pacientes con taquicardia y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.
- Comparar los días de estancia intrahospitalaria (EIH) en pacientes con y sin el uso de ivabradina en pacientes con taquicardia y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.

- Comparar la tasa de mortalidad al egreso en pacientes con y sin el uso de ivabradina en pacientes con taquicardia y choque cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio.

V. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: el uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio reduce de forma significativa la frecuencia cardiaca a las 24 horas de su inicio.

Hipótesis nula: el uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio no reduce de forma significativa la frecuencia cardiaca a las 24 horas de su inicio.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo, comparativo, controlado, de asignación aleatoria, de etiqueta abierta.

2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1 POBLACIÓN OBJETIVO: pacientes que presentan taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio

2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE: todos los pacientes adultos que presentan taquicardia inapropiada y choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio y se encuentren hospitalizados en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 110 latidos por minuto y choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio ingresados en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
- Los criterios para el diagnóstico de choque cardiogénico serán: (i) tensión arterial sistólica <90 mmHg por >30 minutos o el requerimiento del uso de vasopresores para mantener una tensión arterial sistólica >90 mmHg; (ii)

congestión pulmonar o presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo;

(iii) signos de perfusión orgánica alterada con alguno de los siguientes criterios:

(a) estado mental alterado, (b) piel fría y pegajosa, (c) oliguria, (d) lactato sérico elevado.

- Monitoreo hemodinámico con catéter pulmonar.
- Voluntad y acuerdo del médico tratante para el uso de ivabradina (off label) en el contexto de choque cardiogénico asociado a infarto en un paciente con taquicardia inapropiada

2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ritmo no sinusal
- Ausencia de colocación de catéter pulmonar
- Historia de intolerancia a la ivabradina
- Presencia de bloqueo sinoauricular o auriculoventricular de cualquier grado al momento del diagnóstico
- Pacientes embarazadas

2.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Muerte en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario

- Retiro del catéter de flotación pulmonar antes de haber transcurrido 24 horas desde el inicio de la terapia.
- Desarrollo de bradicardia menor a 40 latidos por minuto

3. TAMAÑO MUESTRAL:

Considerando un poder estadístico de 90% (beta-1), un nivel de significancia (alfa) a dos colas de 0.05, y basándonos en estudios previos (Chiu, et al.) donde se ha demostrado una reducción de la frecuencia cardiaca con el uso de ivabradina en choque cardiogénico (91.6 ± 6.4 vs. 106 ± 6.8 LPM., $P = 0.04$) a las 24 horas del inicio de tratamiento, se requieren 5 pacientes por grupo para demostrar diferencias estadísticamente significativas. Considerando posibles pérdidas (20%), se incluirán 6 pacientes por grupo para una muestra final de 12 pacientes.

4. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

4.1 Variables independientes

- Grupo que recibirá tratamiento estándar
- Grupo que recibirá tratamiento estándar mas ivabradina, se iniciará con una dosis oral cada 12 horas de 5 mg, y se titulará (en caso de ser necesario) a 7.5 mg de acuerdo con la frecuencia cardiaca, con la finalidad de conseguir una frecuencia cardiaca <110 latidos por minuto.

4.2 Variables dependientes

- Parámetros hemodinámicos a las 0, 6, 12, 24 y 48 horas: frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión arterial pulmonar media, presión venosa central, presión de oclusión arterial pulmonar, volumen sistólico indexado, resistencias vasculares sistémicas indexadas, gasto cardíaco, índice cardíaco y poder cardíaco.
- Tiempo necesario al retiro del soporte inotrópico, tiempo necesario al retiro del soporte vasopresor, tiempo al retiro del soporte circulatorio mecánico, tiempo de estancia hospitalaria, y tasa de supervivencia

5. TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Los pacientes serán reclutados en la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Una vez verificados que se cumplan los criterios del estudio, se realizará la asignación aleatoria a ivabradina o tratamiento estándar utilizando una plataforma digital con una base consecutiva de números al azar en 3 bloques permutados de 4 elementos. Se determinarán, mediante un catéter pulmonar, los siguientes parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión arterial pulmonar media, presión venosa central, presión de oclusión arterial pulmonar, volumen sistólico indexado, resistencias vasculares sistémicas indexadas, gasto cardíaco, índice cardíaco y poder cardíaco. Además, se evaluará el tiempo necesario para el retiro del soporte inotrópico, el tiempo necesario para el retiro del soporte vasopresor, el tiempo al retiro del soporte circulatorio mecánico, el tiempo de estancia hospitalaria, y la tasa de supervivencia.

6. PLAN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo las variables binarias se describirán como frecuencias y proporciones y se analizarán con la prueba de independencia de Pearson (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, según el número de individuos. Las variables cuantitativas se analizarán primero con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk's y se describirán como paramétricas (media, desviación estándar, mínimo-máximo) o no paramétricas (mediana, rango intercuartil, mínimo-máximo) en consecuencia. Se utilizarán tablas y gráficas para la descripción de datos.

Se utilizarán las pruebas de Mann-Whitney, t de student, y chi cuadrada para hacer comparaciones no ajustadas de variables continuas y categóricas, respectivamente. Para la estadística paramétrica se utilizará el análisis de sobrevida mediante la prueba de Log rank. Se realizará un análisis multivariado y un modelo ajustado de regresión incluyendo las covariables que hayan arrojado resultados estadísticamente significativos en el análisis univariado de co-variables.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Temporalidad
Reclutamiento de casos	Agosto 2022 - Marzo 2023
Intervención farmacológica y medición de variables	Agosto 2022 - Marzo 2023
Análisis de datos y resultados	Abril 2023 – Junio 2023
Reporte final	Julio 2023

VII. RESULTADOS

1. POBLACIÓN

Se evaluó a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con el diagnóstico de choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio y taquicardia inapropiada (>110 LPM) entre septiembre/2022 y marzo/2023. Solo se analizaron a los pacientes que sobrevivieron y permanecieron con un catéter de flotación pulmonar para la determinación de las variables hemodinámicas durante, al menos, 24 horas. Se analizó a un total de 12 pacientes, 6 pacientes recibieron laterapia estándar para choque cardiogénico y 6 pacientes recibieron la terapia estándar para choque cardiogénico mas ivabradina.

2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CARACTERÍSTICAS BASALES

Las variables demográficas y características basales de la población de estudio se describen en la tabla 1. La totalidad de pacientes que completaron el seguimiento fueron de género masculino con una edad promedio de 60.2 años, encontrándose una diferencia significativa en la edad promedio entre ambos grupos, siendo de mayor edad los pacientes en el grupo de tratamiento con ivabradina (65 vs 54 años).

Ambos grupos fueron estadísticamente similares en cuanto a medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal [IMC] y área de superficie corporal[ASC]), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial sistémica [HAS], diabetes mellitus [DM], dislipidemia y tabaquismo), comorbilidades (infarto agudo del miocardio [IAM] previo, angioplastia coronaria transpercutánea [ACTP] previa, ictus previo e insuficiencia cardiaca [IC] conocida), sitio de localización del infarto, arteria responsable del infarto,

estrategia de reperfusión empleada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), concentración plasmática de troponina T de alta sensibilidad (TnT-HS) y concentración plasmática de NT-proBNP.

Tabla 1. Variables demográficas y características basales

	Total	Ivabradina	Control	p
Edad (años)	60.2 (9.2)	65.8 (5.7)	54.6 (8.8)	0.027
Peso (kg)	71 (67.5-75)	70 (65-70)	75 (72-75)	0.555
Talla (m)	160.5 (154.5-167.5)	161.5 (154-166)	160 (155-169)	0.716
ASC (m2)	1.78 (1.69-1.83)	1.71 (1.68-1.78)	1.82 (1.79-1.84)	0.529
IMC (kg/m2)	27.6 (3.7)	28.4 (4.1)	26.8 (3.5)	0.502
HAS	7 (58.3%)	3 (50%)	4 (66.6%)	0.558
DM	8 (66.6%)	4 (66.6%)	4 (66.6%)	1.000
Dislipidemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Tabaquismo	10 (83.3%)	4 (66.6%)	6 (100%)	0.121
IAM previo	2 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1.000
ACTP previa	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (16.6%)	0.296
ictus previo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
IC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Reperfusión	9 (75%)	5 (83.3%)	4 (66.6%)	0.505
-ACTP	5 (41.6%)	3 (50%)	2 (33.3%)	
-Trombólisis	4 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	
Localización IAM				0.164
-Inferior	3 (25%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	
-Anterior	7 (58.3%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	
-Lateral	2 (16.5%)	0 (0%)	2 (33.3%)	
Arteria responsable del infarto				0.117
-Coronaria derecha	2 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	
-Descendente anterior	7 (58.3%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	
-Circunfleja	3 (25.0%)	0 (0%)	3 (50%)	
FEVI (%)	20.5 (18.5-30)	24 (17-33)	20 (20-24)	0.532
TnT-HS (ng/ml)	8692 (1645.5-35291.5)	35291.5 (1760-49723)	3165 (1531-14145)	0.062
NT-proBNP (pg/ml)	4893.5 (2534-7867)	4157 (1420-7437)	5288 (4562-8297)	0.887

El 58% de los pacientes presentó un IAM de localización anterior, siendo la arteria descendente anterior la arteria responsable del infarto en la misma proporción de pacientes. El 75% de los pacientes recibió una terapia de reperfusión (41.6% angioplastia coronaria transpercutánea primaria [ACTP] y 33.3% trombolisis). Al momento del inicio del seguimiento, la FEVI promedio fue de 20%, la concentración plasmática promedio de NT-proBNP fue de 4893.5 pg/ml y la concentración plasmática promedio de TnT-HS fue de 8692 ng/ml.

3. DESENLACES HEMODINÁMICOS

Las variables hemodinámicas estudiadas se describen en la tabla 2. Aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca a las 24 horas ($P=0.074$), si se encontró una diferencia significativa a las 12 horas ($P=0.003$) y a las 48 horas ($P=0.029$), con una diferencia de 23 LPM menos y 12 LPM menos, respectivamente, en el grupo que recibió ivabradina (representado en la figura 2).

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la presión arterial media (PAm), en la presión arterial pulmonar media (PAPm), en la presión de oclusión arterial pulmonar (POAP), en la presión venosa central (PVC), en el volumen sistólico indexado (VSi), en las resistencias vasculares sistémicas indexadas (RVSi), en el gasto cardíaco (GC), en el índice cardíaco (IC) (representado en la figura 3) o en el poder cardíaco (PC) a las 6, 12, 24 y 48 horas.

Tabla 2. Desenlaces hemodinámicos

	Basal	6 horas	12 horas	24 horas	48 horas
FC (LPM)					
Total	115.0 (5.4)	108.8 (12.7)	102.6 (16.5)	97.5 (15.2)	98.3 (11.8)
Ivabradina	116.8 (5.8)	104.8	91.0 (11.7)	91.0 (13.6)	92.0 (7.4)

		(13.8)			
Control	113.3 (4.8)	112.8 (11.3)	114.3 (11.6)	104.0 (15.0)	104.6 (12.5)
Diferencia	3.5	8	23.3	13	12.6
P	0.859	0.149	0.003	0.074	0.029
PAm (mmHg)					
Total	82.5 (11.5)	79.9 (10.8)	77.5 (12.8)	74.8 (8.0)	77.4 (9.0)
Ivabradina	78.6 (12.5)	79.3 (7.3)	78.1 (13.8)	74.0 (8.7)	74.6 (9.8)
Control	86.3 (10.0)	80.5 (14.2)	77.0 (13.0)	75.6 (8.0)	80.1 (8.0)
Diferencia	7.6	1.1	1.1	1.6	5.5
P	0.134	0.431	0.558	0.369	0.156
PAPm (mmHg)					
Total	27.4 (8.9)	26.5 (5.4)	25.0 (2.2)	24.4 (4.3)	25.5 (7.5)
Ivabradina	28.0 (10.6)	24.5 (4.5)	22.8 (4.0)	23.1 (3.3)	22.8 (6.0)
Control	26.8 (7.9)	28.6 (5.9)	27.1 (10.0)	25.6 (5.2)	28.2 (8.4)
Diferencia	1.1	4.1	4.3	2.5	5.4
P	0.582	0.100	0.175	0.172	0.139
POAP (mmHg)					
Total	15.8 (5.3)	13.6 (4.2)	15.6 (5.9)	15.0 (3.8)	13.6 (4.0)
Ivabradina	15.1 (5.8)	12.8 (4.8)	15.1 (7.3)	14.3 (3.8)	12.4 (5.0)
Control	16.5 (5.2)	14.5 (3.9)	16.1 (4.8)	15.8 (4.1)	14.8 (2.5)
Diferencia	1.3	1.6	1	1.5	2.4
P	0.343	0.263	0.393	0.265	0.187
PVC (mmHg)					
Total	10.5 (3.7)	10 (5.0)	8.9 (5.3)	8.7 (3.8)	11.1 (5.7)
Ivabradina	11.6 (3.9)	11.1 (6.8)	9.1 (6.3)	9.1 (4.4)	9.6 (7.0)
Control	9.5 (3.6)	8.8 (2.3)	8.6 (4.8)	8.3 (3.6)	12.6 (4.3)
Diferencia	2.1	2.3	0.5	0.8	3.0
P	0.827	0.776	0.559	0.635	0.220
VSi (ml/m2)					
Total	19.4 (5.7)	22.2 (8.6)	22.6 (10.1)	20.3 (7.2)	21.4 (7.1)
Ivabradina	17.7 (5.7)	22.8 (7.2)	26.0 (11.7)	20.4 (5.0)	22.4 (4.0)
Control	21.1 (5.6)	21.6 (10.5)	19.2 (7.8)	20.2 (9.5)	20.3 (5.5)
Diferencia	3.4	1.2	6.8	0.2	2.1
P	0.161	0.592	0.868	0.520	0.667
RVS_i(DSm²/cm⁵)					
Total	2473 (595)	2384 (441)	2208 (532)	2331 (542)	2235 (634)
Ivabradina	2351 (296)	2516 (524)	2149 (453)	2369 (564)	2216 (691)
Control	2596 (810)	2251 (333)	2267 (640)	2293 (570)	2255 (652)
Diferencia	245	264	117	76	38
P	0.936	0.336	0.521	0.748	0.916
GC(L/min)					
Total	4.31 (0.98)	4.30 (0.95)	4.69 (1.41)	4.21 (0.94)	4.50 (1.30)
Ivabradina	4.13 (1.04)	3.98 (0.85)	4.82 (1.63)	4.05 (1.01)	4.55 (1.71)
Control	4.48 (0.97)	4.62 (1.00)	4.57 (1.30)	4.38 (0.94)	4.45 (0.95)
Diferencia	0.34	0.64	0.24	0.33	0.10
P	0.284	0.128	0.610	0.283	0.544
IC (L/min/m²)					
Total	2.49 (0.48)	2.41 (0.58)	2.63 (0.80)	2.36 (0.59)	2.52 (0.82)

Ivabradina	2.32 (0.56)	2.24 (0.52)	2.70 (0.91)	2.46 (0.67)	2.54 (1.03)
Control	2.66 (0.36)	2.58 (0.64)	2.56 (0.75)	2.26 (0.53)	2.50 (0.67)
Diferencia	0.34	0.33	0.14	0.19	0.038
P	0.120	0.170	0.613	0.294	0.526
PC (W)					
Total	0.79 (0.24)	0.76 (0.24)	0.82 (0.33)	0.69 (0.18)	0.76 (0.24)
Ivabradina	0.73 (0.28)	0.69 (0.16)	0.84 (0.34)	0.65 (0.17)	0.74 (0.29)
Control	0.85 (0.20)	0.83 (0.31)	0.80 (0.34)	0.73 (0.20)	0.78 (0.22)
Diferencia	0.11	0.14	0.04	0.08	0.04
P	0.223	0.172	0.583	0.224	0.398

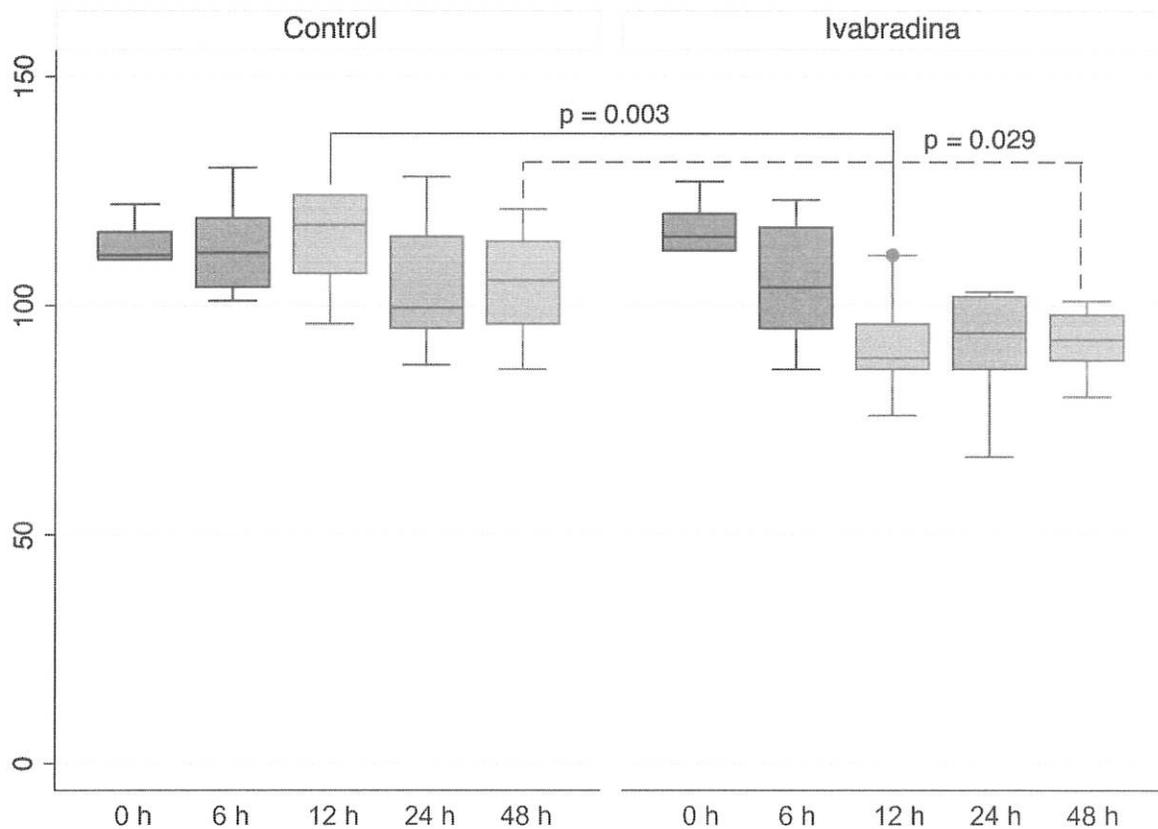


Figura 2. Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) en los diferentes puntos de tiempo del estudio (0h, 6h, 12h, 24h, 48h) según el tratamiento (ivabradina o control). Se hace mención de los valores de P considerados significativos; el resto de las comparaciones con valor de $P > 0.05$

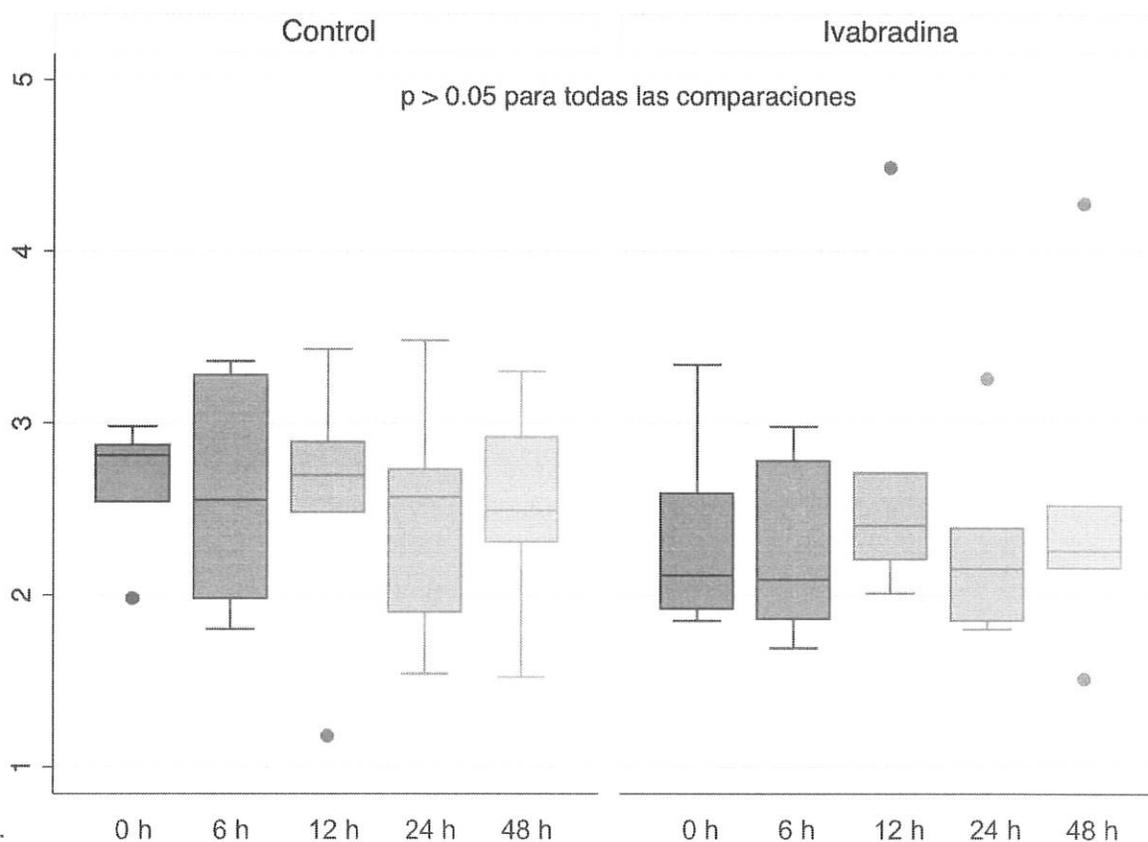


Figura 3. Índice cardiaco (L/min/m² SC) en los diferentes puntos de tiempo del estudio (0h, 6h, 12h, 24h, 48h) según el tratamiento (ivabradina o control). Todas las comparaciones con valor de P >0.05

4. SOPORTE INOTRÓPICO, VASOPRESOR Y CIRCULATORIO MECÁNICO DURANTE EL ESTUDIO

El uso de soporte inotrópico, vasopresor y circulatorio mecánico durante el seguimiento se describe en la tabla 3. No hubo diferencias significativas en cuanto al uso de medicamentos inotrópicos o vasopresores ni en el uso de dispositivos de soporte mecánico circulatorio entre grupos. Se utilizaron medicamentos inotrópicos en el 91.6% de los pacientes (en el 100% de los pacientes con uso de ivabradina y en el 83.3% de los pacientes con terapia estándar). Se utilizaron medicamentos vasopresores en el

66.6% de los pacientes (en el 83.3% de los pacientes con uso de ivabradina y en el 50% de los pacientes con terapia estándar). Se colocó un dispositivo mecánico de asistencia ventricular (balón de contrapulsación intraaórtico [BCIA] o Impella CP) en el 58.3% de los pacientes (en el 50% de los pacientes con uso de ivabradina en el 66.6% de los pacientes con terapia estándar).

No hubo diferencias significativas en cuanto a la duración del soporte inotrópico, vasopresor o circulatorio mecánico entre grupos. Se retiró el soporte inotrópico, vasopresor y circulatorio mecánico en los 12 pacientes estudiados. La duración promedio del soporte inotrópico fue de 101±34 horas, del soporte vasopresor fue de 54±41 horas y del soporte circulatorio mecánico fue de 72±26 horas.

Tabla 3. Soporte inotrópico, vasopresor y circulatorio mecánico durante el estudio

	Total	Ivabradina	Control	P
Uso de dobutamina durante el estudio	11 (91.6%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0.296
Uso de levosimendan durante el estudio	4 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1.000
Uso de soporte inotrópico durante el estudio	11 (91.6%)	6 (100%)	5 (83.3%)	0.296
Uso de norepinefrina durante el estudio	8 (66.6%)	5 (83.3%)	3 (50%)	0.221
Uso de vasopresina durante el estudio	2 (16.6%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	1.000

Uso de soporte vasopresor	8 (66.6%)	5 (83.3%)	3 (50%)	0.221
Uso de soporte circulatorio mecánico durante el estudio				
-BCIA	7 (58.3%)	3 (50%)	4 (66.6%)	0.558
-Impella	-6 (50%)	-2 (33.3%)	-4 (66.6%)	
	-1 (8.3%)	-1 (16.6%)	-0 (0%)	
Duración del soporte inotrópico (horas)	101 (34.2)	110 (34.1)	91 (39.1)	0.273
Duración del soporte vasopresor (horas)	54.8 (41.5)	46.2 (40.0)	69.3 (56.7)	0.456
Duración del soporte mecánico circulatorio (horas)	72 (26.9)	94.6 (26.7)	55 (17.7)	0.077

5. DESENLACES CLÍNICOS

Los desenlaces clínicos se describen en la tabla 4. No hubo diferencias significativas en los días de estancia intrahospitalaria ni en la tasa de supervivencia entre grupos. El tiempo de estancia intrahospitalaria promedio fue de 13 ± 5 días. Diez pacientes fueron egresados vivos del hospital, dos pacientes del grupo que recibió ivabradina fallecieron durante la hospitalización, en ambos casos, secundario a complicaciones infecciosas que desencadenaron sepsis y choque séptico.

Tabla 4. Desenlaces clínicos

	Total	Ivabradina	Control	P
Tiempo de estancia intrahospitalaria (días)	13.9 (5.2)	13.6 (6.3)	14.1 (5.2)	0.809
Supervivencia	10 (83.3%)	4 (66.6%)	6 (100%)	0.121

6. EFECTOS ADVERSOS

Durante el seguimiento, ningún paciente del grupo que recibió terapia estándar mas ivabradina presentó bradicardia, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, arritmia ventricular o alteraciones visuales.

VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio sobre el uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio y taquicardia >110 LPM se encontró una reducción significativa de la frecuencia cardiaca a las 12 y 48 horas del inicio de la administración de ivabradina, lo cual se asemeja a los resultados reportados por Chiu, et al(11), donde se encontró una reducción significativa de la frecuencia cardiaca a las 24 horas de haber iniciado la terapia en 5 pacientes con choque cardiogénico de origen isquémico y no isquémico; por Pascual, et al(16), donde se encontró una reducción significativa de la frecuencia cardiaca a partir de las 6 horas del inicio de ivabradina en 29 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y taquicardia inducida por catecolaminas; y por Gallet et al.(17), en donde se reportó una reducción significativa de la frecuencia cardiaca a las 24 horas de haber iniciado la ivabradina en 9 pacientes con choque cardiogénico refractario de origen isquémico y no isquémico.

A diferencia de los resultados publicados por Chiu, et al, donde se reportó una reducción significativa de la presión de oclusión arterial pulmonar y de la presión venosa central a las 24 horas de haber iniciado la terapia con ivabradina, y un incremento en el volumen sistólico, también a las 24 horas de haber iniciado la terapia(11), nosotros no encontramos cambios significativos en las presiones de llenado intracardiacas ni en el volumen sistólico del ventrículo izquierdo en ningún momento del seguimiento.

Al igual que los resultados reportados por Chiu et al. y Pascual, et al.(11,16), la administración de ivabradina no se asoció a cambios en la presión arterial ni en el índice cardiaco.

En cuanto a los desenlaces clínicos, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo necesario para el retiro del soporte vital, en los días de estancia intrahospitalaria ni en la mortalidad, sin embargo, se estima que es debido al tamaño de la población estudiada. En el estudio publicado por Barilla, et al, se reportó un incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una reducción de la disfunción diastólica a 3 meses de haber cursado con choque cardiogénico y uso de ivabradina (18).

Al igual que en el resto de los ensayos clínicos acerca del uso de ivabradina en choque cardiogénico (11,16–18), en nuestro estudio no se reportó la aparición de efectos adversos asociados al uso de ivabradina, ningún paciente presentó bradicardia, trastornos de la conducción, arritmias o alteraciones visuales.

Concluimos que, a expensas de la falta de estudios clínicos más grandes y con mayor poder estadístico, el uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico parece ser seguro y efectivo para reducir la frecuencia cardiaca, sin alterar de forma deletérea otros parámetros hemodinámicos, especialmente en los pacientes con taquicardia inducida por agonistas simpaticomiméticos, lo cual pudiera tener efectos clínicos favorables a mediano y largo plazo como se ha reportado en otros ensayos clínicos.

Sugerimos la realización de estudios clínicos a mayor escala para evaluar el impacto clínico del uso de ivabradina en pacientes con choque cardiogénico, y que contemplen incluir desenlaces clínicos compuestos para analizar el impacto que esta terapia podría tener sobre el pronóstico en este grupo de pacientes.

IX. REFERENCIAS

1. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015. p. 1223–30.
2. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug 1;22(8):1315–41.
3. 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. Vol. 8, *JACC: Heart Failure*. Elsevier Inc.; 2020. p. 879–91.
4. Post F, Münzel T. Ivabradin - eine neue therapieoption bei kardiogenem schock? *Herz*. 2009 May;34(3):224–9.
5. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1659–69.
6. Akodad M, Lim P, Roubille F. Does ivabradine balance dobutamine effects in cardiogenic shock? A promising new strategy. Vol. 218, *Acta Physiologica*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 73–7.
7. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. *The Clinical Use of Ivabradine*. 2017.

8. Ide T, Ohtani K, Higo T, Tanaka M, Kawasaki Y, Tsutsui H. Ivabradine for the treatment of cardiovascular diseases. Vol. 83, Circulation Journal. Japanese Circulation Society; 2019. p. 252–60.
9. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. McGraw Hill; 2019.
10. Gilman G. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica 13^a Edición.
11. Chiu MH, Howlett JG, Sharma NC. Initiation of ivabradine in cardiogenic shock. ESC Heart Fail. 2019 Oct 1;6(5):1088–91.
12. Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, Leclercq F, Davy JM, Rhéaume E, et al. Is ivabradine suitable to control undesirable tachycardia induced by dobutamine in cardiogenic shock treatment? Med Hypotheses. 2013 Aug;81(2):202–6.
13. Elzeneini M, Aranda JM, Al-Ani M, Ahmed MM, Parker AM, Vilaro JR. Hemodynamic effects of ivabradine use in combination with intravenous inotropic therapy in advanced heart failure. Vol. 26, Heart Failure Reviews. Springer; 2021. p. 355–61.
14. Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Metra M. Ivabradine during cardiogenic shock: A clinical case and review of the literature. Heart and Lung. 2015 Jan 1;44(1):57–8.
15. Lattuca B, Roubille F. Ivabradine: A promising drug in cardiogenic shock to prevent the undesirable sinus tachycardia induced by dobutamine? Vol. 178, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 308–10.

16. Pascual Izco M, Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Del Castillo Carnevalli H, Jiménez Mena M, Camino López A, et al. Clinical Experience with Ivabradine in Acute Heart Failure. *Cardiology (Switzerland)*. 2016 Jun 14;134(3):372–4.
17. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, et al. Hemodynamic effects of Ivabradine in addition to dobutamine in patients with severe systolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):450–5.
18. Barillà F, Pannarale G, Torromeo C, Paravati V, Acconcia MC, Tanzilli G, et al. Ivabradine in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Preliminary Randomized Prospective Study. *Clin Drug Investig*. 2016 Oct 1;36(10):849–56.