

Ivabradina como apoyo a la contrapulsación aórtica en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

Rafael Porcile¹, Ricardo Levin², Gabriel Pérez Baztarrica³, Alejandro Botbol⁴

Resumen

Introducción. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada bajo tratamiento con inotrópicos tienden a la taquicardia sinusal, principalmente, por: 1) efecto compensador neuroendocrino, 2) efecto farmacológico, 3) imposibilidad del uso de beta bloqueantes por interferir en el efecto inotrópico.

Objetivos. Evaluar mediante cateterismo pulmonar el efecto hemodinámico de la ivabradina en la taquicardia sinusal durante el tratamiento de la IC avanzada bajo contrapulsación aórtica.

Material y métodos. Entre el 1° de Enero de 2014 y el 1° de Mayo de 2020, se incluyeron prospectivamente todos los pacientes admitidos al área de cardiología crítica por IC aguda de etiología isquémico-necrótica refractaria al tratamiento farmacológico vía oral e indicación de inotrópicos y contrapulsación intra-aórtica, en ritmo sinusal con más de 110 latidos por minuto (lpm) de frecuencia cardíaca.

Resultados. El estudio incluyó a 55 pacientes (33 hombres) con edad promedio de 61,9 años. Post tratamiento con ivabradina, la frecuencia cardíaca bajó de 118 ± 5 lpm a 93 ± 8 lpm ($p=0,0002$), el volumen minuto cardíaco aumentó de 4637 ± 610 ml a 5176 ± 527 ml ($p=0,03$) y el volumen sistólico promedio se incrementó significativamente de $39,29 \pm 5,2$ a $55,65 \pm 7,7$ ml ($p=0,002$). No se observaron diferencias significativas pre y post tratamiento en los registros de las presiones de la aurícula derecha ni en las presiones capilar pulmonar, así como en los cálculos de resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. No se observaron efectos adversos de las drogas hasta transcurridas cinco vidas medias luego de suspenderla.

Conclusiones. La ivabradina mejora la efectividad de la contrapulsación aórtica evaluada mediante catéter de Swan Ganz en paciente con IC avanzada tratada con agentes inotrópicos.

Insuf Card 2020;15(3):64-69

Palabras clave: Ivabradina - Insuficiencia cardíaca avanzada - Balón de contrapulsación aórtico - Taquicardia sinusal - Cateterismo pulmonar - Tratamiento inotrópico

¹ Médico cardiólogo universitario. Jefe Departamento Cardiología. Hospital Universitario 4.0. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Director de la Carrera Universitaria de especialista en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Director de la Maestría en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Coordinador Unidad de Cardiología Crítica. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Carrera de especialista en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

³ Médico cardiólogo. Director de Residencia. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Carrera de especialista en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico. Decano de la Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Institución: Departamento de Cardiología y Cátedra de Fisiología. Hospital Universitario 4.0. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Rafael Porcile.
Libertador 7000 (CP: 1429). Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Tel: (054) 1147882925.
E-mail: rafael.porcile@uai.edu.ar

Recibido: 02/06/2020

Aceptado: 13/08/2020

Summary

Ivabradine to support aortic balloon pump in patients with advanced heart failure

Background. Patients with advanced heart failure (HF) under inotropic treatment tend to sinus tachycardia, mainly due to: 1) neuroendocrine compensatory effect, 2) pharmacological effect, 3) impossibility of using beta-blockers because they interfere with the inotropic effect.

Objectives. To evaluate the hemodynamic effect of ivabradine on sinus tachycardia during the treatment of advanced HF under aortic balloon pump using pulmonary catheterization.

Material and methods. Between January 1, 2014 and May 1, 2020, all patients admitted to the critical cardiology area for acute HF of ischemic-necrotic etiology refractory to oral pharmacological treatment and indication of inotropic drugs and aortic balloon pump were prospectively included, in sinus rhythm with more than 110 beats per minute (bpm) of heart rate.

Results. The study included 55 patients (33 men) with a mean age of 61.9 years. Post-treatment with ivabradine, the heart rate decreased from 118 ± 5 bpm to 93 ± 8 bpm ($p=0.0002$), the cardiac minute volume increased from 4637 ± 610 ml to 5176 ± 527 ml ($p=0.03$) and mean stroke volume increased significantly from 39.29 ± 5.2 to 55.65 ± 7.7 ml ($p=0.002$). No significant differences were observed before and after treatment in the recordings of the pressures of the right atrium or in the pulmonary capillary pressures, as well as in the calculations of systemic and pulmonary vascular resistance. No adverse effects of the drugs were observed until five half-lives after stopping it.

Conclusions. Ivabradine improves the effectiveness of aortic balloon pump evaluated by means of a Swan Ganz catheter in patients with advanced HF treated with inotropic agents.

Keywords: Ivabradine - Advanced heart failure - Aortic balloon pump - Sinus tachycardia - Pulmonary catheterization - Inotropic treatment

Resumo

Ivabradina para suportar o balão de contrapulsação intra-aórtica em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Introdução. Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) avançada em tratamento inotrópico tendem a apresentar taquicardia sinusal, principalmente devido a: 1) efeito compensatório neuroendócrino, 2) efeito farmacológico, 3) impossibilidade de uso de betabloqueadores por interferirem no efeito inotrópico.

Objetivo. Avaliar o efeito hemodinâmico da ivabradina na taquicardia sinusal durante o tratamento da IC avançada sob contrapulsação aórtica por cateterismo pulmonar.

Material e métodos. Entre 1º de Janeiro de 2014 e 1º de Maio de 2020, foram incluídos prospectivamente todos os pacientes admitidos na área de cardiologia crítica por IC aguda de etiologia isquêmica-necrótica refratária ao tratamento farmacológico oral e indicação de inotrópicos e de balão de contrapulsação intra-aórtico, em ritmo sinusal com mais de 110 batimentos por minuto (bpm) de frequência cardíaca.

Resultados. O estudo incluiu 55 pacientes (33 homens) com idade média de 61,9 anos. Após o tratamento com ivabradina, a frequência cardíaca caiu de 118 ± 5 bpm para 93 ± 8 bpm ($p=0,0002$), o volume minuto cardíaco aumentou de 4637 ± 610 ml para 5176 ± 527 ml ($p=0,03$) e o volume sistólico médio aumentou significativamente de $39,29 \pm 5,2$ para $55,65 \pm 7,7$ ml ($p=0,002$). Não foram observadas diferenças significativas antes e após o tratamento nos registros das pressões do átrio direito ou nas pressões capilares pulmonares, bem como nos cálculos da resistência vascular sistêmica e pulmonar. Nenhum efeito adverso dos medicamentos foi observado até cinco meias-vidas após a descontinuação.

Conclusões. A ivabradina melhora a eficácia da contrapulsação aórtica avaliada por meio de um cateter de Swan Ganz em pacientes com IC avançada tratados com agentes inotrópicos.

Palavras-chave: Ivabradina - Insuficiência cardíaca avançada - Balão de contrapulsação intra-aórtico - Taquicardia sinusal - Cateterismo pulmonar - Tratamento inotrópico

Introducción

Los pacientes en insuficiencia cardíaca (IC) avanzada bajo tratamiento con inotrópicos tienden a la taquicardia sinusal principalmente por: 1) efecto compensador neuroendócrino¹⁻³, 2) efecto farmacológico⁴, 3) imposibilidad del uso de betabloqueantes que interfieran con el efecto inotrópico⁵. La taquicardia sinusal es un obstáculo para la implemen-

tación de la asistencia circulatoria mecánica con balón de contrapulsación intra-aórtica y reducir la frecuencia cardíaca es una estrategia que podría mejorar su rendimiento. El uso de la ivabradina ha demostrado ser seguro en pacientes con IC avanzada bajo terapia inotrópica en virtud de su efecto cronotrópico negativo que prolonga el tiempo diastólico⁶⁻⁸.

Evaluamos la utilización de ivabradina como una nueva

estrategia terapéutica para modular la taquicardia sinusal y mejorar el rendimiento de la asistencia circulatoria mecánica en este grupo de pacientes en IC estadio D.

Objetivo primario

Evaluar efectividad y tolerancia medidas por cateterismo derecho, de la ivabradina utilizada para reducir la taquicardia sinusal mayor a 110 latidos por minuto (lpm), durante el tratamiento de la IC avanzada bajo terapia inotrópica y contrapulsación aórtica.

Objetivos secundarios

- Evaluar la magnitud de la reducción de la frecuencia cardíaca por efecto de la ivabradina en pacientes tratados con fármacos inotrópicos en nuestro grupo de pacientes.
- Evaluar el efecto de las presiones auriculares y ventriculares bajo el tratamiento con ivabradina.
- Evaluar las modificaciones de las resistencias vasculares arteriales pulmonares y sistémicas bajo el tratamiento con ivabradina.
- Evaluar los índices de función ventricular bajo el tratamiento con ivabradina.

Material y métodos

Se incluyeron prospectivamente en esta observación a pacientes portadores de miocardiopatía dilatada de etiología isquémico-necrótica sin isquemia residual o no revascularizable por ningún método. Estos pacientes fueron admitidos a la unidad de cardiología crítica por IC aguda avanzada, refractaria al tratamiento farmacológico vía oral y endovenoso convencional, y con indicación de terapia inotrópica y contrapulsación intra-aórtica.

Criterios de inclusión terapéutica

- 1- Firma del consentimiento informado.
- 2- Pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca ≥ 100 latidos por minuto.
- 3- Tratamiento con dopamina y/o dobutamina y/o milrinone a una dosis sumatoria total de, al menos, 10 μ /kg.
- 4- Pacientes que requirieron colocación de catéter de Swan Ganz para su manejo terapéutico.
- 5- Volumen minuto cardíaco constante y sin modificación en los 60 minutos previos a la inclusión.
- 6- Estabilidad terapéutica sin modificación de dosis farmacológicas ni requerimiento de expansión volumétrica desde una hora previa y hasta tres horas después de administrada la ivabradina. (cuatro horas de dosis constante en total).
- 7- Presión arterial media (PAM) entre 60 y 90 mm Hg.
- 8- Ausencia de hipovolemia: presión de aurícula derecha

(AD) y presión capilar pulmonar (PCP) entre 15 y 20 mm Hg constantes sin intervención terapéutica al menos una hora antes y hasta tres horas después de administrada la ivabradina (cuatro horas sin modificación significativa de precarga).

9- Índice cardíaco $\geq 2,2$ litros de volumen minuto (VM) por m^2 de superficie corporal.

Criterios de exclusión terapéutica

En su mayoría los criterios de exclusión se impusieron con el objeto de eliminar la mayor parte de las variables intercurrentes o confusas que pudieran dificultar la posterior interpretación de resultados. Es por ello que no se incluyeron pacientes con:

- 1- Negativa o imposibilidad de realizar el proceso de consentimiento informado.
- 2- Miocardiopatías dilatadas no isquémico necróticas.
- 3- Contraindicaciones para la compulsación intra-aórtica.
- 4- Contraindicaciones para el uso de catéter de Swan Ganz.
- 5- Requerimiento de asistencia circulatoria mecánica ventricular compleja.
- 6- Requerimiento de cirugía cardíaca o angioplastia coronaria de urgencia.
- 7- Imposibilidad por cualquier motivo de utilizar la vía oral para suministro de medicación.
- 8- Patología concomitante activa infecciosa, oncológica o digestiva aguda.
- 9- Inestabilidad hemodinámica que no permitiera el tratamiento inotrópico a dosis constante y sin modificación, u obligara a implementar expansiones entre una hora antes y tres horas después de la administración de la ivabradina.
- 10- Utilización de fármacos que prolonguen el QT.
- 11- Tratamiento previo o hipersensibilidad a la ivabradina.

Estrategia terapéutica con ivabradina

Se administraron 15 mg de clorhidrato de ivabradina por vía oral en una única dosis a todos los pacientes por igual. Ésta es la dosis máxima aprobada para este tipo de pacientes y documentada en los protocolos de asistencia de nuestro servicio. Se utilizó la vía oral por la no disponibilidad en el mercado de la forma endovenosa, y se suministró esta dosis de 15 mg tomando como referencia las descriptas por Roubille y Manz de 0,1 mg/kg peso y 0,075 mg/kg peso⁹.

Instrumentos, métodos de medición y recolección de los datos

La estrategia de evaluación terapéutica se planteó teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia de la ivabradina. La evaluación de la fracción de eyección al ingreso a la unidad de cardiología crítica fue realizada mediante ecocardiografía Doppler empleando el método de Simpson. La frecuencia cardíaca fue medida en electrocardiogramas de superficie de 12 derivaciones.

Procesamiento y tratamiento estadístico de los datos

Se registraron presiones de AD, presión arterial sistólica y diastólica, presión arterial pulmonar sistólica y diastólica y media, PCP. El VM fue calculado por método de termodilución. Se calcularon IC, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, presión arterial media sistémica y pulmonar, volumen sistólico, índice sistólico, índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo. Las diferencias de los resultados pre y post tratamiento se analizaron con pruebas para variables categóricas X²: Fisher y para variables continuas: de la t de Student. Las variables numéricas se expresaron como media ± desviación estándar. Se efectuó comparación entre medianas mediante el test de Mann-Whitney. Un valor de p<0,05 se consideró significativo.

Resultados

El estudio incluyó a 55 pacientes cuyo perfil se reporta en la Tabla 1.

La clase funcional (CF) de disnea según *New York Heart Association* (NYHA) dentro de las dos semanas previas a la internación fue: CF I= 6 pacientes (10,9%), CF II= 13 pacientes (23,6%), CF III= 33 pacientes (60%). El antecedente de internación por IC dentro de los seis meses previos al episodio actual se observó en el 34,5 % de los casos (19 pacientes).

El promedio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 31,5% evaluada por el método de Simpson al momento de la internación. El 32,6% (17 pacientes) presentaba insuficiencia mitral funcional no significativa. La dosis promedio de drogas inotrópicas vía endovenosa fue de 15,2 µ/Kg/minuto. Los fármacos implementados fueron: dobutamina en todos los casos, agregándose milrinone como segunda línea terapéutica en 6 casos (10,9%). Por el tipo de población seleccionada no fue necesario emplear agentes alfa miméticos. Se observó reducción significativa de la frecuencia cardíaca comparando mediciones pre y post ivabradina. La tasa de reducción fue del 19,1% con una paciente altamente significativa (Figura 1).

Las cifras de precarga iniciales correspondieron a un pro-

medio de 12,3±2,8 mm Hg de presión de AD y 17,6±2,8 mm Hg de PCP. Luego de la administración de ivabradina se promediaron sin observar cifras con diferencias estadísticamente significativas 12,1 mm Hg de AD (p=0,66) y 16,7 mm Hg. de PCP (p=0,059). Los promedios correspondientes a las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y pulmonares (RVP) previo al tratamiento fueron: RVS= 1082±197 din-seg-m²/cm⁵ y RVP= 83,6±18 din-seg-m²/cm⁵. Luego de la administración de ivabradina se promediaron cifras discretamente menores, pero que no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las del pre tratamiento: RVS= 1030±181 din-seg-m²/cm⁵ (p=0,18) y RVP 92,6±25 din-seg-m²/cm⁵ (p=0,07). La cifras correspondientes al cálculo de la PAM y de la presión arterial pulmonar media (PAPM) fueron: iniciales PAM= 73,7±9 mm Hg y PAPM= 22,4±2 mm Hg.

Luego de la administración de ivabradina no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la PAM= 73,8±11 mm Hg (p=0,9) y a la PAPM= 21,7±2 mm Hg (p=0,11).

La evaluación de las diferencias promedio en cuanto a VM cardíaco evaluado en centímetros cúbicos por minuto resultaron significativas con un discreto aumento luego de la administración de ivabradina. El VM cardíaco pre ivabradina fue de 4637±610 ml, aumentando a 5176±527 ml post ivabradina (p=0,03). El volumen sistólico promedio se incrementó significativamente de 39,29±5,2 ml a 55,23±7,7 ml. El análisis del volumen sistólico pre y post intervención demostró algún grado de reserva inotrópica en casi todos los casos, evidenciándose un adecuado aumento luego de la administración del fármaco (p=0,04). El índice de volumen sistólico del ventrículo izquierdo (IVSVI) pre ivabradina fue de 18,3±2 ml/m² subiendo a 23,75 ml/m², escasamente alcanzando la significación estadística (p=0,049). La comparación del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo pre y post ivabradina mostró un incremento significativo de 41,1±3 g.m/m² a 43,9±2 g.m/m², p=0,058 (Figura 2).

Ningún paciente presentó bradicardia, trastornos de la conducción aurículo-ventricular ni manifestaciones de intolerancia durante un período equivalente a cinco vidas medias del fármaco, luego de suspendido el mismo (60 horas de observación posterior a la dosificación). No se observaron óbitos durante el período de investigación.

Tabla 1. Perfil de la población

Género	33 hombres y 22 mujeres
Edad promedio	65,6 años
Diabetes	18 p (32,7 %)
Tabaquismo	18 p (32,7%)
Dislipemia	37p (67,27 %)
Antecedentes de CRM	22p (40%)
Angioplastia percutánea	17p (32,6 %).
Tratamiento crónico IECA	53 p (96,3 %)
Tratamiento crónico digoxina	3 p (5,7%)
Tratamiento crónico amiodarona	6p (11,5%)

CRM: cirugía de revascularización miocárdica. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. p: pacientes.

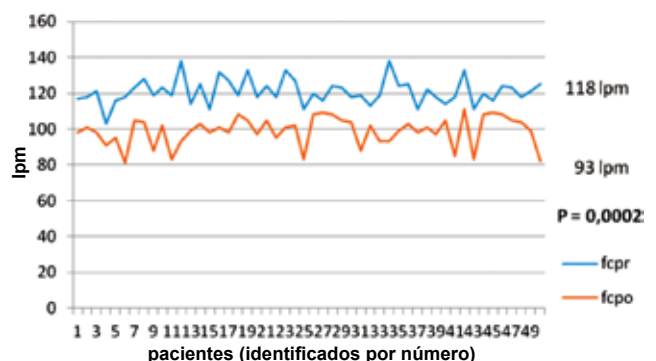


Figura 1. Comparación individual y por promedio de la frecuencia cardíaca pre y post ivabradina. lpm: latidos por minuto.

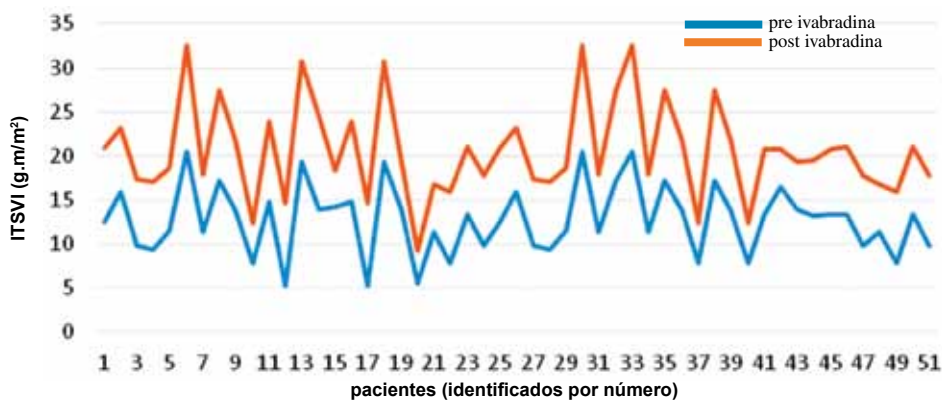


Figura 2. Línea azul: índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo pre ivabradina. Línea roja: índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo post ivabradina.

Discusión

No existen en la bibliografía antecedentes publicados sobre la estrategia terapéutica propuesta en este texto. Este hecho no nos permite contrastar nuestra casuística con experiencias similar.

De lo expuesto anteriormente queda claro que la taquicardia perjudica la eficiencia de la contrapulsación intra-aórtica. La evidencia publicada documenta la inconveniencia de usar cronotrópicos negativos como los bloqueantes cálcicos y la digital y la contraindicación del uso de betabloqueantes^{10,11}.

Respecto de la ivabradina hemos documentado el efecto beneficioso de la droga en pacientes con IC estadio C y la inocuidad de su uso en estadio D. Nuestros resultados sugieren que bloquear los canales I_f reduce la frecuencia cardíaca en pacientes bajo soporte inotrópico y asistencia circulatoria mecánica con balón de contrapulsación intra-aórtica, mejorando la eficiencia del apoyo ventricular sin interferir con la acción de las catecolaminas exógenas infundidas por vía intravenosa¹²⁻¹⁴.

Si analizamos la no influencia de la ivabradina, con datos concernientes a pre y post carga (PCP y presión de AD) debemos considerar que este efecto es esperable en función de la inexistencia de canales I_f fuera del nodo sinusal y en consecuencia la no competencia con las aminas exógenas por los receptores adrenérgicos. La ivabradina es metabolizada en el hígado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) generando metabolitos activos. Su tiempo de vida media es de 11 horas. Por boca (a dosis comprendidas entre 0,5 y 40 mg) se absorbe de forma eficiente por difusión pasiva, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas.

Del análisis estadístico se desprende que esta estrategia terapéutica optimiza el efecto de la contrapulsación intra-aórtica sobre la mayoría de los parámetros de función ventricular izquierda. Creemos que las razones de estos resultados se basan en los siguientes cuatro puntos:

1-La ivabradina optimiza el consumo de oxígeno. Este hecho, en línea con el aumento del aporte de oxígeno durante la contrapulsación intra-aórtica, permite optimizar el metabolismo del miocito. Ceconi y colaboradores¹⁵ demostraron que el miocito “*in vitro*”, en

condiciones ideales, bajo el efecto de ivabradina es capaz de incrementar los niveles de fosfocreatina y ATP con preservación del potencial redox (NADPH/NADP). De esta manera el descenso de la frecuencia cardíaca con esta droga también beneficia el metabolismo basal del miocito optimizando el consumo de oxígeno. Ceconi documentó la reducción de la tasa metabólica disminuyendo la deuda de oxígeno celular, la

mejoría de la biodisponibilidad del óxido nítrico endocárdico y de la actividad de la óxido nítrico sintetasa¹⁵. El efecto final de estos factores vinculados favorece el ciclo de fijación y rompimiento de los puentes cruzados de la actina con la miosina. Este ciclo es estrictamente ATP dependiente.

2-La ivabradina es un agente cronotrópico negativo con un efecto notable sobre la prolongación de la diástole. Diástoles más largas implican mayor tiempo de perfusión, optimizando así la circulación arterial del árbol coronario. El efecto de la onda de aumentación protodiastólica al insuflarse el balón intra-aórtico se prolonga en el tiempo, incrementando significativamente el flujo coronario.

3-La reducción de la frecuencia cardíaca y la prolongación de la diástole mejoran la eficiencia de la asistencia circulatoria. Esto se reflejó en nuestros resultados como una mejoría de los índices de función sistólica post tratamiento. Dos elementos podrían justificar este hecho:

a-El aumento del tiempo diastólico podría ser un factor que potenciaría la ley de Frank y Starling post ivabradina y como se explicó en el marco teórico, el contrapulsador actúa en diástole y ésta es fundamental para su eficiencia hemodinámica^{16,17}.

b-La reducción de la post carga, evidenciada en la reducción de las resistencias vasculares sistémicas post tratamiento en nuestras mediciones hemodinámicas, facilitaría la eyección del volumen sistólico.

4-Efecto beneficioso en la relajación diastólica de la ivabradina durante la contrapulsación. La ivabradina no reduce el calcio citoplasmático ni entorpece su recaptación al retículo sarcoplásmico, facilitando el lusitropismo¹⁸. Este hecho potencia el efecto sobre la relajación diastólica de la contrapulsación aórtica. De Ferrari y colaboradores realizaron en 2008 la evaluación de la función diastólica en pacientes en CF III según NYHA, sin inotrópicos y sin contrapulsación aórtica¹⁹. Esta serie de pacientes pertenecía a los programas de evaluación y selección de candidatos a trasplante cardíaco. Se utilizó ivabradina endovenosa, aun no disponible en el mercado, logrando conclusiones similares a las nuestras. Defectos en la concentración del Ca^{2+} citoplasmático generaron deterioro inotrópico y favorecieron

la relajación, típico efecto de los bloqueantes de los canales del cálcico probablemente responsable del efecto desfavorable de estos fármacos en la IC. Excesos en la concentración de Ca^{2+} incrementaron la capacidad contráctil, pero, al reducir el gradiente electroquímico entre plasma y troponina C, obstaculizaron la relajación, típico efecto simpático, de los inotrópicos endovenosos o de la digital^{20,21}.

Al analizar las limitaciones del siguiente reporte encontramos los siguientes puntos:

- No se trata de un estudio aleatorizado contra placebo.
- Se realizó en un único centro.
- Al tratarse del reporte de una experiencia clínica sistematizada no pretendió generar evidencia definitiva.

Conclusiones

La reducción de la frecuencia cardíaca mejora la eficiencia de la asistencia mecánica ventricular izquierda con balón de contrapulsación intra-aórtico, evaluada por catéter de Swan Ganz. La ivabradina es un fármaco cronotrópico negativo que, a la luz de nuestra experiencia clínica, resultó ser eficaz y seguro para optimizar la contrapulsación intra-aórtica en pacientes con taquicardia sinusal. La ivabradina optimizó el rendimiento de la contrapulsación intra-aórtica en nuestros pacientes con IC, bajo inotrópicos endovenosos. Será necesario ampliar las investigaciones en este campo para llegar a conclusiones contundentes y generalizables desde el punto de vista estadístico. Una mayor casuística y eventualmente estudios prospectivos aleatorizados serán necesarios para confirmar estos datos en un futuro.

Así mismo, todos los pacientes que conforman este reporte clínico están en seguimiento para evaluar su evolución a mediano y largo plazo.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Rogerson FM, Chai SY, Schlawe I, Murray WK, Marley PD, Mendelsohn FA. Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels. *J Hypertens* 1992;10 (7): 615-20.
2. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59(3): 251-87.
3. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998;19(2): 101-43.
4. Overgaard CB, Džavík V. Inotropes and Vasopressors. *Circulation* 2008;118: 1047-56.
5. Tisdale JE, Patel R, Webb CR, Borzak S, Zarowitz BJ. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38:167-80.
6. Swedberg K, Komajda M. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010; 376(9744): 875-85.
7. Vaquero M, Gómez R, Núñez L, Caballero R, Delpón E, Barana A, Tamargo J. Ivabradina, un bloqueador selectivo de la corriente If. Aspectos farmacológicos y tolerabilidad. *Rev Esp Cardiol* 2007;7(Supl.D): 32-45.
8. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(2):H676-82.
9. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64: 192-203.
10. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E. Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl.A):139-144.
11. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341: 1447-57.
12. Porcile R, Levin R, Fridman O, Pérez Baztarrica G, Mayer R, Salvaggio F, Botbol AL. Evolución clínica y evaluación hemodinámica de pacientes tratados con ivabradina durante la infusión de inotrópicos endovenoso. *Insuf Card* 2015; 10(3): 119-125.
13. Porcile R, Levin R, Fridman O, Pérez Baztarrica, Villeco S, Salvaggio F, Blanco N, Botbol AL. 2016 Safety, tolerability and efficacy of ivabradine for control of sinus tachycardia in patients undergoing inotropic therapy. *Curr Res Cardiol* 2016;3(1):13-16.
14. Levin R, Degrange M, Botbol A, Levin Degrange M, Pérez Baztarrica G, Salvaggio F, Porcile R. If channel blocker ivabradine counteracts underisable tachycardia in patients supported with inotropic agents. *Circulation* 2015;132:A12717.
15. Ceconi C, Cargnoni A, Francolini G, Parinello G, Ferrari R. Heart rate reduction with ivabradine improves energy metabolism and mechanical function of isolated ischaemic rabbit heart. *Cardiovasc Res* 2009; 84(1): 72-82.
16. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel If inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003; 100: 149-155.
17. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, Monnet X, Slama M, Giudicelli JF. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(2): H672-9.
18. Xie M, Huang HL, Zhang WH, Gao L, Wang YW, Zhu XJ, Li W, Chen KS, Boutjdir M, Chen L. Increased sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2a activity underlies the mechanism of the positive inotropic effect of ivabradine. *Exp Physiol* 2020;105(3):477-488.
19. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10(6):550-555.
20. Maczewski M. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodeling and Ca^{2+} handling in the post-infarction rat heart. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 42-51.
21. Huxley HE. Fifty years of muscle and the sliding filament hypothesis. *Eur J Biochem* 2004; 271(8):1403-15.