

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **PASCUAL IZCO, MARINA**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*1247Y

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 28/05/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ // CARLOS ZARAGOZA SÁNCHEZ**.

Sobre el siguiente tema: *EFFECTOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA MEDIANTE IVABRADINA SOBRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN UN MODELO PORCINO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

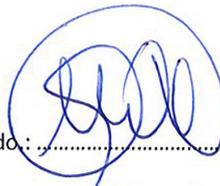
Alcalá de Henares, 28 de Mayo de 2018

EL PRESIDENTE



Fdo.: A. AMBILLOS

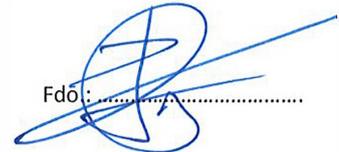
EL SECRETARIO



Fdo.: .....

MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ

EL VOCAL

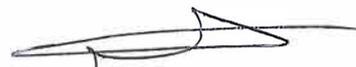


Fdo.: .....

Con fecha 11 de junio de 2018, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,



Fdo.: MARINA PASCUAL

La Secretaria de la Comisión Delegada



<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 11 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por PASCUAL IZCO, MARINA, el día 28 de mayo de 2018, titulada *EFFECTOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA MEDIANTE IVABRADINA SOBRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN UN MODELO PORCINO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 12 de junio de 2018  
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



*F. Javier de la Mata*

F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: PASCUAL IZCO, MARINA

Secretario del Tribunal: MANUEL PABLO ANGUITA SÁNCHEZ

Director/a de Tesis: MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ // CARLOS ZARAGOZA SÁNCHEZ

Handwritten text or signature



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**EFFECTOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA  
CARDIACA MEDIANTE IVABRADINA SOBRE  
LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN UN  
MODELO PORCINO DE INSUFICIENCIA  
CARDIACA AGUDA**

**Tesis Doctoral presentada por**

**MARINA PASCUAL IZCO**

**Directores:**

**DR. MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ**

**DR. CARLOS ZARAGOZA SÁNCHEZ**

**Tutor:**

**DR. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ**

**Alcalá de Henares, 2018**





Universidad  
de Alcalá

**D. MARCELO SANMARTÍN FERNÁNDEZ, DOCTOR EN MEDICINA.**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.**

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, han sido realizados bajo mi dirección en el departamento de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz y la Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular del Hospital Universitario Ramón y Cajal, con el título: “Efectos del control de la frecuencia cardiaca mediante ivabradina sobre los parámetros hemodinámicos en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda”, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 15 de enero del 2018.

Fdo. Dr. Marcelo Sanmartín Fernández.

DIRECTOR DE LA TESIS



Universidad  
de Alcalá

**D. CARLOS ZARAGOZA SÁNCHEZ, DOCTOR EN GENÉTICA.**

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, han sido realizados bajo mi co-dirección en el departamento de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz y la Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular del Hospital Universitario Ramón y Cajal, con el título: “Efectos del control de la frecuencia cardiaca mediante ivabradina sobre los parámetros hemodinámicos en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda”, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 15 de enero del 2018.

Fdo. Dr. Carlos Zaragoza Sánchez.

CO-DIRECTOR DE LA TESIS



Universidad  
de Alcalá

**D. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR  
TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
ALCALÁ.**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.**

CERTIFICO:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral, con el título:  
“Efectos del control de la frecuencia cardiaca mediante ivabradina sobre los parámetros  
hemodinámicos en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda”, han sido  
realizados bajo mi tutorización considerando que cumple las condiciones necesarias para  
ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 15 de enero del 2018.

Fdo. Dr. José Luis Zamorano Gómez.

TUTOR DE LA TESIS

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **EFFECTOS DEL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA MEDIANTE IVABRADINA SOBRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN UN MODELO PORCINO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA** presentada por Dña. **MARINA PASCUAL IZCO**, bajo la dirección del Dr. D. Marcelo Sanmartín Fernández y del Dr. D. Carlos Zaragoza Sánchez reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 09 de febrero de 2018.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo





## **AGRADECIMIENTOS:**

- Al Dr. José Luis Zamorano, tutor de esta Tesis, por su implicación, apoyo y motivación. Por guiarme en mi formación médica y científica.
- Al Dr. Marcelo Sanmartín, director de esta Tesis, por las horas de trabajo invertidas en este proyecto y su apoyo incondicional para que esta Tesis saliera adelante. Por transmitirme su pasión por la ciencia, la Cardiología y el compromiso con el trabajo. Por la exhaustiva revisión del enfoque científico, de los datos y del manuscrito.
- Al Dr. Carlos Zaragoza, co-director de esta Tesis, por su esfuerzo y enorme generosidad. Por su experiencia y por darme la oportunidad de haber llevado a cabo un proyecto traslacional. Por la exhaustiva revisión del enfoque científico, de los datos y del manuscrito.
- A todos los miembros de la Unidad de Investigación Mixta de la Universidad Francisco de Vitoria/Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), así como de la Unidad de Fisiología de la Universidad de Alcalá: a Irene, Borja, Nacho, Rafa, Javi y, especialmente, a la Dra. Marta Saura. Gracias por vuestro generoso trabajo y horas invertidas en la recogida de datos de esta Tesis.
- Al Dr. Álvaro Osorio, por su destreza en quirófano, su disposición y el esfuerzo invertido en este proyecto.

- Al personal del Departamento de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz, por su amor a la ciencia y al trabajo bien hecho. Muy en especial a la Dra. Carlota Largo, por su experiencia, disposición y cariño con el que nos acogió desde el primer día.
- Al Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, en especial a mis compañeros residentes, por su apoyo y el esfuerzo invertido en cada favor y cambio de guardia para que este proyecto pudiera salir adelante.

Muy especialmente,

- A Gonzalo. Como cardiólogo, por su enorme ayuda con el análisis de los datos y con la revisión de este manuscrito.  
Como marido, por su paciencia infinita y apoyo incondicional. Por su confianza.  
Por todo, gracias.
- A mis padres, por inculcarme la responsabilidad por el trabajo y las cosas bien hechas. Por vuestra ejemplaridad y apoyo incondicional siempre. Gracias por tanto.
- A la familia Alonso-Salinas, también mi familia, por su ánimo y ayuda en la elaboración de esta Tesis.





ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
<b>I. La insuficiencia cardiaca aguda y el shock cardiogénico como complicación tras el infarto agudo de miocardio</b>	<b>1</b>
a. Definición. Epidemiología	1
b. Fisiopatología	6
c. Monitorización hemodinámica en la insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico. El catéter de Swan Ganz	10
d. Tratamiento	21
e. Nuevas dianas terapéuticas	34
1) Nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y el shock cardiogénico	34
2) Remodelado de la matriz extracelular en la insuficiencia cardíaca aguda. Papel de las metaloproteinasas de matriz extracelular	36
<b>II. Efectos secundarios del tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico: taquicardia sinusal mediada por catecolaminas</b>	<b>40</b>
<b>III. Ivabradina: un bloqueador selectivo de la corriente If del nodo sinusal</b>	<b>44</b>
a. Antecedentes	44
b. Acción y mecanismo	46
c. Efectos secundarios	48
d. Indicaciones aprobadas para el uso de ivabradina en Europa	49

e. Ivabradina: nuevos objetivos terapéuticos	51
1) Nuevas indicaciones clínicas	51
2) Efectos a nivel molecular: más allá del control de la frecuencia cardiaca	54
2. HIPÓTESIS	55
3. OBJETIVOS	57
4. METODOLOGÍA	59
<b>I. Preparación del estudio</b>	<b>59</b>
<b>II. Animales de experimentación</b>	<b>60</b>
<b>III. Procedimiento quirúrgico e instrumentación</b>	<b>61</b>
<b>IV. Protocolo experimental</b>	<b>63</b>
a. Inducción del infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca aguda	63
b. Criterios de inclusión y randomización	64
c. Preparación y administración del fármaco objeto del estudio y placebo	64
d. Línea temporal. Registro hemodinámico	65
<b>V. Variables incluidas en el estudio</b>	<b>68</b>
<b>VI. Análisis histológico, inmunohistoquímico y por citometría de             flujo</b>	<b>71</b>
<b>VII. Análisis estadístico</b>	<b>77</b>

<b>5. RESULTADOS</b>	<b>79</b>
<b>I. Descripción de la muestra</b>	<b>79</b>
<b>II. Efectos hemodinámicos del infarto agudo de miocardio</b>	<b>79</b>
<b>III. Descripción de la muestra según el grupo asignado (ivabradina o placebo)</b>	<b>87</b>
<b>IV. Efectos hemodinámicos agudos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en comparación con placebo</b>	<b>90</b>
<b>V. Efectos a nivel histológico y molecular de la acción de ivabradina en comparación con placebo</b>	<b>116</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>131</b>
<b>I. Ivabradina como atenuador de la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas en la insuficiencia cardiaca aguda</b>	<b>134</b>
<b>II. Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardíaca aguda sobre los parámetros de perfusión sistémica (Presión Arterial, Gasto Cardíaco y Saturación Venosa Mixta de Oxígeno)</b>	<b>137</b>

<b>III.</b>	<b>Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardiaca aguda sobre la eficiencia ventricular, medida a partir de un parámetro subrogado: el volumen latido</b>	<b>142</b>
<b>IV.</b>	<b>Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardiaca aguda sobre las presiones de llenado</b>	<b>144</b>
<b>V.</b>	<b>Efectos de la acción de ivabradina sobre el porcentaje de tejido infartado</b>	<b>147</b>
<b>VI.</b>	<b>Efectos de la acción de ivabradina sobre las proteínas degradadoras de la matriz extracelular</b>	<b>148</b>
<b>VII.</b>	<b>Implicaciones clínicas y perspectivas futuras</b>	<b>151</b>
<b>VIII.</b>	<b>Limitaciones del estudio</b>	<b>156</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>157</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>159</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>177</b>
<b>I.</b>	<b>Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación</b>	<b>177</b>
<b>II.</b>	<b>Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto</b>	<b>183</b>





## RELACIÓN DE ABREVIATURAS

BIPAP.....	Ventilación mecánica no invasiva con presión inspiratoria y espiratoria
CPAP.....	Ventilación mecánica no invasiva con presión positiva espiratoria
EMMPRIN.....	Proteína inductora de metaloproteinasas extracelulares de matriz
FA.....	Fibrilación auricular
FC.....	Frecuencia cardiaca
FE.....	Fracción de eyección
FEVI.....	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC.....	Gasto cardiaco
IAM.....	Infarto agudo de miocardio
IC.....	Índice cardiaco
ICA.....	Insuficiencia cardiaca aguda
ICC.....	Insuficiencia cardiaca crónica
ISTVI.....	Índice sistólico del trabajo del ventrículo izquierdo
IV.....	Intravenosa
IVL.....	Índice de volumen latido
MMPs.....	Metaloproteinasas de la matriz extracelular
PA.....	Presión arterial
PAD.....	Presión arterial diastólica
PAI.....	Presión aurícula izquierda
PAM.....	Presión arterial media
PAP.....	Presión arterial pulmonar

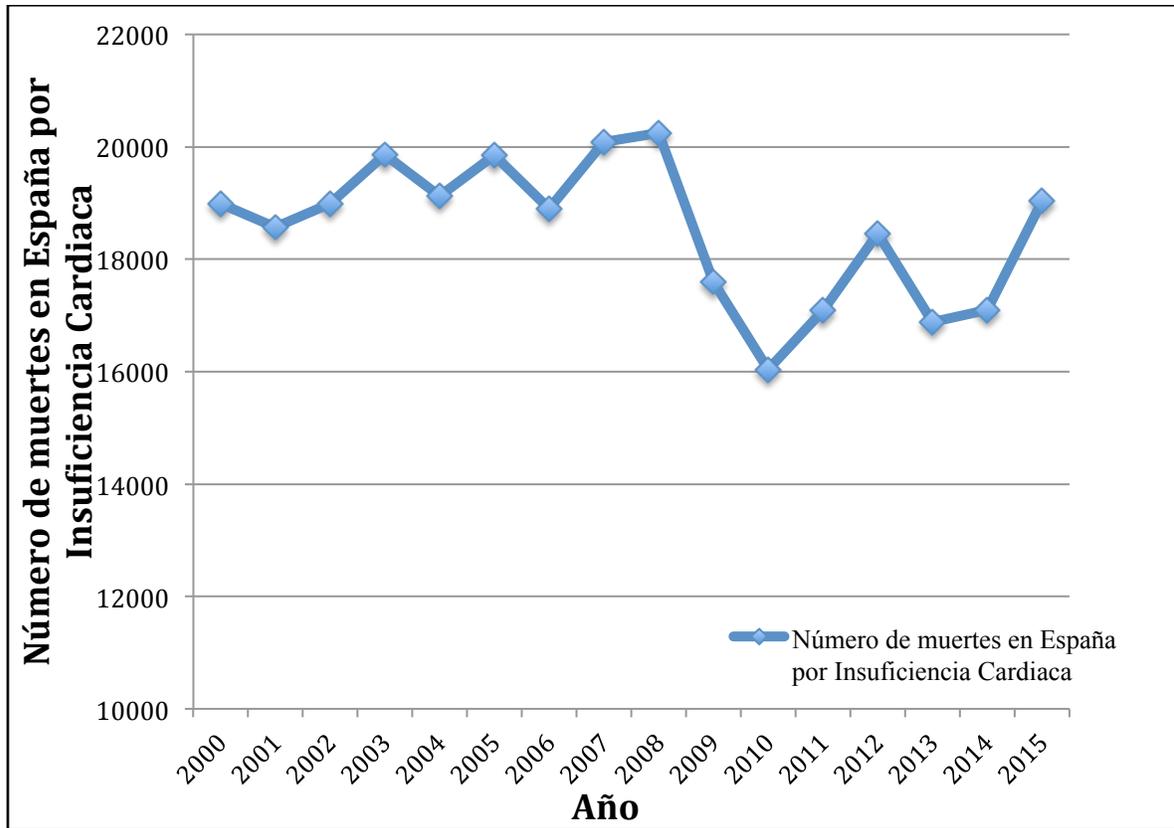
PAPD.....	Presión arterial pulmonar diastólica
PAPM.....	Presión arterial pulmonar media
PAPS.....	Presión arterial pulmonar sistólica
PAS.....	Presión arterial sistólica
PCP.....	Presión capilar pulmonar
PVC.....	Presión venosa central
RVS.....	Resistencias vasculares sistémicas
RVP.....	Resistencias vasculares pulmonares
SC.....	Shock cardiogénico
SRIS.....	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SVO2.....	Saturación de oxígeno venosa mixta
VD.....	Ventrículo derecho
VI.....	Ventrículo izquierdo
VL.....	Volumen latido
VMNI.....	Ventilación mecánica no invasiva
VTD.....	Volumen telediastólico
VTS.....	Volumen telesistólico

# 1. INTRODUCCIÓN

## I. La insuficiencia cardiaca aguda y el shock cardiogénico como complicación tras el infarto agudo de miocardio

### a. Definición. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se define como la rápida aparición y desarrollo de los síntomas (disnea, ortopnea...) y signos (crepitantes, edemas periféricos...) propios del fallo cardiaco, debido a la alteración estructural y/o funcional del corazón con el consecuente descenso del gasto cardiaco (GC) y elevación de las presiones de llenado (1) (2). Aunque existen muchas causas responsables del fallo cardiaco, la cardiopatía isquémica en general, y el infarto agudo de miocardio (IAM) en particular, son la principal causa de ICA (3). La ICA es la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años (4), y su incidencia ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el envejecimiento de la población y la mejoría en la supervivencia del IAM (5). Sin embargo, a pesar de los avances realizados en el tratamiento médico, la ICA continúa teniendo una alta morbilidad y mortalidad (6), con el consecuente peso económico que ello conlleva a los sistemas de salud (ver figura 1).



**Figura 1- Número de muertes en España por insuficiencia cardíaca entre los años 2000 y 2015.** La disminución del número de muertes por insuficiencia cardíaca en nuestro país en los últimos años no ha sido significativa, e incluso ha aumentado. Adaptado de ref. (6).

Existen varios registros, desarrollados principalmente en Estados Unidos y en Europa, que muestran la realidad de la ICA en nuestros días (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (ver tabla 1). Mención especial merecen los registros EuroHeart Failure Survey I y II (7) (8) (9) (10), y el ESC-HF Pilot (11) (13). Realizados en Europa, el primero incluye más de 3500 pacientes con ICA de 133 hospitales y 30 países diferentes; el segundo, 1900 pacientes con ICA de 136 hospitales y 12 países europeos distintos. Como puede observarse en la tabla 1, la mortalidad de la ICA oscila entre el 4 y el 7%, pudiendo

llegar a alcanzar hasta el 11% (como ocurre en el registro ALARM-HF, donde casi el 12% de los pacientes presentaban shock cardiogénico (SC)).

La expresión clínica más grave de la ICA es el SC, que viene definido por los siguientes criterios clínicos y hemodinámicos (2):

- Presión arterial sistólica (PAS) < 90mmHg o necesidad de drogas vasoactivas para mantener una PAS  $\geq$  90mmHg de forma mantenida.
- Elevación de las presiones de llenado, con valores de presión capilar pulmonar (PCP) > 18mmHg.
- Índice cardíaco (IC) < 1,8 l/min/m<sup>2</sup> o < 2,2 l/min/m<sup>2</sup> con soporte vasoactivo.
- Signos de hipoperfusión periférica (al menos uno de los siguientes):
  - Disminución del nivel de conciencia
  - Frialdad y palidez en las extremidades
  - Oliguria, definida por un volumen de diuresis < 30 ml/h
  - Lactato sérico > 2 mmol/L

La incidencia de SC en pacientes que han sufrido un IAM oscila entre el 4% y el 15% (2), con una mortalidad que se mantiene en niveles cercanos al 50%.

Así pues, la ICA presenta una alta incidencia con una elevada mortalidad y morbilidad, especialmente en su forma más grave: el SC. Ello constituye un problema de salud pública y plantea un verdadero reto a la investigación cardiovascular actual.

**Tabla 1. - Hallazgos de los principales registros de insuficiencia cardiaca aguda en el mundo**

	<b>EHFS I</b>	<b>EHFS II</b>	<b>ESC-HF Pilot</b> <b>(sólo los datos</b> <b>referentes a</b> <b>insuficiencia</b> <b>cardiaca</b> <b>aguda)</b>	<b>ADHERE</b>	<b>OPTIMIZE-</b> <b>HF</b>	<b>ALARM-HF</b>
Características del estudio						
<b>Número de pacientes</b>	11327	3580	1892	105388	48612	4953
<b>Región</b>	Europa	Europa	Europa	EEUU	EEUU	*
<b>Número de países</b>	24	30	12	1	1	9
<b>Fecha</b>	2000-2001	2004-2005	2009-2010	2001-2004	2003-2004	2006-2007
Características de los pacientes						
<b>Edad media (años)</b>	71	69,9	70	72	73,1	66-70 (mediana)
<b>Sexo masculino (%)</b>	53	61	63	48	48	62
<b>Shock cardiogénico (%)</b>	<1	3,9	2,3	2		11.7
<b>Ingreso en Unidad Coronaria (%)</b>	7	51		19		75

**Tabla 1. - Hallazgos de los principales registros de insuficiencia cardiaca aguda en el mundo (continuación)**

	<b>EHFS I</b>	<b>EHFS II</b>	<b>ESC-HF Pilot</b>  (sólo los datos  referentes a  <b>ICA</b> )	<b>ADHERE</b>	<b>OPTIMIZE- HF</b>	<b>ALARM-HF</b>
Características de los pacientes (continuación)						
<b>FEVI preservada (%)</b>	55	34	39	40	51	25
Hallazgos						
<b>Mortalidad intrahospitalaria (%)</b>	6,9	6,7	3,8	4	4	11
<b>Estancia media (días)</b>	11	9	8	4	4	6
<b>Mortalidad a los 30-90 días tras el alta hospitalaria (%)</b>	6,6			11.2	9	
<b>Mortalidad al año del alta hospitalaria (%)</b>	24			36	30	

**Tabla 1- Hallazgos de los principales registros de insuficiencia cardiaca aguda en el mundo.** EHFS: EuroHeart Failure Survey; ESC-HF Pilot: European Society of Cardiology-Heart Failure; ADHERE: Acute Decompensated Heart Failure National Registry; OPTIMIZE-HF: Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized patients with Heart Failure; ALARM-HF: Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment; \*: varios países de Europa, Turquía, México y Australia. Tabla adaptada de ref. (2).

## b. Fisiopatología

En la fisiopatología del fallo cardiaco agudo intervienen uno o más de los siguientes mecanismos (ver figura 2): sobrecarga de volumen, sobrecarga de presión, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y disfunción en la relajación o llenado diastólico del VI (2).

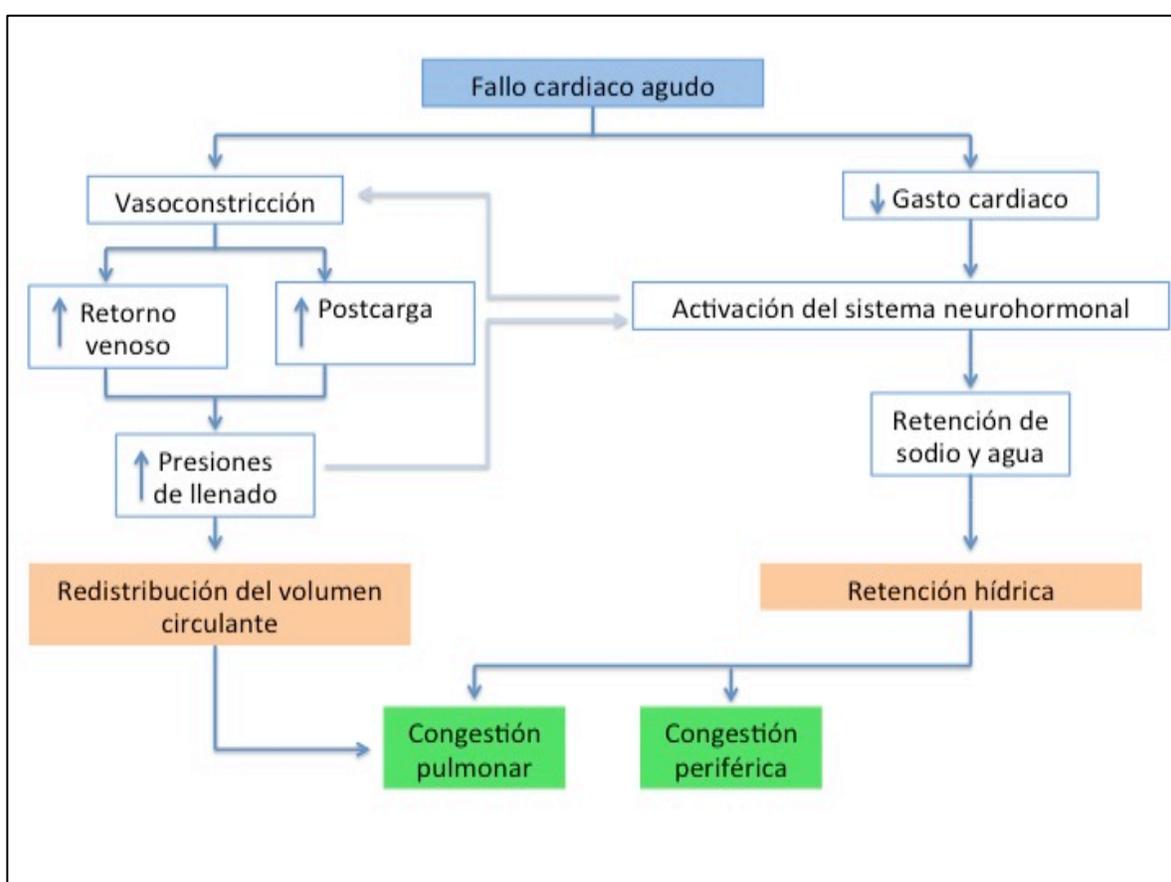
Sobrecarga de volumen: La congestión, tanto pulmonar como periférica, es el factor denominador común de la ICA (16), siendo la sobrecarga de volumen por retención hídrica una de sus causas. La retención hídrica y el aumento de los niveles de sodio se deben a la acción del eje renina-angiotensina-aldosterona, mecanismo que es activado ante el descenso del GC y la consecuente hipoxia tisular, lo que desencadena una cascada metabólica con liberación de catecolaminas, vasopresina y la activación de dicho eje.

Sobrecarga de presión: La congestión propia de la ICA también puede deberse a una inadecuada redistribución de fluidos debido al aumento de las resistencias periféricas tanto venosas como arteriales (2). La vasoconstricción venosa aumenta el retorno, mientras que la vasoconstricción arterial aumenta la postcarga. Todo ello resulta en un aumento de las presiones del VI y los capilares pulmonares, con la consecuente congestión pulmonar.

Disfunción sistólica del VI: El fallo de bomba, presente en la mayoría de casos de ICA que se producen tras el IAM, da lugar a una reducción del GC y la consecuente activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Disfunción diastólica del VI: El fallo en la relajación y/o llenado diastólico del VI contribuye, junto con el aumento de presiones pre- y post- capilares, a una inadecuada redistribución del volumen circulante y a la congestión propia del fallo cardíaco.

Según el mecanismo que predomine como causa subyacente de la congestión en la ICA, deberemos centrar los esfuerzos terapéuticos bien en el balance hídrico negativo y mejora de la contractilidad cardíaca (en caso de que predomine el fallo de bomba y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con cifras bajas de presión arterial (PA)), o bien en contrarrestar la vasoconstricción venosa y arterial (en caso de que predomine la sobrecarga de presión con cifras normales o elevadas de PA).



**Figura 2-** Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda. Dos posibles mecanismos dan lugar a la congestión pulmonar periférica. Aunque existen dos tipos de pacientes extremos según el mecanismo predominante, lo habitual es que ambos mecanismos coexistan. Figura adaptada de ref. (2).

Si bien la cardiopatía isquémica es la principal causa de ICA (3), esta también puede producir, a su vez, isquemia o necrosis miocárdica. El motivo es el desbalance que tiene lugar en la ICA entre la oferta y demanda miocárdica de oxígeno. Por un lado, la caída de la presión arterial diastólica (PAD) y el aumento de las presiones de llenado del VI provocan una disminución del flujo coronario. Por otro, la hipoxia tisular desencadena una cascada metabólica con liberación de catecolaminas, vasopresina y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las catecolaminas aumentan las resistencias vasculares, la contractilidad y la frecuencia cardíaca (FC), aunque también la demanda miocárdica de oxígeno. La taquicardización excesiva del corazón en este contexto puede dar lugar a una disminución en el tiempo de llenado diastólico y perfusión coronaria. Todo ello, en un paciente que además presente de base cardiopatía isquémica, puede dar lugar a isquemia por afectación de la perfusión coronaria tanto en el vaso responsable (en el caso de un IAM) como en zonas remotas que presenten arteriosclerosis significativa, perpetuando así el cuadro (2) (16).

En la fisiopatología del SC intervienen, además de los mecanismos anteriormente comentados, el descenso del GC, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la disfunción vascular (2).

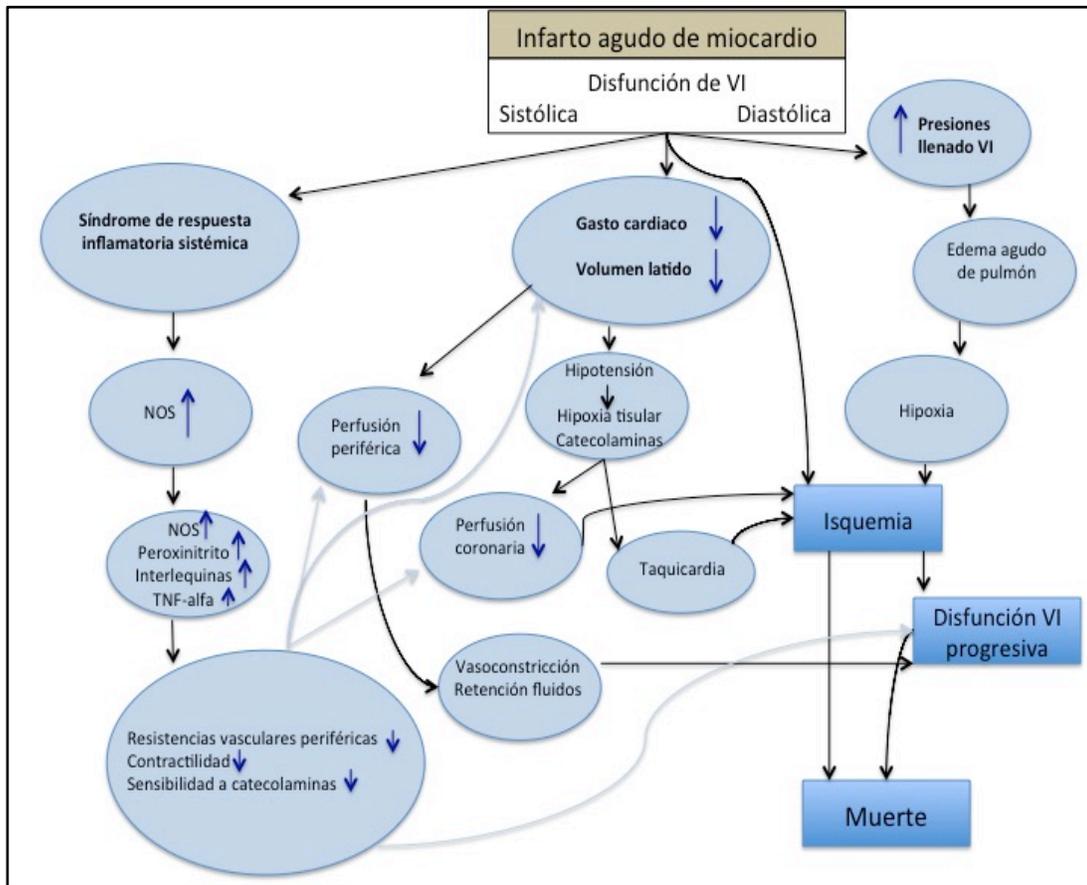
Disminución del GC: El inotropismo negativo secundario, en la mayoría de los casos, al IAM, da lugar a una incapacidad del corazón para mantener un flujo sanguíneo suficiente que permita una adecuada perfusión y oxigenación tisular.

SRIS: en el SC tiene lugar una respuesta inflamatoria con elevación de los niveles de citoquinas circulantes sin necesidad de que exista un componente séptico asociado. A su

vez, el SRIS puede afectar a la contractilidad miocárdica perpetuando así la situación de shock (2).

Disfunción vascular: Como ya hemos comentado anteriormente en la fisiopatología de la ICA, existe un mecanismo de vasoconstricción y aumento de las resistencias vasculares periféricas favorecido tanto por factores crónicos (ateroesclerosis...) como agudos (catecolaminas endógenas). Pero en el estado de shock mantenido puede surgir también el mecanismo contrario, existiendo cierta vasoplejía y vasodilatación que anula los efectos de la vasoconstricción previa. La vasoplejía responde a un estado de inflamación sistémica presente en el shock, con niveles aumentados de la enzima óxido nítrico sintetasa, que no sólo aumenta los niveles de óxido nítrico circulante sino también los de peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno con efectos cardiotóxicos e inotrópicos negativos (17).

Así pues, tanto la ICA como el SC responden a un mecanismo fisiopatológico complejo (ver figura 3) en el que el mecanismo inicial es la disfunción miocárdica, pero en el que las consecuencias derivadas de la hipoperfusión tisular amplifican y perpetúan la situación con el desarrollo de un síndrome de disfunción multiorgánica (16).



**Figura 3-** Fisiopatología del shock cardiogénico. VI: ventrículo izquierdo. NOS: NO sintetasa. NO: óxido nítrico. TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa. Figura adaptada de ref. (2).

c. Monitorización hemodinámica en la insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico. El catéter de Swan Ganz

La monitorización hemodinámica debe considerarse siempre en los pacientes con ICA grave y SC. El objetivo será, por un lado, identificar el proceso fisiopatológico subyacente para dirigir el tratamiento y optimizar los parámetros hemodinámicos; por otro, evaluar los efectos de las medidas aplicadas y la evolución del paciente (16). Los

parámetros hemodinámicos con sus valores de normalidad y técnicas de medición se muestran en la tabla 2 y son descritos a continuación (16)(2)(18)(19)(20)(21):

PA: En aquellos pacientes con ICA grave o SC se opta por la monitorización invasiva de la PA mediante la colocación de un introductor arterial. La PA media (PAM) será el parámetro de referencia, teniendo como objetivo valores de PAM > 65-70mmHg. Como alternativa no invasiva, se podría medir la PA de forma intermitente mediante un manguito de presión.

PAM normal: > 70mmHg
----------------------

GC (litros/minuto): El GC se define como el volumen de sangre eyectado del VI en un minuto. Si indexamos el GC por la superficie corporal, obtenemos el IC (litros/min/m<sup>2</sup>).

- $GC (l/min) = FC (latidos/min) \times volumen\ latido (VL) (ml/latido)$
- $IC (l/min/m^2) = GC (l/min) / \text{área de superficie corporal } (m^2)$

GC normal: 4 – 8 L/min IC normal: 2,5 – 4L/min/m <sup>2</sup> Rango de FC normal: 60 – 100lpm VL normal: 60 – 100 ml/latido
--

Existen diversas técnicas para medir el GC, tanto invasivas como no invasivas. Entre las técnicas no invasivas se encontrarían los métodos de biorreactancia y bioimpedancia para estimar el GC, así como el Doppler cardíaco. Los primeros presentan una menor fiabilidad y validez en comparación con los métodos clásicos; el segundo, tiene las limitaciones de ser

operador dependiente y de proporcionar una monitorización tan solo intermitente . Entre las técnicas invasivas, el GC puede estimarse a través de catéteres colocados a nivel venoso central (sistemas PICCO, LIDCO) o en la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz). Los catéteres venosos centrales que permiten estimar el GC son menos invasivos pero menos exactos que el catéter de Swan Ganz, que continúa siendo el método clásico y *gold standard* (16) (18).

Volumen latido (VL): Cantidad de sangre eyectada del ventrículo en un latido. Es la diferencia entre el volumen telediastólico (VTD) (volumen de sangre presente en el ventrículo durante la telediástole) y el volumen telesistólico (VTS) (volumen de sangre presente en el ventrículo durante la telesístole). El VL normal es de 60 a 100ml/latido.

- $VL \text{ (ml/latido)} = VTD \text{ (ml)} - VTS \text{ (ml)}$
- $VL \text{ (ml/latido)} = GC \text{ (L/min)} / FC \text{ (lpm)} \times 1000$

\*Nota: 1000 se utiliza para convertir L/min en ml/latido

VL normal: 60 – 100 ml/latido
-------------------------------

Podemos estimar el VL a través de ecocardiografía 2D (VTD, VTS) y método Doppler (a partir de la integral de velocidad en el tracto de salida del VI). De forma invasiva, puede calcularse a partir de los valores de GC y FC (ver punto anterior). El VL depende de la precarga, postcarga y contractilidad miocárdica. Así pues, estos tres factores, junto con la FC, determinarán el valor del GC.

Fracción de eyección (FE): Es el VL expresado como porcentaje del VTD.

- $FE (\%) = \frac{VTD \text{ (ml/latido)} - VTS \text{ (ml/latido)}}{VTD \text{ (ml)}}$

FE del VI normal: > 55%
-------------------------

Así, para calcular la FE necesitamos conocer el VTD y el VL. El primero puede ser estimado a partir de ecocardiografía 2D o, de forma invasiva, a partir de la proyección de las imágenes telediastólicas y telesistólicas obtenidas por angiografía. Las técnicas de medición del VL han sido explicadas anteriormente.

Precarga: Nivel de estiramiento de la fibra miocárdica durante la telediástole, que depende a su vez de la magnitud de volumen presente en el ventrículo al final de esta fase. En ausencia de patología mitral, la presión diastólica del VI es parecida a la presión de la aurícula izquierda (PAI) y a la PCP, puesto que todas estas estructuras están directamente comunicadas. Así, la precarga ventricular izquierda se estima a partir del valor de PCP. El *gold standard* para obtener la PCP es el implante de un catéter en la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz). Sin embargo, también podemos estimar el valor de PCP mediante ecocardiografía Doppler. Del mismo modo a lo que ocurre en las cavidades izquierdas, la presión diastólica del ventrículo derecho (VD) será, en ausencia de estenosis tricúspide, parecida a la presión de la aurícula derecha y a la presión venosa central (PVC), puesto que todas estas estructuras también están directamente comunicadas. Es por ello que la precarga ventricular derecha se estima a partir de la presión arterial derecha o de la PVC. Podemos obtener el valor de PVC a través de la colocación de un catéter venoso central, y el de la

presión arterial derecha a través de un catéter de Swan Ganz. Como alternativa no invasiva, es posible estimar el valor de presión arterial derecha/PVC mediante ecocardiografía 2D, a partir del diámetro de la vena cava inferior y su grado de colapso inspiratorio.

PVC/PAD normal: 2 – 6mmHg  
PCP/PAI normal: 6 – 12mmHg

Postcarga: Tensión desarrollada por las fibras miocárdicas durante la eyección ventricular sistólica, que viene determinada por la resistencia, impedancia o presión que el ventrículo debe vencer para eyectar su volumen de sangre. Esto a su vez depende de una serie de factores, entre los que se incluyen: volumen y masa de la sangre eyectada, tamaño y grosor parietal del ventrículo e impedancia de la vasculatura. En el entorno clínico, las mediciones más sensibles de la postcarga son la resistencia vascular sistémica (RVS) para el ventrículo izquierdo y la resistencia vascular pulmonar (RVP) para el VD. Las resistencias vasculares se definen como la proporción en la que disminuye la presión entre dos puntos de un segmento vascular y el flujo sanguíneo que pasa a través de ese segmento. Es decir, es una medida del comportamiento del flujo pulsátil en los lechos vasculares dinámicos y diversos. Las resistencias vasculares se definen en unidades absolutas (dinas-s x cm<sup>-5</sup>) o unidades híbridas (unidades Woods). Podemos estimar las resistencias vasculares a partir de los valores de GC, PAM, PAD, presión arterial pulmonar (PAP) y PCP.

- $RVS \text{ (dinas-s x cm}^{-5}\text{)} = \frac{PAM - PAD}{GC_{sistémico}} \times 80$
- $RVP \text{ (dinas-s x cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{Presión arterial pulmonar media (PAPM)} - PCP}{GC_{pulmonar}} \times 80$

PAPM normal: 9 – 19 mmHg  
RVS normales: 700 – 1600 dinas-s x cm<sup>-5</sup>  
RVP normales: 20 – 130 dinas-s x cm<sup>-5</sup>

*\*nota: en ausencia de shunt, se asume que el GC sistémico y el GC pulmonar son iguales*

Las técnicas de medición de PA, GC y PCP ya han sido explicadas anteriormente. La PAP también puede obtenerse a partir de la colocación de un catéter de Swan Ganz o, de forma no invasiva, mediante ecocardiografía Doppler (a partir de la velocidad de regurgitación transtricuspidéa, si presente). Resistencias sistémicas bajas o normales deben orientar a SIRS.

Contractilidad: La contractilidad o inotropismo es la propiedad inherente de las fibras musculares miocárdicas de acortarse, independientemente de la precarga y/o la postcarga. No es posible obtener directamente mediciones de contractilidad. Los parámetros de evaluación clínica son elementos indirectos y todos incluyen determinantes de precarga y postcarga. Estos son: el VL (visto anteriormente), el índice de volumen latido (IVL) y el índice sistólico del trabajo del ventrículo izquierdo (ISTVI). Tanto el IVL como el ISTVI pueden estimarse a partir de parámetros expuestos anteriormente, y tienen valor pronóstico en el SC (22).

- $IVL \text{ (ml/latido/m}^2\text{)} = VL / \text{superficie corporal}$
- $ISTVI \text{ (g/m}^2\text{/latido)} = IVL \times (PAM - PCP) \times 0,0136$

IVL normal: 33-47 ml/latido/m<sup>2</sup>  
ISTVI normal: 50-62 g/m<sup>2</sup>/latido

Saturación de oxígeno venosa mixta (SVO2): Es el porcentaje de hemoglobina oxigenada sobre el total de hemoglobina contenida en 100 ml de sangre venosa mixta. La sangre venosa mixta se obtiene en la arteria pulmonar y es la mezcla de sangre venosa procedente de vena cava inferior (VCI), vena cava superior (VCS) y seno coronario. Sabiendo que la saturación de oxígeno de la sangre arterial es en condiciones de normalidad del 95-100%, este parámetro da una idea del consumo de oxígeno por parte de los tejidos, que en condiciones normales es de aproximadamente el 25%. Así, es un indicador global del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. Si la SVO2 es baja (por debajo del 60%), o bien el suministro de oxígeno no es suficiente o la demanda de oxígeno ha aumentado. Se considera por ello un marcador subrogado del GC. Para obtener el valor de la SVO2 necesitamos localizar un catéter en la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz).

SVO2 normal: 60 – 80%
-----------------------

Tabla 2. –Parámetros hemodinámicos				
Parámetros	Método/técnica		Valores de normalidad	Utilidad clínica
	Invasiva	No invasiva		
<b>PA</b> -sistólica -diastólica -media	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introdutor arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manguito de presión</li> </ul>	90 – 140 (mmHg) 60 - 90 (mmHg) 70 - 105 (mmHg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición SC</li> <li>• Cálculo RVS</li> <li>• Guía para ajuste de tratamiento y evolución de los pacientes</li> </ul>
<b>GC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía 2D y Doppler</li> <li>• Métodos de biorreactancia y bioimpedancia</li> </ul>	4 – 8 L/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición SC</li> <li>• Cálculo RV</li> <li>• Guía para ajuste de tratamiento y evolución de los pacientes</li> </ul>
<b>IC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía 2D y Doppler</li> <li>• Métodos de biorreactancia y bioimpedancia</li> </ul>	2,5 – 4 L/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición SC</li> <li>• Guía para ajuste de tratamiento y evolución de los pacientes</li> </ul>

**Tabla 2. –Parámetros hemodinámicos (continuación)**

Parámetros	Método/técnica		Valores de normalidad	Utilidad clínica
	Invasiva	No invasiva		
<b>VL</b>	<i>A partir del GC:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>	<i>A partir de VTD y VTS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía 2D</li> <li>• Ecocardiografía Doppler</li> </ul>	60 – 100 ml/latido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación indirecta de la FE y contractilidad cardíaca</li> <li>• Cálculo GC</li> </ul>
<b>IL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía 2D</li> <li>• Ecocardiografía Doppler</li> </ul>	33 – 47ml/latido/m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación indirecta de la FE y contractilidad cardíaca</li> </ul>
<b>PCP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía Doppler (estimada a partir de la PAP diastólica, estimada a su vez a partir de la regurgitación pulmonar)</li> </ul>	6 – 12 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación precarga VI para:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guiar el manejo hídrico</li> <li>○ Diagnóstico diferencial Shock y EAP</li> <li>○ Cálculo RVP</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 2. –Parámetros hemodinámicos (continuación)**

Parámetros	Método/técnica		Valores de normalidad	Utilidad clínica
	Invasiva	No invasiva		
<b>PVC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CVC</li> <li>• CAP (Swan – Ganz)</li> </ul>	Ecocardiografía 2D (a partir del diámetro de la vena cava inferior y su grado de colapso inspiratorio)	2 – 6 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación precarga ventrículo derecho, permitiendo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guiar el manejo hídrico</li> </ul> </li> </ul>
<b>PAP:</b> -sistólica -diastólica -media	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan – Ganz)</li> </ul>	Ecocardiografía Doppler (estimadas a partir de la regurgitación transtricuspidéa y pulmonar, si presentes)	15 – 30 mmHg 4 – 12 mmHg 9 – 19 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico y clasificación HTP</li> <li>• Cálculo RVP</li> </ul>
<b>ISTVI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan – Ganz)</li> <li>• Introdutor arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía 2D y Doppler</li> <li>• Manguito de presión</li> </ul>	50 – 62 g/m <sup>2</sup> /latido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación indirecta de la FE y contractilidad cardíaca</li> <li>• Valor pronóstico en el SC</li> </ul>

Tabla 2. –Parámetros hemodinámicos (continuación)				
Parámetros	Método/técnica		Valores de normalidad	Utilidad clínica
	Invasivo	No invasivo		
<b>RVS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan – Ganz)</li> <li>• Introdutor arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía 2D y Doppler</li> <li>• Manguito de presión</li> </ul>	700 – 1600 dinas-s x cm <sup>-5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación postcarga VI</li> <li>• Guía para el tratamiento médico</li> </ul>
<b>RVP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan – Ganz)</li> <li>• Introdutor arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía 2D y Doppler</li> <li>• Manguito de presión</li> </ul>	20 – 130 dinas-s x cm <sup>-5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimación postcarga ventrículo derecho</li> <li>• Diagnóstico y clasificación HTP</li> <li>• Guía para el tratamiento médico</li> </ul>
<b>SVO2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAP (Swan-Ganz)</li> </ul>		60 – 80 %	Indicador global del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno

**Tabla 2 – Parámetros hemodinámicos.** PA: presión arterial; SC: shock cardiogénico; RVS: resistencias vasculares sistémicas; GC: gasto cardíaco; CAP: catéter de arteria pulmonar; RV: resistencias vasculares; IC: índice cardíaco; VL: volumen latido; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; FE: fracción de eyección; PCP: presión capilar pulmonar; VI: ventrículo izquierdo; EAP: edema agudo de pulmón; RVP: resistencias vasculares pulmonares; PVC: presión venosa central; CVC: catéter venoso central; PAP: presión arterial pulmonar; HTP: hipertensión pulmonar; ISTVI: índice sistólico del trabajo del ventrículo izquierdo; SVO2: saturación venosa mixta de oxígeno

Así pues, muchos de los parámetros hemodinámicos requieren para su medición el implante de un catéter en la arteria pulmonar. El catéter de arteria pulmonar o catéter de Swan Ganz se introdujo en 1970 y su uso se generalizó en las unidades coronarias (16). Después fue desplazado por el desarrollo del ecocardiograma y cayó en desuso por la aparición de varios estudios que no demostraron beneficio clínico con su empleo (23) (24) (25) (26), e incluso más eventos adversos (16). Sin embargo, no hay casi estudios en pacientes cardiopatas (16). El único estudio en pacientes con insuficiencia cardiaca no incluyó pacientes en SC (27), y aquí tampoco aportó beneficio. En cualquier caso, la medición de parámetros hemodinámicos por ecocardiografía requiere de personal experto y es una técnica operador-dependiente; además, no permite una monitorización continua de dichos parámetros. Es por esto que el catéter de Swan Ganz todavía tiene cierto papel en el manejo del paciente con ICA o SC, y su uso todavía está recomendado tanto por las Guías de práctica clínica como por varios autores (28) (26) en pacientes seleccionados: pacientes refractarios al tratamiento instaurado, pacientes persistentemente hipotensos sin clara elevación de las presiones de llenado del VI y pacientes candidatos a cirugía cardíaca, trasplante o asistencia circulatoria (1) (29).

#### d. Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento de la ICA y el SC son:

- Mejorar la oxigenación sistémica
- Recuperar y mantener la estabilidad hemodinámica
- Optimizar la volemia

- Aliviar los síntomas
  - Corregir la causa precipitante del fallo cardiaco agudo
- 

Oxigenación: El aporte de oxígeno no está indicado de forma sistemática en la ICA, ya que provoca vasoconstricción y disminuye el GC (16). Únicamente deberemos administrar oxígeno en aquellos pacientes en los que la congestión pulmonar provoque hipoxemia ( $SpO_2 < 90\%$ ). Si la hipoxemia se acompaña además de hipercapnia, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es especialmente útil. Tanto la presión positiva espiratoria (CPAP) como la presión inspiratoria + espiratoria (BIPAP) permiten mejorar el distrés y ayudan a disminuir las tasas de intubación (1). En aquellos casos en los que fracase tanto el aporte de oxígeno como la VMNI, se deberá recurrir a la intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

Soporte hemodinámico: Dependiendo del mecanismo fisiopatológico predominante en la ICA (ver figura 2 y figura 3) deberemos utilizar un tipo u otro de drogas vasoactivas. Aquellos pacientes con normo o hipertensión, en los que predomine la elevación de las presiones de llenado, deberán recibir fármacos vasodilatadores. En los casos en los que predomine el fallo de bomba con hipotensión, en cambio, se deberán emplear fármacos inotrópicos y vasoconstrictores. El uso de vasodilatadores estará, por tanto, contraindicado en el SC.

-Vasodilatadores: Son el segundo grupo de fármacos más empleado, tras los diuréticos, en la ICA (1). Disminuyen la precarga y la postcarga gracias a su efecto vasodilatador venoso y arterial, permitiendo así aumentar el VL. Sin embargo, no

existen datos robustos de su beneficio clínico (2). Hay que monitorizar la PA durante su empleo y suspender su administración en caso de hipotensión, pues la hipotensión se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con ICA (21). También deberá evitarse su uso en pacientes con obstrucción valvular y fisiología restrictiva (2). El mecanismo de acción, dosis y efectos secundarios de los principales fármacos vasodilatadores se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. - Mecanismo de acción, dosis y efectos secundarios de los principales fármacos vasodilatadores empleados en insuficiencia cardiaca hipertensiva**

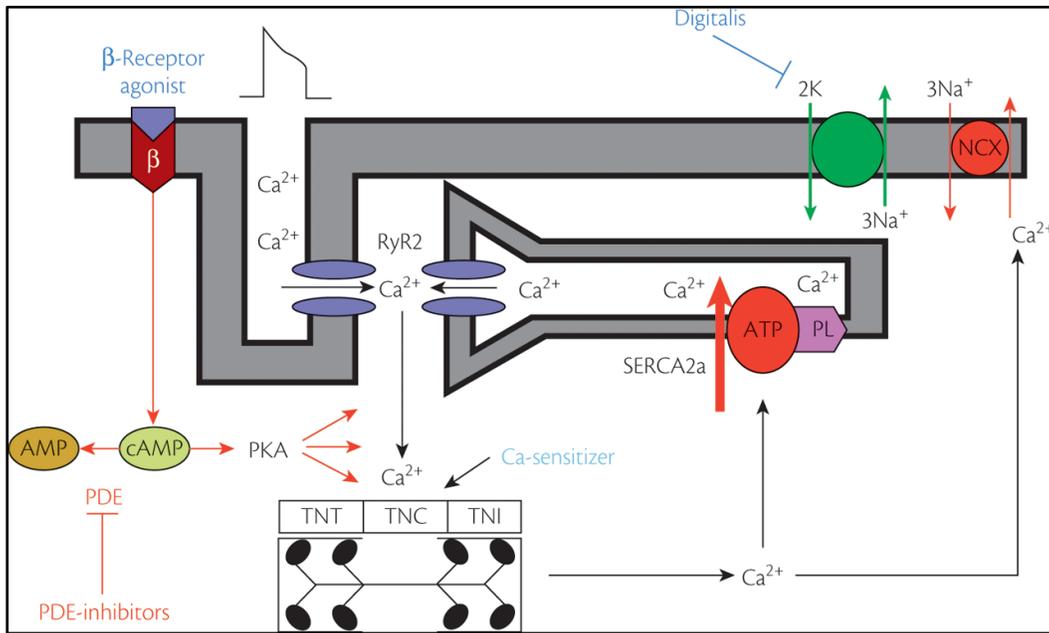
Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos secundarios
<b>Solinitrina</b>	-Efecto principalmente <u>venodilatador</u> , disminuyendo la precarga ventricular y aliviando la congestión pulmonar  -A altas dosis, efecto <u>vasodilatador arterial</u> , lo que hace especialmente útil su uso en caso de ICA e isquemia miocárdica concomitante	Inicial:  10-20 µg/kg/min  Hasta:  200 µg/kg/min	-Hipotensión  -Tolerancia  -Cefalea
<b>Nitroprusiato</b>	-Efecto <u>vasodilatador venoso y arterial</u> , con la consiguiente reducción de la precarga y postcarga ventricular	Inicial:  0.3µg/kg/min  Hasta:  5 µg/kg/min	-Isquemia coronaria por efecto de “robo arterial”  -Toxicidad: sus metabolitos, cianuro y tiocinato, pueden producir toxicidad. Especial precaución en pacientes con patología renal o hepática  -Hipotensión  -Cefalea
<b>Nesiritida</b>	-Péptido natriurético recombinante humano con propiedades <u>vasodilatadoras venosas, arteriales y coronarias</u> , reduciendo la precarga, la postcarga y aumentando el gasto cardíaco  -Aumento de la excreción de sodio  -Suprime el eje renina-angiotensina-aldosterona	Bolo 2µg/kg  Infusión  0.01µg/kg/min	-Hipotensión

-Inotrópicos: permiten aumentar el GC y mejorar la perfusión tisular en la ICA hipotensiva y SC. Disponemos de 3 clases de fármacos inotrópicos, según su diana de acción (ver figura 4): simpaticomiméticos (dobutamina), sensibilizantes del calcio (levosimendán) e inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona, enoximona). El mecanismo de acción, dosis y utilidad clínica de estos fármacos inotrópicos se muestra en la tabla 4 (2)(16)(1). La dobutamina es el agente inotrópico más empleado en la ICA y SC, con una recomendación clase IIb nivel de evidencia C según las Guías Europeas para el manejo de la insuficiencia cardiaca 2016 (1). Sin embargo, en aquellos pacientes en ICA en los que el tratamiento con fármacos beta bloqueantes haya contribuido a la situación de bajo gasto, el levosimendán es el inotrópico de elección por encima de la dobutamina, con un nivel de recomendación IIb C (1) (30). Pero en general el levosimendán no es apropiado para pacientes con marcada hipotensión ( $PAS < 85\text{mmHg}$ ) o en situación de SC debido a su efecto vasodilatador (31), salvo que se asocie con otros fármacos inotrópicos o vasopresores (1) (32) (33). Por otro lado, el perfil hemodinámico de los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo III se encuentra en una zona intermedia entre el de un vasodilatador puro y el de un agente inotrópico. Son útiles para aumentar el GC en situaciones en las que predomine la elevación de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas y, al igual que el levosimendán, para contrarrestar los efectos de la ICA o SC precipitado por el uso de beta bloqueantes (nivel de recomendación IIb C) (16) (1). Su uso no está recomendado, sin embargo, en pacientes con isquemia coronaria ni con cifras de PA bajas.

-Vasoconstrictores: permiten aumentar la PA y redistribuir el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. El mecanismo de acción, dosis y utilidad clínica de los fármacos vasoconstrictores se muestra en la tabla 5 (2)(16)(1). Son, principalmente, la noradrenalina y la dopamina. La noradrenalina demostró un mejor perfil de seguridad en comparación con la dopamina en pacientes cardiopatas en el estudio SOAP II (34), por lo que es el vasopresor de elección en la ICA o SC que cursen con hipotensión refractaria (nivel de recomendación IIb) (1), preferiblemente asociado a un inotrópico para mejorar la situación hemodinámica.

-Digoxina: Efecto inotrópico positivo y cronotropo negativo, indicada únicamente en pacientes con fibrilación auricular (FA) y respuesta ventricular rápida. Perfil de seguridad bajo, con riesgo de intoxicación.

-Soporte circulatorio mecánico: en pacientes que no responden a la terapia habitual puede ser necesario recurrir al soporte circulatorio mecánico. El balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) es el dispositivo más utilizado en el SC. Permite un aumento de la presión diastólica, una disminución de la postcarga del VI y la mejora de la perfusión coronaria. Sin embargo, no existen estudios que demuestren beneficio clínico con su uso, por lo que las guías no lo recomiendan de forma rutinaria (1) (16). Las asistencias ventriculares constituyen el siguiente recurso en estos pacientes, bien como puente a la recuperación o como puente a la toma de decisiones (IIb C) (1).



**Figura 4** – Dianas farmacológicas de los principales fármacos inotrópicos.  $\beta$ -Receptor agonist: agonista del receptor  $\beta$ ; PDE: fosfodiesterasa; PDE-inhibitors: inhibidores del receptor de la fosfodiesterasa; CA-sensitizer: sensibilizantes del calcio; Digitalis: digital. Figura procedente de ref. (11)

Optimización de la volemia: La congestión, tanto pulmonar como periférica, es el factor denominador común de la ICA, ya sea por redistribución de fluidos o por sobrecarga de volumen (ver figura 2). El SC también cursa, habitualmente, con congestión pulmonar y retención de fluidos (ver figura 3). Pero en algunos estadios puede existir una disminución del volumen intravascular efectivo. Dependiendo de los datos hemodinámicos de PVC, PCP, etc. deberá optimizarse la volemia con las siguientes medidas:

-Fluidoterapia: Los pacientes en SC sin evidencia de congestión o sobrecarga de volumen podrían beneficiarse de fluidoterapia si existe una disminución del volumen intravascular efectivo. Esta circunstancia puede evaluarse a través de la respuesta tensional a la infusión de cristaloides (300-500ml) en 20-30min reevaluando sus

efectos hemodinámicos cada 10min. Un aumento de la presión, de la diuresis o un descenso de la FC son datos a favor de continuar con su aporte. Por el contrario, la falta de mejoría tensional junto con un aumento de la PVC (o PCP) superior a 2-3mmHg sobre la basal debe llevar a detener la infusión y a valorar posteriormente las necesidades de volumen. La monitorización de los parámetros hemodinámicos (GC, PCP, PVC, etc es fundamental para evitar la sobrecarga de fluidos en el SC (16).

-Diuréticos: Los diuréticos son el pilar fundamental del tratamiento de la ICA, cuyo denominador común es la congestión. También son imprescindibles en el tratamiento del SC que curse con datos de sobrecarga de volumen y edema pulmonar. Los fármacos con efecto diurético aumentan la excreción renal de agua y sodio, además de presentar cierto efecto venodilatador que permite reducir las presiones de llenado (1). Los diuréticos de asa (furosemida) son los diuréticos de primera línea en el tratamiento de la ICA, y su uso debe iniciarse de forma precoz una vez establecido el diagnóstico (2). La dosis óptima y la vía de administración (infusión en bolo o continua) no está bien definida. La dosis total de diurético debiera ser la mínima necesaria para conseguir el efecto clínico deseado; en cualquier caso, es lógico pensar que la dosis inicial intravenosa a administrar deberá ser al menos la misma que la dosis que el paciente llevara en casa vía oral (vo), en aquellos casos de reagudización en un paciente que ya presenta fallo cardiaco crónico (1). Respecto a la vía de administración, no se han encontrado diferencias entre su administración en bolo intravenoso o perfusión continua (35). Sin embargo, sí que se recomienda cambiar de estrategia (de bolo a perfusión, y viceversa) en caso de resistencia al tratamiento (2). En pacientes con edema resistente puede ser necesaria una combinación de varios

diuréticos (por ejemplo, un diurético del asa y una tiazida) (16). Más discutida es la indicación de añadir dopamina a bajas dosis para mejorar la diuresis, que no demostró ningún beneficio en el estudio ROSE-AHF (36), y que ya no está recomendada por las Guías Europeas de práctica clínica.

-Antagonistas del receptor de la vasopresina: La vasopresina u hormona antidiurética puede estar inapropiadamente elevada en la ICA, contribuyendo a la sobrecarga de volumen. El tolvaptán es un antagonista del receptor de la vasopresina, indicado en aquellos pacientes con sobrecarga de volumen e hiponatremia refractaria al tratamiento (1).

-Terapia renal sustitutiva: Aunque no es una terapia de primera línea, en pacientes refractarios al tratamiento diurético puede ser necesario la ultrafiltración venovenosa aislada (16). Son, además, criterios de hemodiafiltración: la hiperpotasemia severa ( $K^+ \geq 6,5$  mmol/L), la acidosis severa ( $pH \leq 7,20$ ), niveles de urea sérica  $\geq 150$  mg/dL y niveles de creatinina  $\geq 3,4$  mg/dL (1).

Alivio de los síntomas: Aunque la administración de morfina por vía iv puede contribuir a la mejoría sintomática en los pacientes con ICA gracias a su efecto ansiolítico, venodilatador y reducción del distrés respiratorio, el uso de opiáceos no está indicado de forma rutinaria y existen estudios que demuestran que su uso aumenta la mortalidad (37) (38).

Corrección de la causa precipitante del fallo agudo: estará indicado corregir la causa precipitante de la ICA (taquiarritmia, bradiarritmia, síndrome coronario agudo, etc) mediante el manejo específico de cada proceso en concreto. Señalar que en aquellos pacientes con fallo cardíaco crónico que presenten una reagudización de la insuficiencia cardíaca debe mantenerse el tratamiento oral previamente instaurado, salvo contraindicación por inestabilidad hemodinámica (hipotensión, hipoperfusión, bradicardia), alteraciones iónicas o fracaso renal. Así, el tratamiento beta bloqueante debe mantenerse ante un episodio de ICA (39) (40) (41) (42), salvo que sea el responsable de la descompensación o el paciente se encuentre en SC (1).

El tratamiento de la ICA y SC según el mecanismo fisiopatológico predominante subyacente se resume de forma esquemática en la figura 5.

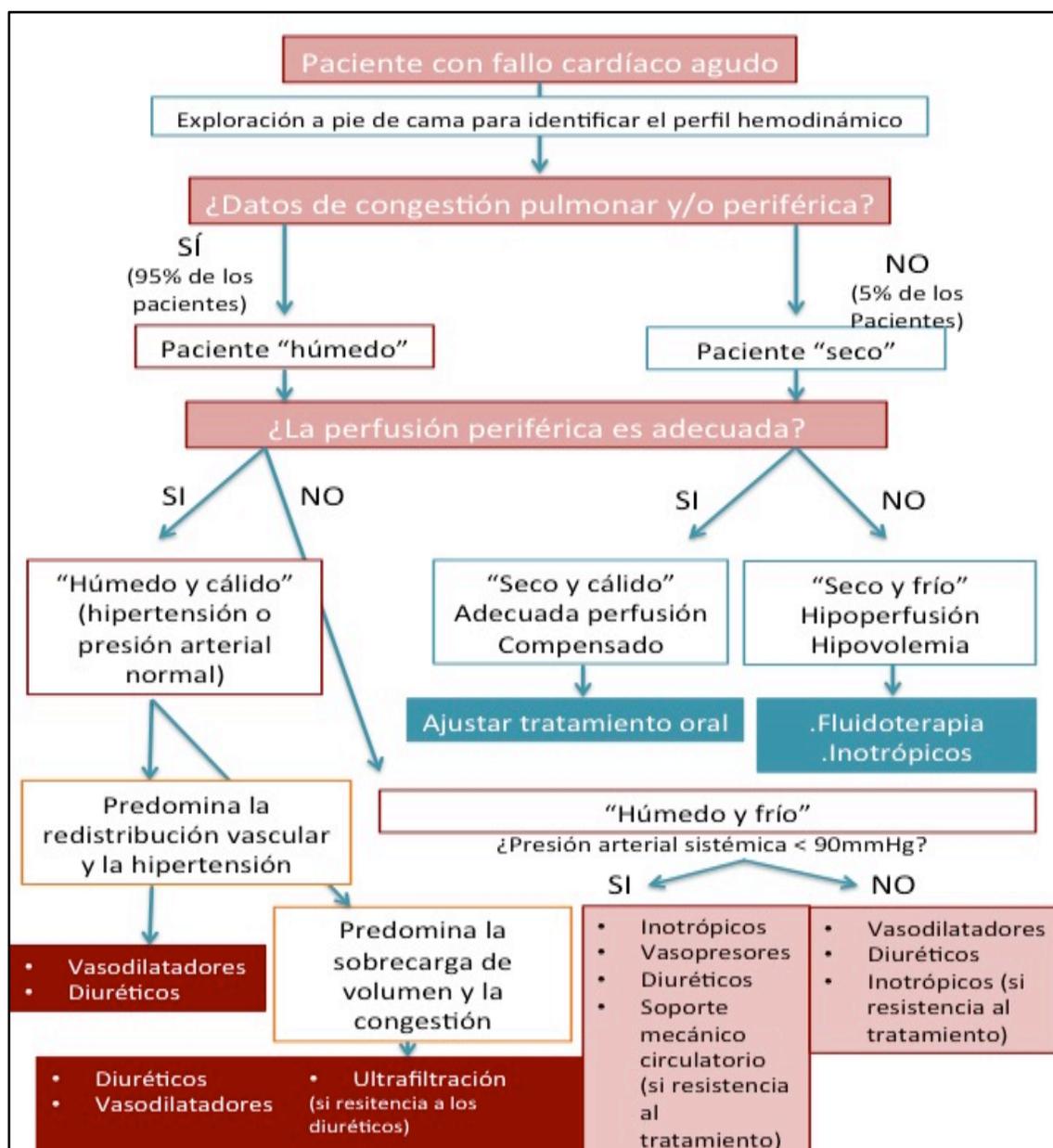


Figura 5- Manejo de la ICA / SC. Adaptado de ref. (1)

Tabla 4. – Mecanismo de acción, dosis y utilidad clínica de los principales fármacos inotrópicos			
Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Utilidad clínica
<b>Simpaticomiméticos</b>			
Dobutamina	Catecolamina sintética con efectos: $\beta_1$ : $\uparrow$ GC $\uparrow$ FC $\downarrow$ PCP $\beta_2$ : vasodilatación arterio-venosa e hipotensión $\alpha_1$ : vasoconstricción (altas dosis)	Vida media: 2 min Máximo efecto: 10min Dosis: 2 – 20 $\mu$ g/kg/min	ICA o SC que curse con -Hipoperfusión periférica -Bajo gasto cardíaco
<b>Sensibilizantes del calcio</b>			
Levosimendán	Sensibiliza las proteínas contráctiles al calcio: $\uparrow$ GC $\downarrow$ PCP Activa canales del potasio ATP-sensibles de la fibra muscular lisa: vasodilatación PAM RVS RVP	Vida media: 80h Máximo efecto: 30min Dosis: 0,25-0,75 $\mu$ g/kg en 10min (opcional) + 0,05-0,2 $\mu$ g/kg/min	ICA o SC... -Precipitado por el uso de beta bloqueantes
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa</b>			
Milrinona	Aumenta el AMPc inhibiendo la enzima que lo cataboliza (fosfodiesterasa): $\uparrow$ GC Vasodilatador	Vida media: 2,5h Dosis: 25-75 $\mu$ g/kg en 10min (opcional) + 0,375-0,75 $\mu$ g/kg/min	ICA que curse con: -Hipoperfusión periférica -Elevación de las resistencias vasculares -Precipitado por el uso de beta bloqueantes

**Tabla 5. – Mecanismo de acción, dosis y utilidad clínica de los principales fármacos vasoconstrictores**

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Utilidad clínica
Noradrenalina	Agonista endógeno de los receptores: $\alpha$ 1: vasconstricción $\alpha$ 2: $\beta$ 1: muy leve	- Vida media: 5 – 10 min -Dosis: 0,2-1,0 $\mu$ g/kg/min	Útil en shock cardiogénico cuando la fluidoterapia u otros inotrópicos no logran una adecuada perfusión tisular Se puede combinar con dobutamina o levosimendán
Dopamina	Precursor endógeno de la noradrenalina, con efecto dosis-dependiente: DA1: dilatación arteriola renal $\beta$ 1: GC PCP $\alpha$ 1, 5HT: vasconstricción, FC	-Vida media: 9 min -Dosis: 0,5-3,0 $\mu$ g/kg/min 3,0-5,0 $\mu$ g/kg/min > 5,0 $\mu$ g/kg/min	Aumenta la PA y mejora la perfusión de órganos vitales, pero sólo a altas dosis

e. Nuevas dianas terapéuticas:

- 1) Nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y el shock cardiogénico

La ICA constituye un importante problema de salud pública, que comporta una enorme carga económica y plantea un verdadero reto a la investigación cardiovascular actual (43). Ningún fármaco hasta la fecha ha conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes con ICA y SC (2). Pese a esta necesidad, no son muchos los avances que se han obtenido en los últimos años. De hecho, muchas de las recomendaciones de las Guías Clínicas para el tratamiento de estos pacientes se basan en niveles muy bajos de evidencia. Ello se debe, en gran medida, a la dificultad para diseñar estudios e incluir pacientes en ICA y SC, dada la gravedad y mortalidad de dichas patologías (2).

Así pues, urge avanzar en este campo y son varias las líneas de trabajo actualmente activas que estudian nuevas dianas farmacológicas de tratamiento en la ICA (ver figura 6). Por un lado, están los nuevos fármacos inotrópicos con efecto vasodilatador: omecamtiv mecarbil e istaroxime. El primero es un agente potenciador del tándem excitación-contracción a través de la activación de la miosina, aumentando así el tiempo de eyección sistólica, la contractilidad y el volumen sistólico. El estudio ATOMIC-AHF (44) no demostró, sin embargo, beneficio clínico significativo, aunque el fármaco fue bien tolerado y se vio una tendencia positiva para la mejoría de la disnea en el grupo tratado a altas dosis. Actualmente están en marcha nuevos estudios que pretenden demostrar su eficacia. El istaroxime es un fármaco que aumenta los niveles de calcio a través de la inhibición de

la bomba Na/K-ATPasa, aumentando así el inotropismo y reduciendo la FC. En el estudio HORIZON-HF (45), el istaroxime mejoró la función diastólica, aumentó la PA sistémica y redujo la PCP.

Por otro lado, están los péptidos vasodilatadores endógenos, como la serelaxina y el ularitide. La serelaxina es el análogo recombinante de la hormona humana endógena relaxina, miembro de la familia del factor de crecimiento de la insulina. La serelaxina aumenta el flujo renal y tiene además cierto efecto natriurético. Sin embargo, los resultados del RELAX-AHF-2 (46) no demostraron beneficio clínico significativo. Lo mismo ocurrió con el ularitide (47) (análogo sintético del péptido natriurético renal urodilatina), que tampoco demostró beneficios clínicos.

No existen grandes líneas de investigación en marcha sobre otros nuevos tratamientos farmacológicos en el SC. Es por ello que, como decíamos al principio, tanto la ICA como el SC plantean un verdadero reto a la investigación cardiovascular actual

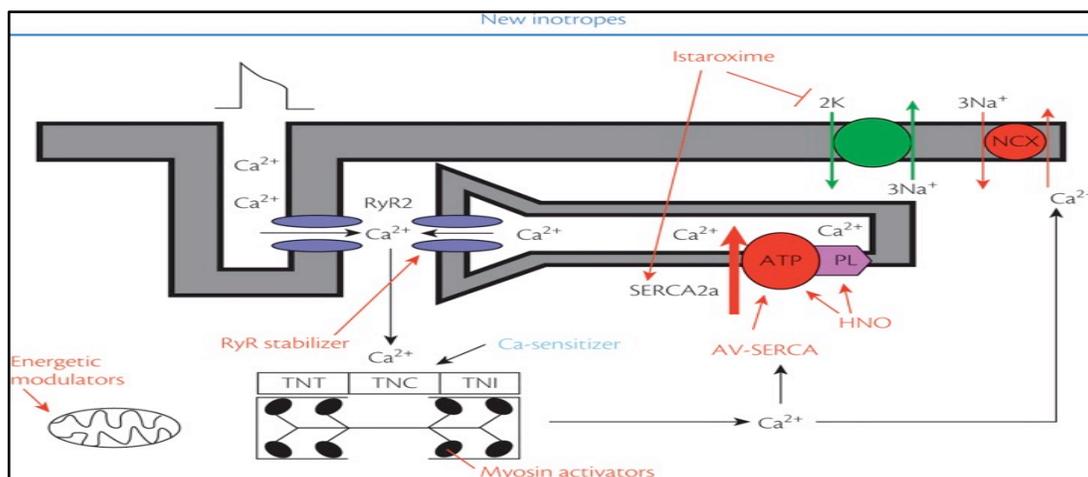


Figura 6- Nuevas dianas terapéuticas en la ICA. Figura procedente de ref. (2)

## 2) Remodelado de la matriz extracelular en la insuficiencia cardiaca aguda.

### Papel de las metaloproteinasas de matriz extracelular.

Como señalábamos anteriormente, la cardiopatía isquémica es la principal causa de ICA. En respuesta al proceso de isquemia y posterior reperfusión sucede el remodelado cardiaco, la dilatación del VI y la reparación del tejido dañado, cuyas fases son: inflamación, formación de nuevo tejido y remodelado del mismo (48). Como consecuencia de la respuesta inflamatoria se produce un fenómeno masivo de infiltración y acumulación de macrófagos, cuya activación supone la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, factores vasoactivos y enzimas proteolíticos, dando lugar a la degradación de los distintos componentes de la matriz extracelular (49).

Las Metaloproteinasas de Matriz Extracelular (MMPs) son proteasas dependientes de Zinc, activas a pH fisiológico, con la capacidad de degradar todos los componentes de la matriz extracelular. Así, están implicadas en todo aquel proceso en el que haya remodelado de la matriz, como es el IAM (50), en cuyo caso, y con el objetivo inicial de facilitar la infiltración leucocitaria para la eliminación de cardiomiocitos necrosados (51), se produce la degradación masiva de la matriz a través de la activación de un número significativo de MMPs, entre las que destacamos la participación de MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 ó MT1-MMP, jugando tanto las gelatinasas MMP-2 y en especial MMP-9 un papel determinante.

## MMP-9

Los niveles de MMPS, en concreto de MMP-9, se han considerado como posible marcador pronóstico del desarrollo o progresión del IAM (52) (53). Tras el IAM se produce la remodelación/reparación de la zona dañada a través de la inducción de diversas MMPs, que degradan la matriz extracelular y la vasculatura coronaria preexistente. Se ha demostrado que la delección del gen de MMP-9 en ratones progete de la dilatación del VI y de la ruptura cardíaca tras un evento isquémico agudo (54) (55). En humanos, se han observado niveles elevados de MMP-9 en el plasma de pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (52)(56). Igualmente, se ha objetivado que los niveles en plasma de MMP-8 y MMP-9 de pacientes que sufrieron tres días antes un infarto se encuentran elevados (52)(57). Incluso se ha demostrado que, puesto que la acción de las MMPs es secuencial y depende de la fase de la patología, los niveles de MMP-3 pueden estar elevados en suero a los tres meses del síndrome coronario agudo (52)(58). Así, diversas estrategias terapéuticas se han aplicado para la mejora del remodelado y la recuperación de la función cardíaca, como el uso de doxiciclina u otros inhibidores de MMPs (52)(59), o terapias en las que *a posteriori* se ha demostrado la intervención de MMPs en el proceso, como es el caso del tratamiento con oxitocina en un modelo de isquemia reperfusión en conejo, que mejora tanto la función cardíaca como el remodelado a través de efectos antifibróticos y angiogénicos mediante la activación de MMP-1, eNOS y el factor de crecimiento vascular endotelial (52)(60).

## EMMPRIN

Debido a la importancia de los procesos en los que participan las MMPs y las consecuencias a nivel patológico de su descoordinación, estas enzimas se encuentran bajo

un estricto control transcripcional, post-transcripcional y post-traducciona (52). A este respecto, al final de la década de los 80 se descubrió una proteína que, de entre las diferentes funciones que regula, induce la expresión de MMPs. Esta proteína se conoce como inductor de metaloproteinasas extracelulares de matriz o EMMPRIN (Extracellular Matrix Metalloproteinase INducer, CD147, Basigina) (52). Se trata de una glicoproteína de tipo inmunoglobulina encargada, a nivel molecular, de regular la expresión y la activación de diversas MMPs en distintos tipos celulares.

EMMPRIN es una proteína de membrana integral de tipo I, que presenta tres posibles sitios susceptibles a modificación por N-glicosilación (52). Se ha descrito que la propia proteína sin glicosilar puede actuar como sustrato de EMMPRIN e inducir MMPs, aunque también se ha demostrado que la proteína en estado de baja glicosilación es secuestrada por caveolina-3 evitando que pase a estado de alta glicosilación y bloqueando así su acción inductora de metaloproteinasas (52).

Entre las MMPs que regula EMMPRIN se incluyen MMP-2, MMP-9 y MT1-MMP, habiéndose detectado su presencia en células cardíacas y asociándose a la activación de MMPs en el IAM, de modo que podemos encontrar niveles elevados de EMMPRIN no solo en sangre sino también en el tejido infartado tras un evento coronario (52) (61). Recientemente se ha observado cómo pacientes con cardiomiopatía dilatada isquémica presentan unos niveles de EMMPRIN del 250% superior frente a pacientes no isquémicos, asociado con un incremento en la producción de MMPs (52)(62). Por otra parte, durante el desarrollo de aterosclerosis en las placas de ateroma también se ha demostrado que la diferenciación de monocitos induce su expresión, y puede jugar un efecto en el desarrollo de la patología (52)(63).

Teniendo en cuenta este hecho, sería de gran interés evaluar la capacidad para inhibir su función de manera eficaz para intentar que esta molécula pudiera ser una diana de acción en el tratamiento y prevención del IAM reduciendo así la incidencia de ICA post IAM (64) (61).

### Caveolina-3

Las caveolas son pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática con rico contenido en colesterol implicadas en la transducción de señales. Están presentes en muchos tipos celulares, incluidos los cardiomiocitos. La formación y mantenimiento de las caveolas depende principalmente de las proteínas caveolinas. Especial importancia tiene la caveolina-3, por estar limitada su presencia a las células del músculo liso, esquelético y cardiomiocitos (65). Se ha demostrado que la caveolina-3 previene la glicosilación de EMMPRIN formando el complejo Caveolina-3/EMMPRIN. La isquemia favorece la ruptura de este complejo, permitiendo la creación de formas de EMMPRIN altamente glicosiladas (HG-EMMPRIN) que inducen la expresión de las proteínas encargadas de la degradación de la matriz extracelular (65).

## **II. Efectos secundarios del tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y shock cardiogénico: taquicardia sinusal mediada por catecolaminas**

Cualquier tratamiento farmacológico puede conllevar la aparición de efectos secundarios. En el caso del tratamiento de la ICA y SC esto adquiere especial relevancia, pues los fármacos inotrópicos y vasoconstrictores recomendados por las Guías de Práctica clínica permiten un aumento del GC y/o PA pero también pueden promover y acelerar mecanismos fisiopatológicos de daño miocárdico. Es por ello que cuando sean necesarios deben administrarse de forma precoz, y retirarse tan pronto como mejore la congestión o se restaure la perfusión sistémica (16).

Los principales efectos secundarios de los fármacos inotrópicos y vasoconstrictores se muestran en la tabla 6 (66) (67) (68) (69) (70) (71).

**Tabla 6. – Efectos secundarios de los fármacos inotrópicos y vasoconstrictores**

<b>FÁRMACO</b>	<b>EFEECTO SECUNDARIO</b>
<b>Inotrópicos</b>	
<u>Simpaticomiméticos</u> : Dobutamina	Taquicardia // Aumento del consumo de oxígeno miocárdico // Arritmogénesis
<u>Sensibilizadores del calcio</u> : Levosimendán	Hipotensión // Arritmias ventriculares // Cefalea
<u>Inhibidores de la fosfodiesterasa</u> : Milrinona	Hipotensión // Arritmogénesis
<b>Vasoconstrictores</b>	
Noradrenalina	<i>(en menor frecuencia)</i> Aumento postcarga // Arritmias cardíacas // Necrosis tisular
Dopamina	Aumento postcarga // Taquicardia // Aumento del consumo de oxígeno miocárdico // Arritmogénesis

La dobutamina es el inotrópico de elección recomendado por las Guías Clínicas (1). Por un lado, esta droga de acción simpaticomimética presenta un efecto inotrópico y cronotrópico positivo dosis-dependiente que permite aumentar el GC y disminuir las presiones de llenado; por otro, promueve mecanismos de daño miocárdico tales como el aumento del consumo de oxígeno o la aparición de taquicardia exagerada (72) (73) (74) pudiendo llegar a aumentar, incluso, la mortalidad (1) (69) (75) (76) (77). Esto se debe a la activación de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, llegando a alcanzarse a las dosis habituales FC en torno 135-170lpm con la administración de dobutamina (74).

El aumento de la FC permite, en un primer momento, el aumento del GC. Pero llega un punto en el que un aumento excesivo de la respuesta ventricular ya no tiene un efecto beneficioso sino deletéreo, puesto que a mayor FC menor tiempo de llenado diastólico y menor eficiencia ventricular (78). Este punto de corte es desconocido y probablemente dependa de varios factores, especialmente de las características hemodinámicas y comorbilidades de cada paciente. De hecho, el aumento de la FC aumenta el inotropismo en condiciones normales; pero es posible que esta respuesta no esté presente en el SC, situación en la que el inotropismo está comprometido (75). Aunque en un escenario clínico totalmente diferente, Kindermann et al. (79) demostraron que en los pacientes con FE del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida ( $FEVI < 45\%$ ) el valor óptimo de FC durante el ejercicio para conseguir un mayor consumo de oxígeno y un menor índice de Tei era el 75% de la FC máxima teórica estimada según la edad. Esto quiere decir que, para un paciente de 65 años con FEVI deprimida, su FC óptima durante el ejercicio sería 116lpm; a partir de este valor, incrementos superiores de FC no irían ligados a un mayor consumo de oxígeno. Pero como decíamos, este punto de corte es desconocido en la ICA o SC.

Así, la taquicardia inducida por catecolaminas (especialmente dobutamina) puede perpetuar un círculo vicioso en el que, dada una situación de SC, la taquicardia aparece inicialmente como mecanismo compensador contribuyendo posteriormente al aumento del consumo miocárdico de oxígeno y la isquemia miocárdica, requiriendo así el uso inotrópicos que producen a su vez un mayor consumo de oxígeno y aumento de la FC (ver figura 7) (75).

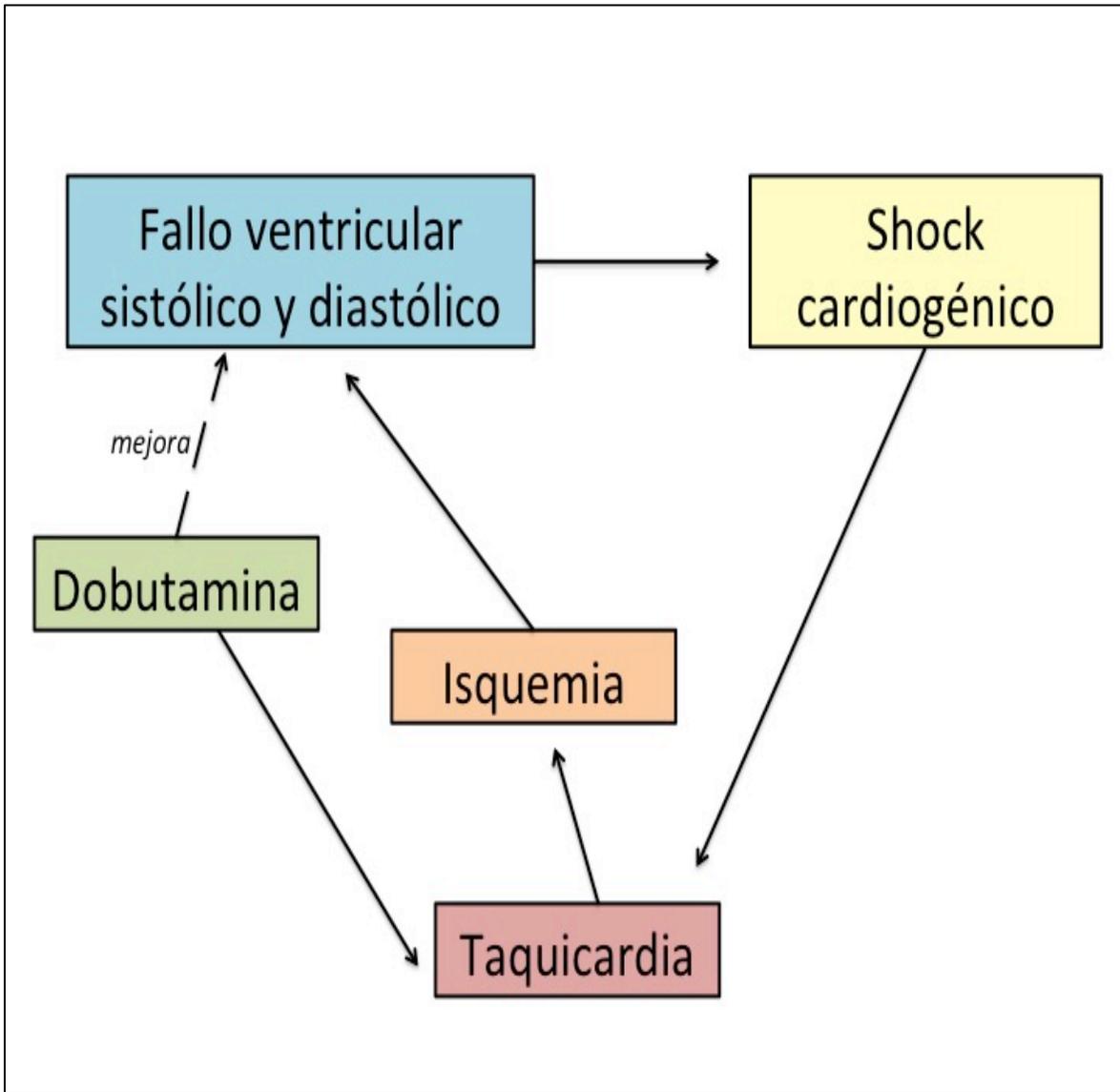
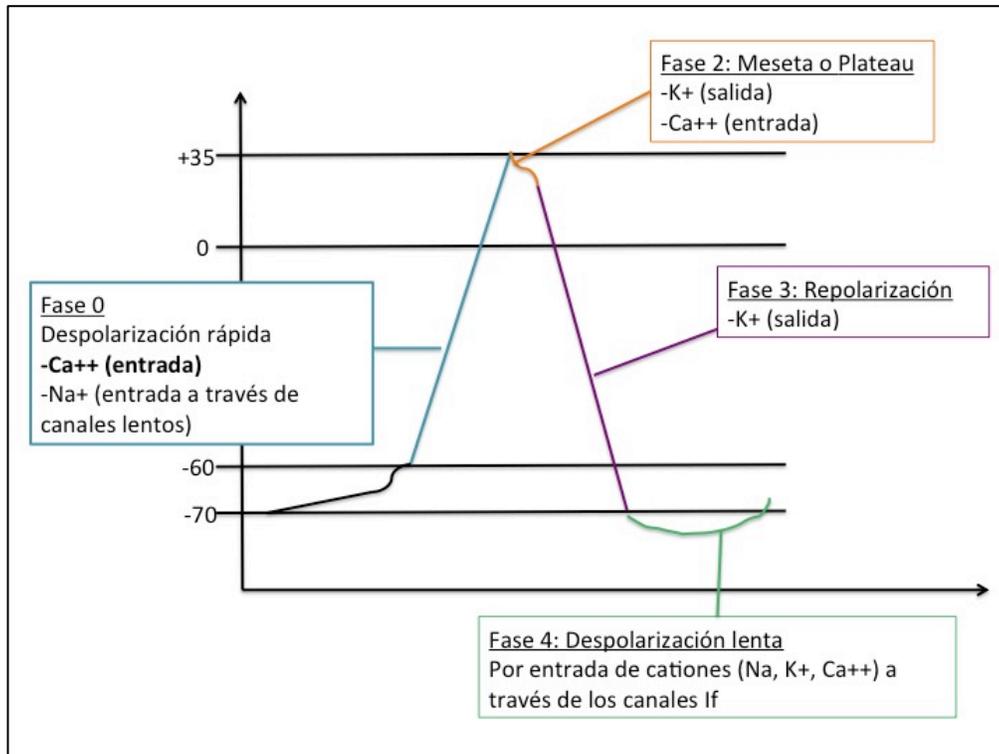


Figura 7- Círculo vicioso inducido por la taquicardia mediada por catecolaminas. Adaptado de ref. (75)

### **III. Ivabradina: un bloqueador selectivo de la corriente $I_f$ del nodo sinusal**

#### a. Antecedentes

El impulso cardiaco se genera en el nodo sinoauricular (SA). Así, la FC depende de la actividad eléctrica espontánea de las células marcapaso del nodo SA. Estas células presentan una fase de despolarización lenta (ver figura 8) que desplaza el potencial de membrana hacia su valor umbral permitiendo que se inicie un nuevo potencial de acción que se propague a través del miocardio, produciendo así una respuesta contráctil. La corriente  $I_f$  de entrada de iones  $Na^+$  y  $K^+$  es la principal determinante de la inclinación de esta fase de despolarización lenta (fase 4). Así pues, entre los factores que determinan la frecuencia de disparo de las células automáticas el nodo SA estaría la pendiente de la fase 4. Cualquier situación que aumente la pendiente de la fase 4 (hipopotasemia, isquemia, estimulación betaadrenérgica, digoxina, acidosis, distensión de la pared ventricular) acelerará la frecuencia de disparo de una célula automática. Por el contrario, cuando se reduce la pendiente de la fase 4 (fármacos antiarrítmicos, maniobras vagales) se prolonga el intervalo entre los potenciales de acción y disminuye la FC (80).



**Figura 8** - Fases del potencial de acción de las células automáticas del nodo sinusal

Desde hace más de 30 años se están desarrollando una familia de fármacos que bloquean de forma selectiva la corriente  $I_f$  de las células marcapasos del nodo SA. El primer miembro de este grupo de fármacos fue la alinidina (ST 567), un derivado de la clonidina que no llegó a comercializarse por efectos no deseables a nivel electrocardiográfico (alargaba el intervalo QT). Posteriormente surgieron la zatebradina (UL-FS49), el falipamilo (AQ-A39) y la ciclobradina (DK-AH269). El primero conseguía una reducción significativa de la FC, pero sin ninguna mejoría clínica. Hasta que finalmente se desarrolló la ivabradina, el primer inhibidor selectivo de la corriente marcapasos de las células del nodo SA ( $I_f$ ) aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (80).

b. Acción y mecanismo

La ivabradina es el S(+)-enantiómero (S 16257) del fármaco racémico ( $\pm$ )-S 15544 (ver figura 9) (80).

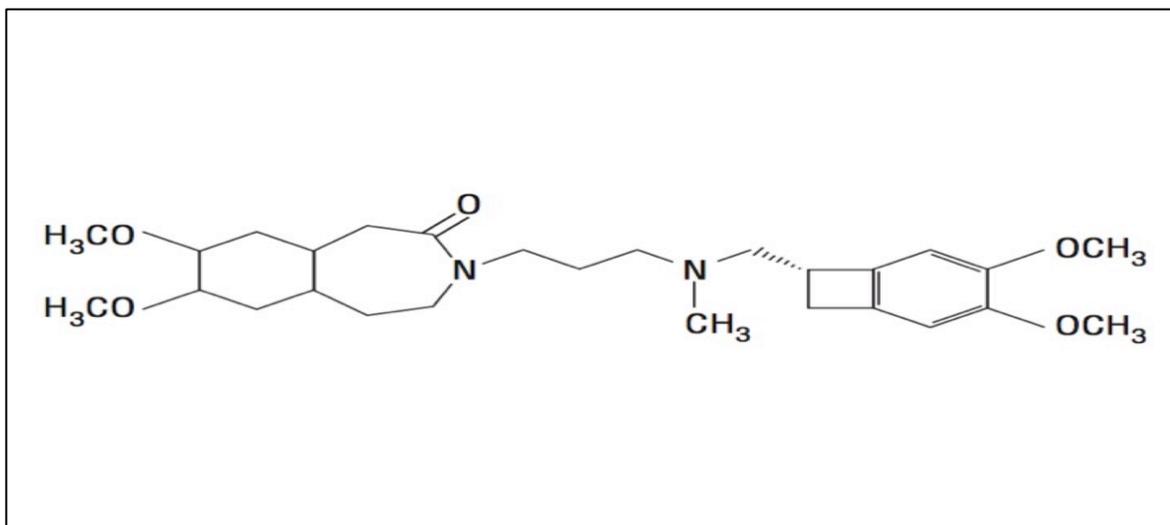


Figura 9- Estructura química de la ivabradina (figura de ref. (80)).

La ivabradina produce un bloqueo selectivo y dependiente de la concentración de la corriente I<sub>f</sub> de las células del nodo SA. La corriente I<sub>f</sub> se genera por el paso de iones a través de los canales HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*). Se han descrito 4 tipos distintos de canales HCN (HCN1-4), de modo que la corriente I<sub>f</sub> está compuesta por heterotetrámeros de subunidades HCN que varían según la especie, el tejido y el momento del desarrollo o diversas afecciones. Así, los canales HCN4 predominan en el nodo SA, mientras que los HCN1 y los HCN2 predominan en la retina y en el sistema nervioso central. Se ha descrito una mutación del canal HCN4 asociada a bradicardia sinusal familiar en humanos. En ratones, la delección homocigótica del canal HCN4

(HCN4<sup>-/-</sup>) es letal, aunque estos animales muestran una reducción de la FC de tan sólo un 40%, lo que confirma que la If no es la única corriente que regula la frecuencia de disparo del nodo. Los ratones HCN2<sup>-/-</sup> presentan, debido a su presencia predominante en el SNC, menor actividad motriz y convulsiones espontáneas, aunque los intervalos PQ, QRS y QT del ECG son normales (80).

La corriente If presenta varias características que la diferencian de otras corrientes iónicas cardiacas, motivo por el que se le conoce como «graciosa» (*funny*) (80):

1. Permite la entrada de iones Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>.
2. Se activa al hiperpolarizar, no al despolarizar el potencial de membrana.
3. Se regula por la concentración intracelular de AMPc, que ejerce una acción directa sobre las proteínas del canal (y no a través de su fosforilación), y facilita su apertura.

Para que la ivabradina produzca un bloqueo de la If debe atravesar la membrana y penetrar en el interior de las células del nodo SA. Una vez en el citoplasma, accede por la boca interna del canal HCN hasta alcanzar su punto de unión en el interior del poro e impide el paso de iones a través de él. Por tanto, el bloqueo producido por la ivabradina solo tiene lugar cuando el canal se encuentra en el estado abierto o, lo que es lo mismo, aumenta al hiperpolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente del voltaje) y cuando se incrementa la FC. Este bloqueo dependiente de la frecuencia es de gran interés clínico, ya que su efectividad será máxima en pacientes con taquicardia. A las dosis recomendadas, las reducciones de la FC están entre 10,2 y 14,3 lpm en reposo y entre 7,7 y 12,4 lpm durante el ejercicio (80).

Como señalábamos ya inicialmente, la ivabradina no inhibe a concentraciones terapéuticas otras corrientes iónicas cardíacas, razón por la que no modifica la PA, la contractilidad o las propiedades electrofisiológicas cardíacas (80).

Respecto a su farmacocinética, la ivabradina se absorbe de forma rápida vía oral y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1 h, independientemente de la dosis administrada. La ivabradina se metaboliza principalmente en el hígado a través del citocromo P450 CYP3A4. La semivida de la ivabradina tras administración crónica es de unas 11 h. Se elimina rápidamente, principalmente en forma de metabolitos, por orina y heces. El análisis de la relación farmacocinética/farmacodinámica ha demostrado que la frecuencia cardíaca disminuye de forma casi lineal según aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina. A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardíaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. Este hallazgo explica por qué a dosis terapéuticas la ivabradina no produce una bradicardia marcada ( $< 40$  lpm) (80).

#### c. Efectos secundarios

La seguridad de la ivabradina ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase II y III que incluían a más de 5.000 pacientes, de los que 2.900 fueron tratados con ivabradina. La mayoría de sus reacciones adversas dependen de la dosis y están relacionadas con su mecanismo de acción (80). Las reacciones adversas más frecuentes son las visuales: fosfenos (aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual), efecto estroboscópico y visión borrosa. Estos síntomas dependen de la dosis y aparecen en un 2-

15% de los pacientes. Los fosfenos remiten hasta en un 80% de los casos durante el tratamiento. Esta reacción adversa es consecuencia de la presencia de dos isoformas del canal HCN (HCN1 y 2) en la retina (80). Otras reacciones derivadas de su mecanismo de acción son la aparición de bradicardia sinusal (que aparece en el 2,2 y el 5,4% de los pacientes tratados con dosis de 7,5 y 10 mg cada 12 horas, respectivamente), aturdimiento, fatiga, mareos, cefaleas (el 2,6 y el 4,8% a las dosis de 7,5 y 10 mg, 2 veces al día, respectivamente), vértigo y disnea. Con menor frecuencia (0,1% - 1%) se han descrito palpitaciones, extrasistolia supraventricular y reacciones gastrointestinales como náuseas, estreñimiento o diarrea, y de forma muy rara ( $< 1\%$ ) FA, bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado y reacciones alérgicas locales como eritema, prurito y urticaria. Sin embargo, y a diferencia de otros antianginosos, la ivabradina no produce hipotensión arterial, disfunción sexual, broncoespasmo, bloqueos cardiacos ni depresión de la contractilidad cardiaca incluso en pacientes con disfunción ventricular (80).

#### d. Indicaciones aprobadas para el uso de ivabradina en Europa

La ivabradina fue aprobada por la EMA a finales del 2005. Se incorporó a las Guías Europeas para el manejo de la angina estable en 2006, y a las Guías Europeas para el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) en 2012.

En el caso de la ICC (1), su uso está indicado (IIa B) en pacientes con FEVI  $\leq$  35%, ritmo sinusal, FC  $\geq$  70lpm y clase funcional NYHA  $\geq$  II pese a encontrarse bajo tratamiento médico óptimo. Del mismo modo, también está indicado su uso (IIb C) en caso de intolerancia a los betabloqueantes.

En la angina estable (81), el uso de ivabradina está indicado (IIaB) como fármaco de segunda línea en pacientes en ritmo sinusal que persisten sintomáticos con FC > 60lpm. Las guías también recomiendan su uso como fármaco antianginoso de primera línea (con un nivel de recomendación IC) en caso de intolerancia a los fármacos beta bloqueantes.

Los dos grandes estudios en los que se basan las Guías para realizar estas recomendaciones son el estudio *BEAUTIFUL* (82) y el estudio *SHIFT* (83). El estudio *BEAUTIFUL* sentó los antecedentes, y con el *SHIFT* llegó la evidencia. El estudio *BEAUTIFUL* incluyó a 11.000 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI < 40%). El estudio *SHIFT* incluyó a 6.500 pacientes, también con disfunción sistólica, pero además en RS con una FC  $\geq$  70lpm y con una clase funcional de la NYHA  $\geq$  II (el 49% de los pacientes se encontraba en clase II; el 50% en clase III y tan solo el 1% en clase IV). En ambos casos se aleatorizó a los pacientes a recibir ivabradina vs. placebo para poder objetivar dónde había más muertes por causa cardiovascular y/o reingresos por ICC: en el grupo tratado con ivabradina, o en el grupo tratado con placebo. El *BEAUTIFUL*, además, incluía el número de infartos como objetivo primario. Así pues, los pacientes fueron aleatorizados en ambos casos a recibir una dosis de ivabradina de entre 5 y 7 mg/12h vs placebo. El estudio *BEAUTIFUL* concluyó que no había diferencias significativas para el endpoint primario entre ambos grupos (no se encontró diferencias en la mortalidad por causa cardiovascular, en el número de infartos, ni en el número de reingresos por ICC entre el grupo tratado con ivabradina frente al placebo). Sin embargo, al hacer un análisis por subgrupos en la rama placebo se vio que aquellos con una FC basal mayor o igual a 70lpm sí habían presentado un mayor número de eventos de forma significativa. De modo que, en conclusión, el *BEAUTIFUL* demostró que en

pacientes con enfermedad coronaria y FEVI reducida una FC igual o mayor a 70lpm aumenta la mortalidad y morbilidad cardiaca. En el *SHIFT*, por su parte, el número de eventos fue significativamente menor en el grupo ivabradina, tanto para muerte como para reingresos por ICC. Por eso decimos que el *BEAUTIFUL* sentó las bases y con el *SHIFT* llegó la evidencia.

e. Ivabradina: nuevos objetivos terapéuticos

1) Nuevas indicaciones clínicas

Además de las indicaciones aprobadas por la EMA, son muchos otros los usos que se han propuesto para ivabradina. En el ámbito del síndrome coronario agudo (SCA), Fasullo S y cols (84) compararon la ivabradina (n=79) con el metoprolol (n=76) de forma aleatorizada en pacientes con infarto anterior en la fase precoz tras reperfusión mediante angioplastia primaria. Los pacientes tenían que estar en clase I o II de Killip y tener una FEVI <50%. Al cabo de 60 días, la tasa de acontecimientos isquémicos, reingresos, la FC y la mortalidad fue similar en ambos grupos. Se observó una reducción más importante de la PA en el grupo tratado con metoprolol y una reducción de los volúmenes telesistólicos y telediastólicos a favor de la ivabradina. Hubo más reingresos por insuficiencia cardiaca en la rama metoprolol (1 vs 8 pacientes, p=0,047). No hubo efectos adversos graves asociados a la ivabradina. Dominguez-Rodriguez y cols (85) realizaron un estudio piloto para evaluar los efectos de ivabradina administrada en las primeras 24 horas de un SCA sin elevación del ST sobre la actividad antiinflamatoria medida por proteína C reactiva de alta

sensibilidad (hsPCR). Los pacientes recibieron ivabradina 5 mg/12 h (n=12) o placebo (n=15), además de la terapia estándar con betabloqueantes, atorvastatina y antitrombóticos. Los niveles de hsPCR eran más bajos en el grupo ivabradina a las 48 horas y a los 30 días. Finalmente, en 2013 se publicó el ensayo clínico VIVIFY (86). Fue un ensayo clínico randomizado, multicéntrico, controlado con placebo (2:1) que estudió el valor de la ivabradina (n=82) en pacientes con SCA con elevación del ST tras una angioplastia primaria exitosa. El fármaco se administró por vía intravenosa (bolus de 5 mg, seguido de infusión de 5 mg en 8 horas) en pacientes con una FC mínima de 80 lpm. Los pacientes con arritmias ventriculares inestables o ICA grave fueron excluidos. No hubo diferencias en la PA, y la FC fue también similar. En el control ecocardiográfico, se observó una reducción de los volúmenes ventriculares en el grupo de ivabradina (volumen telesistólico 42,5+19,0 vs 59,1+11,3 ml, p=0,03). El principal hallazgo de este estudio fue la seguridad del fármaco en este contexto: no se observó hipotensión grave, insuficiencia cardiaca y la tasa de bradicardia relacionada a la ivabradina fue de 4%, en ningún caso grave ni con indicación de marcapasos o mala tolerancia hemodinámica. Aunque serían necesarios estudios con mayor número de pacientes, el uso del inhibidor de la corriente If en el SCA parece tener un margen de seguridad favorable cuando es iniciado en la fase aguda con una FC>80 lpm y podría tener un beneficio antiremodelado y antiisquémico en este contexto.

Por otro lado, y en contra de lo que se pensaba inicialmente, parece que los receptores de los canales If no se encuentran exclusivamente en el nodo SA, sino que también podrían estar presentes en el nodo auriculoventricular (AV) (87). Así, varios autores han propuesto y demostrado la eficacia y seguridad de la ivabradina en el control de la FC en pacientes con FA (88) (89) (90). En el trabajo de Wongcharoen et al. se incluyeron

32 pacientes con FA aleatorizados a recibir ivabradina o placebo. La ivabradina permitió reducir la FC de forma significativa comparada con el placebo (89).

En el ámbito de la ICA, varios estudios han demostrado que valores elevados de FC se relacionan con un peor pronóstico. En el registro ADHERE (que incluyó más de 100.000 pacientes ingresados por ICA, de los cuales el 19% requirieron ingreso en una unidad coronaria) una FC >84 lpm se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR=1,20) (12). Takahama et al. siguieron durante 2 años a 421 pacientes que habían ingresado por ICA, observando que aquellos en los que se conseguía durante el ingreso una mayor reducción de la FC presentaban una menor tasa de eventos cardíacos durante el seguimiento (HR=0,89) (91). Hidalgo et al. (92) aleatorizaron 71 pacientes ingresados por ICA a recibir solo betabloqueantes, o betabloqueantes + ivabradina en las primeras 24 horas post-ingreso. El grupo tratado con ivabradina presentó cifras más bajas de FC, mayor FEVI y niveles más bajos de BNP a los 4 meses de seguimiento.

Así, aunque la taquicardia es una respuesta fisiológica que permite aumentar en un primer momento el GC, llega un punto en que un aumento excesivo de la respuesta ventricular no tiene un efecto beneficioso sino deletéreo. Así, en aquellos pacientes que en el seno de un episodio de ICA hipotensiva requieran el uso de inotrópicos, el aumento de FC inducido por las catecolaminas puede dificultar la recuperación del miocardio al aumentar el consumo miocárdico de oxígeno y la isquemia coronaria. Como solución a este problema, la ivabradina se postula como un fármaco muy atractivo al disminuir la FC sin afectar a la PA o al inotropismo cardíaco (75) (78). Existen pequeñas series de casos que sugieren la eficacia y seguridad de la ivabradina en este contexto (93) (94) (92) (95) (96). Sin embargo,

sus efectos hemodinámicos sobre el GC o las presiones de llenado son todavía desconocidos.

## 2) Efectos a nivel molecular: más allá del control de la frecuencia cardiaca

El efecto cardioprotector de ivabradina podría ir más allá del control de la FC. Heusch et al. llevaron a cabo un estudio en el que se indujo daño por isquemia-reperfusión en 47 cerdos a los que se aleatorizó a recibir ivabradina vs placebo de forma previa al daño por isquemia-reperfusión, durante la propia isquemia, y antes de la perfusión. Lo interesante de este estudio es que el posible beneficio de ivabradina atribuible al control de la FC fue eliminado mediante estimulación auricular. Los resultados fueron los siguientes: el área de tejido infartado se redujo en todos los grupos aleatorizados a recibir ivabradina, tanto antes como durante la isquemia, y también de forma previa a la perfusión. En el grupo que recibió ivabradina durante la isquemia miocárdica se observó, además, una mejoría en el flujo sanguíneo coronario y la función sistólica.

De este modo, serían interesantes nuevos estudios a nivel molecular que analizaran el efecto cardioprotector de ivabradina más allá del control de la FC.

## **2. HIPÓTESIS**

Ivabradina, gracias al bloqueo de los canales iónicos de la corriente If del nodo sinusal, podría ser útil para atenuar la taquicardia sinusal inducida por los fármacos catecolaminérgicos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda hipotensiva y shock cardiogénico. La reducción de la frecuencia cardiaca en este contexto permitiría prolongar el tiempo de llenado diastólico, reducir el consumo miocárdico de oxígeno y reducir el estrés oxidativo; todo ello sin afectar a la presión arterial, las presiones de llenado o al inotropismo cardiaco.



### 3. OBJETIVOS

Los objetivos principales del estudio son:

- **Evaluación de los efectos hemodinámicos agudos a través del control de la FC con ivabradina en un modelo porcino de ICA post-IAM controlado con placebo** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco.
- **Evaluación de la base molecular del posible efecto de ivabradina en un modelo porcino de ICA post-IAM controlado con placebo**, a través del análisis de la expresión de proteínas implicadas en la degradación de la matriz extracelular.

Para conseguir alcanzar estos objetivos se cumplirán los siguientes objetivos específicos:

- **Desarrollo de un modelo porcino de ICA post IAM.**
- **Desarrollo de un protocolo experimental randomizado y controlado con placebo.**
- **Evaluación de la eficacia de ivabradina para el control de la taquicardia sinusal inducida por fármacos catecolaminérgicos en un modelo porcino de ICA post IAM** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa (iv), en comparación con placebo.
- **Evaluación del efecto del control de la FC con ivabradina sobre el VL en un modelo porcino de ICA post IAM** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco, en comparación con placebo.
- **Evaluación del efecto del control de la FC con ivabradina sobre los parámetros de**

**perfusión tisular sistémica (PA, GC y SVO2) en un modelo porcino de ICA post IAM** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco, en comparación con placebo.

- **Evaluación del efecto del control de la FC con ivabradina sobre las presiones de llenado derechas (PVC, PAP) en un modelo porcino de ICA post IAM** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco, en comparación con placebo.
- **Evaluación del efecto del control de la FC con ivabradina sobre las presiones de llenado izquierdas (PCP) en un modelo porcino de ICA post IAM** a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco, en comparación con placebo.
- **Cuantificación del daño tisular miocárdico a los 6 días del infarto** a través de técnicas histológicas e inmunohistoquímicas en los animales tratados con ivabradina vs los animales placebo.
- **Estudio a nivel molecular del posible efecto** que ejerce el tratamiento con **ivabradina** sobre el mantenimiento de **la matriz extracelular** en el contexto de la ICA.
- Estudio del **papel** que ejerce la **ivabradina como efector cardioprotector** en el modelo animal de ICA, a través de la inhibición tisular de enzimas degradativas de la matriz mediante su liberación y vehiculización en micropartículas circulantes liberadas al plasma.

## **4. METODOLOGÍA**

### **I. Preparación del estudio**

Dadas las limitaciones metodológicas y éticas para iniciar ensayos clínicos en ICA en humanos, se optó por el desarrollo de un modelo experimental que sirviera de base para un futuro estudio en personas. El cerdo se caracteriza por tener una anatomía y fisiología muy similar a la del humano (97). Además, se le pueden realizar los mismos estudios que se realizan a las personas (cateterismos, ecocardiografías...), de modo que los resultados obtenidos tienen una mayor translacionabilidad. Por todos estos motivos, se escogió el modelo porcino para llevar a cabo el presente estudio.

Se trata de un ensayo clínico randomizado de forma abierta y controlado por placebo, puesto que no existe alternativa terapéutica para el control de la FC en la ICA y SC. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en el departamento de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz de Madrid, siguiendo el protocolo previamente aprobado por el Comité Ético animal de dicho centro y la Comunidad Autónoma de Madrid (PROEX 365-15). Asimismo, se cumplió tanto con la normativa europea (63/2010) como con la española (RD 53/2013) sobre experimentación animal.

## **II. Animales de experimentación**

Se emplearon 18 animales de la especie porcina (híbridos Large-White), hembras, provenientes de la explotación ganadera ARROYO ZAMARRON RAUL con el número de registro ES2808900000002 sita en el municipio de Moraleja de Enmedio de Madrid. Se seleccionaron animales de un peso  $\geq 30$  kg y con una edad compatible con los 3 meses. Todos los animales llegaron al animalario del Hospital La Paz al menos 48h antes de iniciar el protocolo, entrando en un programa de socialización dirigido por el equipo veterinario del propio centro. El animalario cuenta con todo el equipamiento necesario para mantener la calidad de vida adecuada de los animales hasta su eutanasia.

### **III. Protocolo quirúrgico e instrumentación**

Antes de su traslado al quirófano, cada animal fue sedado en su propio establo mediante la administración de ketamina (10 mg/kg, Pfizer) y midazolam (0.5 mg/kg, Braun) por vía intramuscular. Posteriormente, ya en la sala de quirófano experimental, el animal era colocado en la mesa sobre un soporte en cuña para mantenerlo en decúbito supino.

Esta mesa contaba con todo el material necesario para realizar procedimientos endovasculares guiados por fluoroscopia. Se empleó isoflurano inhalado (Abbvie Spain SLU) como inductor anestésico para proceder posteriormente a la intubación orotraqueal y al inicio de la ventilación mecánica invasiva (asistente ventilatorio modelo Dräger Primus; modo volumen control; mezcla de oxígeno al 60%; volumen corriente 330-340cc; frecuencia respiratoria 13-14 respiraciones por minuto; presión espiratoria positiva 3mmHg). El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con propofol (2 ml/kg/h, Fresenius Kabi), fentanilo (0,8 µg/kg/min, Kern Pharma) y diazepam (0,2 µg/kg/min, Roche) en perfusión continua. Se monitorizó a los animales (registro electrocardiográfico, PA invasiva mediante arteria de la oreja y saturación de oxígeno con pulsioximetría) durante todo el procedimiento.

Tras la disección de la vena yugular interna y arteria carótida derechas (ver figura 10) se procedió al implante en todos los animales de un introductor venoso central de 7 unidades French (F) y otro arterial de 6F, a través de los cuales se colocó un catéter en arteria pulmonar (catéter Swan-Ganz de termodilución y oximetría, Edwards Lifesciences)

y otro en aorta ascendente (catéter guía Cordis JL 3 6F), respectivamente. Se administró a todos los animales 5000 UI de heparina para evitar la formación de trombos en los catéteres y amiodarona (53  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , Sanofi Aventis) en perfusión continua para evitar la aparición de arritmias ventriculares indeseadas durante el procedimiento.



**Figura 10** - introductor en vena yugular interna y arteria carótida derechas.

#### **IV. Protocolo experimental**

##### a. Inducción del infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca aguda

Tras la disección vascular yugular y carotídea, se permitió que los animales se estabilizaran durante 15 minutos antes del registro de los parámetros hemodinámicos de forma basal (T0).

A continuación, se procedió al sondaje del árbol coronario izquierdo con un catéter guía Cordis JL 3 6F localizado en aorta ascendente a través del introductor carotídeo y se indujo el infarto mediante la oclusión de la arteria descendente anterior media (DA) inflando un balón de angioplastia convencional de 3.0 – 3.5mm durante 45 minutos. Los parámetros hemodinámicos fueron monitorizados de forma continua y registrados a los 15, 30 y 45 minutos post isquemia (T15, T30, T45).

Durante el periodo de isquemia, se inició noradrenalina (0,4-0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , Braun) y dobutamina (2,9-6,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , Hospira Productos farmacéuticos y Hospitalarios SL) en perfusión continua para mantener una PAS > 90mmHg y una FC > 90lpm. Asimismo, se administró suero salino fisiológico (1000-2000cc, Grifols) hasta alcanzar una PCP > 18mmHg.

Una vez transcurridos los 45 minutos de oclusión de la arteria DA, se procedió a desinflar el balón y se permitió que los animales se estabilizaran durante otros 15 minutos

antes de registrar los parámetros hemodinámicos basales pre-administración del fármaco (T60).

b. Criterios de inclusión y randomización

Para su inclusión en el estudio, los animales debían encontrarse en ritmo sinusal, con una FC  $\geq$  90lpm y PCP  $\geq$  18mmHg. La asignación del animal al grupo ivabradina o placebo se realizó de forma aleatoria, abierta y previa al inicio del procedimiento quirúrgico. El motivo de aleatorizar a cada animal de forma previa al inicio del procedimiento quirúrgico, y no en el momento de la inclusión, fue evitar los sesgos de selección.

c. Preparación y administración de la ivabradina y el placebo

Servier laboratorios proporcionó de forma gratuita la ivabradina en polvo para su administración por vía iv. De acuerdo con las instrucciones del laboratorio, la ivabradina en polvo fue diluida en agua destilada en una proporción de al menos 12 mg/ml, siendo en cualquier caso el volumen total de solución mayor o igual a 0,2 ml/kg. La solución de ivabradina se administró por vía intravenosa en dos bolos lentos de 60 segundos cada uno, separados entre sí por otro minuto de tiempo. La dosis administrada fue de 0,3 mg/kg; se escogió esta dosis en base a la evidencia disponible en la literatura sobre el efecto de la ivabradina iv en modelos porcinos y humanos, con dosis comprendidas entre 0,1 mg/kg y 0,6 mg/kg (98) (99) (100) (101) (102).

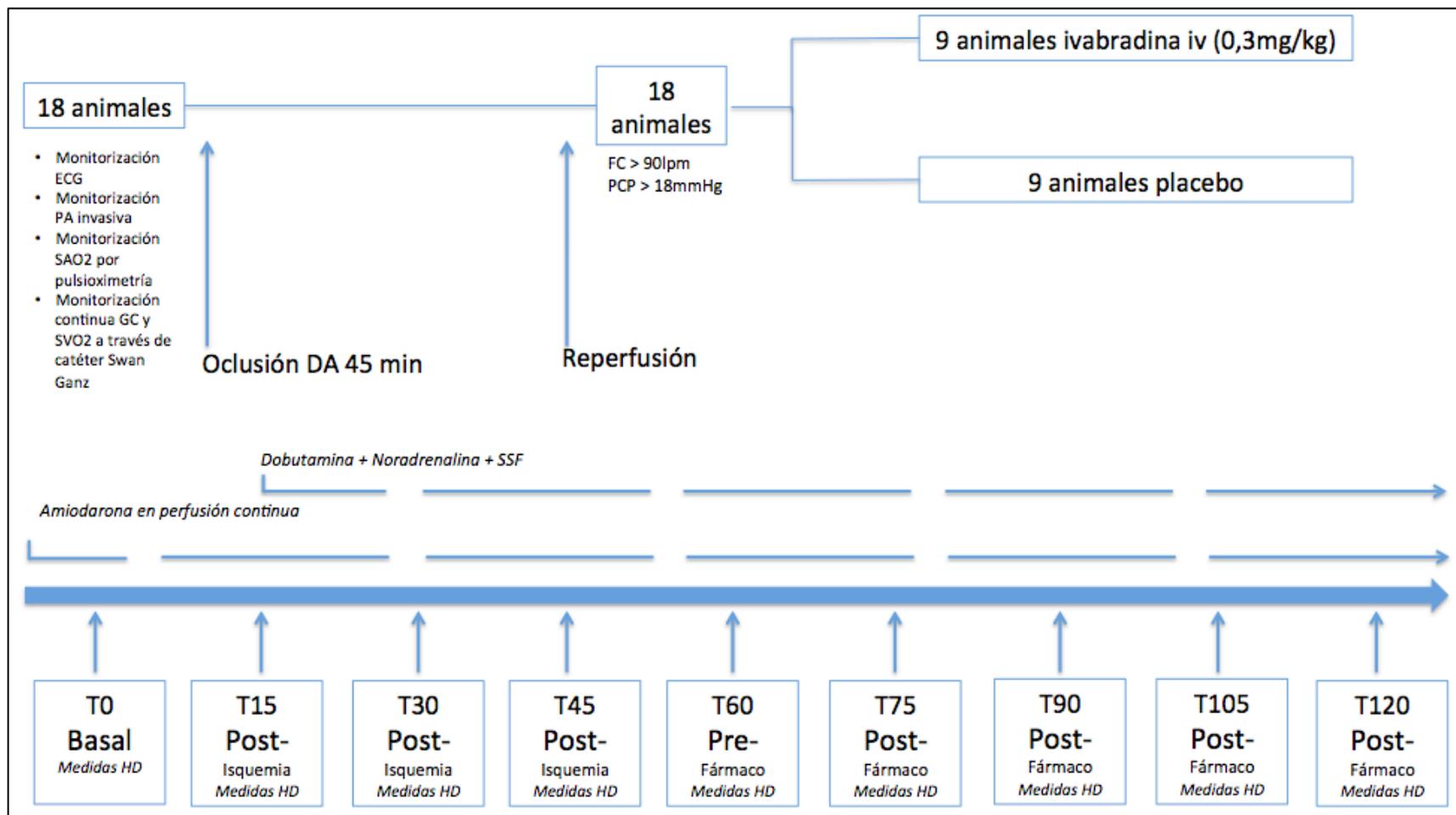
El grupo placebo recibió un volumen equivalente (0,2 ml/kg) de agua destilada siguiendo idénticas instrucciones de administración (vía iv, en forma de dos bolos lentos).

Se registraron los parámetros hemodinámicos durante los 15, 30, 45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco objeto del estudio (T75, T90, T105 y T120, respectivamente).

d. Línea temporal. Registro hemodinámico

La línea temporal del protocolo se muestra de forma esquemática en la figura 11. Aunque ya ha sido descrito en los anteriores apartados, se estandarizó el registro de los parámetros hemodinámicos del siguiente modo:

- **T0:** Registro de los parámetros hemodinámicos de forma basal, después de estabilizar a los animales tras la disección vascular e implante de introductores a nivel yugular y carotídeo, y de forma previa a la inducción del IAM.
- **T15, T30 y T45:** Registro de los parámetros hemodinámicos a los 15, 30 y 45 minutos de establecerse el IAM mediante la oclusión de la arteria DA.
- **T60:** Registro de los parámetros hemodinámicos a los 15 minutos de la reperusión de la arteria DA, y de forma previa a la administración del fármaco objeto del estudio (ivabradina o placebo).
- **T75, T90, T105 y T120:** Registro de los parámetros hemodinámicos a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco objeto del estudio (ivabradina o placebo).



**Figura 11** – Protocolo experimental. Tras el registro de los parámetros hemodinámicos de forma basal, se indujo isquemia miocárdica mediante la oclusión de la arteria DA durante 45 minutos. Se obtuvieron los parámetros hemodinámicos a los 15, 30 y 45 minutos de isquemia. Se administró dobutamina, noradrenalina y suero salino hasta alcanzar una FC > 90lpm y una PCP > 18mmHg. Tras la reperusión de la arteria DA, se esperó otros 15 minutos para el registro de los parámetros hemodinámicos de forma previa a la administración de ivabradina (0,3 mg/kg iv) o placebo. Los parámetros hemodinámicos fueron registrados nuevamente a los 15, 30, 45 y 60 minutos post administración del fármaco. En la figura: ECG, electrocardiográfica; PA, presión arterial; SAO2, saturación arterial de oxígeno; GC, gasto cardíaco; SVO2, saturación venosa mixta de oxígeno; DA, arteria descendente anterior; SSF, suero salino fisiológico; FC frecuencia cardíaca; PCP: presión capilar pulmonar; HD: hemodinámicas.

## V. Variables incluidas en el estudio

Las variables incluidas en el estudio fueron las necesarias para caracterizar la muestra, demostrar el impacto del IAM, el desarrollo de una situación clínica compatible con ICA y describir el efecto de la ivabradina sobre las variables hemodinámicas en este contexto.

Así pues, las variables incluidas fueron las siguientes:

### Caracterización de la muestra

- Se incluyó el sexo y el peso de cada uno de los animales

### Impacto del IAM

La valoración del impacto del IAM se realizó a través de la:

- Evolución en los parámetros hemodinámicos, para lo que se incluyó: PA (sistólica, diastólica y media); FC, GC, VL y SVO<sub>2</sub>. Todos los parámetros fueron medidos, como ya se ha señalado anteriormente, de forma basal, a los 15 - 30 - 45 minutos post oclusión de la DA y a los 15 minutos post reperfusión.
- Necesidad de drogas vasoactivas para mantener una adecuada situación hemodinámica, para lo que se recogió el momento de inicio (minutos posteriores a la oclusión de la DA), dosis inicial y dosis máxima de las drogas vasoactivas noradrenalina y dobutamina.

- Inestabilidad eléctrica, para lo que se incluyó la dosis máxima de amiodarona requerida y el número de choques administrados por fibrilación ventricular.
- Alteraciones en la contractilidad cardiaca, para lo cual se realizó un ecocardiograma transtorácico de forma previa y posterior al IAM, registrándose la valoración subjetiva (valoración visual) de la FEVI antes y después de la oclusión de la DA.

#### Desarrollo de una situación clínica compatible con ICA

El desarrollo de una situación clínica compatible con ICA se comprobó mediante la:

- Evolución de los valores de presiones de llenado, para lo que se incluyó: PVC, PCP y PAP (sistólica, diastólica y media). Todos los parámetros fueron medidos, como ya se ha señalado anteriormente, de forma basal, a los 15 - 30 - 45 minutos post oclusión de la DA y a los 15 minutos post reperfusión.
- Se registró, asimismo, el volumen total de suero administrado a cada animal.

#### Eficacia y efecto de la ivabradina sobre las variables hemodinámicas

A través de la:

- Evolución y variación de la FC, PA (sistólica, diastólica y media), GC, VL, SVO<sub>2</sub>, PVC, PCP y PAP (sistólica, diastólica y media). Todos los parámetros fueron medidos, como ya se ha señalado anteriormente, de forma previa a proporcionar el fármaco (15 minutos post reperfusión de la DA) y a

los 15 – 30 – 45 y 60 minutos posteriores a su administración (ivabradina o placebo).

Para el registro de todas las variables previamente descritas se contó, como se ha explicado anteriormente, con la siguiente monitorización: monitor electrocardiográfico de FC, PA invasiva (vía arterial canalizada en la oreja del animal), saturación arterial de oxígeno monitorizada mediante pulsioximetría y catéter en arteria pulmonar (catéter Swan-Ganz de termodilución y oximetría, Edwards Lifesciences) con monitorización continua de PVC, PAP, PCP, GC y SVO<sub>2</sub> (ver Figura 12). El VL se calculó a partir de los valores de GC y FC, mediante la fórmula “VL=GC/FC”.



**Figura 12** – Monitor con conexión para monitorización continua del GC (pulsos de termodilución) y SVO<sub>2</sub> (tecnología de reflexión de fibra óptica) mediante catéter de Swan Ganz localizado en arteria pulmonar.

## **VI. Análisis histológico, inmunohistoquímico y por citometría de flujo**

Se tomaron muestras de sangre (5ml, de la oreja del animal, sedado y anestesiado) y orina (2ml) para su evaluación mediante citometría de flujo de forma basal, en el post infarto inmediato y a los 6 días del infarto.

Así, los animales fueron sacrificados a los 6 días del infarto para la realización del análisis histológico e inmunohistoquímico del corazón. La eutanasia se llevó a cabo mediante sobredosis de anestésico (tiopental sódico) y cloruro potásico por vía intravenosa a través de la vena auricular lateral, previa sedación del animal con sevoflurano inhalado.

Posteriormente, tras el sacrificio, los corazones fueron perfundidos con una solución de formalina para su posterior inclusión en parafina con el objetivo de realizar cortes seriados de 6 micras de grosor. Dichos cortes fueron fijados en portaobjetos recubiertos de poli-lisina para posteriormente proceder al lavado de 10 minutos con xilol, dos lavados de 5 minutos con etanol absoluto, tres lavados de 5 minutos con etanol al 96%, 80% y 50%, finalizando con agua destilada. Las secciones de corazón fijadas y rehidratadas fueron sometidas 8 minutos a tinción con hematoxilina (Sigma, España) para su posterior lavado durante 15 minutos con agua destilada, y tinción durante 1 minuto con eosina (Sigma, España).

Además de la tinción de hematoxilina-eosina, las secciones fijadas fueron desparafinadas y rehidratadas para ser sometidas a la tinción con Tricrómico de Masson

mediante el uso del kit comercial Masson's Trichrome Kit for clinical diagnosis (Sigma, España), el cual comprende los siguientes reactivos:

Reactivo A: Hematoxilina, solución B.

Reactivo B: Hematoxilina, solución A.

Reactivo C: Ácido pícrico en solución alcohólica.

Reactivo D: Solución Escarlata de Biebrich.

Reactivo E: Solución de ácido fosfomolibdico.

Reactivo F: Solución de azul de anilina.

Se depositaron 6 gotas del reactivo A y B sobre la preparación dejando reaccionar durante 10 minutos. Sin lavar, las preparaciones se escurrieron y se colocaron 10 gotas del reactivo C durante 4 minutos. A continuación se procedió a su lavado con agua destilada para posteriormente añadir 10 gotas del reactivo D durante 4 minutos. Se lavó con agua destilada y se depositaron 10 gotas del reactivo E durante 10 minutos. Sin lavar, las muestras se escurrieron y se depositaron 10 gotas del reactivo F durante 5 minutos. Las muestras se lavaron con agua destilada y se procedió al montaje de las mismas para su observación en microscopio de campo claro, detectando los núcleos en color negro, el citoplasma y fibras musculares en rojo, el colágeno en color azul y los eritrocitos en amarillo.

Por último, la extensión del área del infarto se cuantificó mediante tinción con cloruro de tetrazolio (TTC; Sigma, España). Las muestras eran congeladas 5 minutos a -20°C para posteriormente realizar cortes seriados de 0,5 cm desde la base hasta el ápex. Los cortes eran incubados en una solución de TTC al 2% durante 30 minutos y, después, lavados 3 veces en una solución salina fosfatada (PBS) fría. La cuantificación del área

infartada se llevó a cabo calculando el porcentaje de área que representaban las áreas pálidas de tejido necrótico respecto al resto de miocardio mediante el software de adquisición de imágenes ImageJ.

Además del análisis histológico, los cortes se emplearon para su análisis inmunohistoquímico. Las secciones de corazón desparafinadas e hidratadas fueron sometidas a un proceso de desenmascaramiento antigénico consistente en su inmersión con tampón citrato a elevada presión y temperatura. Momentos antes de llegar al punto de ebullición, las preparaciones se lavaron en agua destilada y fueron incubadas con una solución al 3 % de peróxido de hidrógeno durante 30 minutos, debido a que los anticuerpos secundarios se encuentran conjugados con peroxidasa (HRP: Horse radish peroxidase-conjugated anti-mouse and anti-rabbit; Sigma-Aldrich, España). Las preparaciones fueron tratadas durante 1 hora con tampón PBS-BSA (bovine serum albumin) al 2%, tras lo cual fueron incubadas 16 horas a 4°C con el correspondiente anticuerpo primario a la dilución óptima en tampón PBS-BSA al 2%. Los anticuerpos primarios utilizados fueron anti-MMP-2, anti-MMP-9, anti-MMP-13 (anti-MMP-2 policlonal anti-rabbit; anti-MMP-9 policlonal anti-rabbit; Abcam. Cambridge, Reino Unido) y anti-EMMPRIN (anti-EMMPRIN (T18) policlonal anti-goat; anti-MMP-13 (D-17) policlonal anti-goat; anti-MMP-9 (C-20) policlonal anti-goat, Santa Cruz Biotechnology. Santa Cruz, California, Estados Unidos). Las muestras se lavaron 3 veces con tampón PBS 1x y se incubaron una hora con el correspondiente anticuerpo secundario biotinilado y diluido 1/250 en tampón PBS-BSA al 2%. Se lavaron 3 veces con tampón, y se procedió a la detección de la presencia de las proteínas mediante el uso del kit Avidin-Biotin-Peroxidase (ABC, DAKO), incubando las mismas con el reactivo durante 30 minutos a 4°C, y el posterior revelado de

la reacción de peroxidasa 4°C. Las preparaciones a continuación fueron deshidratadas, montadas con DPX y visualizadas mediante microscopía de campo claro. La intensidad de la señal fue cuantificada mediante densitometría con el software Image J. También se realizó el análisis mediante inmunofluorescencia y estudio con microscopía confocal. Para las reacciones de inmunofluorescencia, las secciones de tejido fueron incluidas en Tissue-Tek\_OCT (VWR), material plástico acuoso utilizado para realizar cortes en criostato a temperaturas inferiores a -10°C. Una vez congelado el OCT se obtuvieron secciones de 6 µm de grosor depositadas en portaobjetos, las cuales fueron lavadas en tampón PBS 1x para eliminar los restos de OCT y proceder a su lavado con tampón PBS-Tween20 al 0,2%, seguido de un breve lavado en PBS 1x. Las secciones fueron incubadas con una solución de PBS-BSA (bovine serum albumin) al 2% con el objeto de bloquear todos los epítomos susceptibles de reaccionar de forma inespecífica con los anticuerpos y posteriormente se incubaron con el correspondiente anticuerpo primario (diluido en PBS-BSA a concentración variable en función del anticuerpo seleccionado) anti-EMMPRIN o anti-MMP-9 16 horas. Los portaobjetos fueron sumergidos en PBS-Tween20 al 0,05%, y fueron posteriormente incubados con el correspondiente anticuerpo secundario conjugado con FITC (Fluorescein IsoTioCyanate, excitación 492 nm / emisión 320 nm, verde; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California), o Cy3 (excitación 552 nm / emisión 565 nm, rojo; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California) durante 1 hora a temperatura ambiente a una dilución 1:250 en PBS-BSA al 2%. Las preparaciones se lavaron tres veces 15 minutos con solución de PBS-Tween20 al 0,05%, y finalmente se procedió a un último lavado con PBS 1x. Las preparaciones fueron montadas con una solución que contiene DAPI (4',6-diamino-2-fenilindol, emisión 358 nm / excitación 461 nm) en el medio de montaje para visualizar los núcleos del tejido.

Finalmente, los fragmentos de corazón fueron congelados a  $-80^{\circ}\text{C}$  y triturados en mortero en hielo, con 1 mL de tampón de lisis (Cytobuster reagent, Novagen; inhibidor de fosfatasas, Roche; inhibidor de proteasas, Roche, Nonidet P40 10%, inhibidor de tripsina, Sigma). Tras la disgregación y el proceso de lisis se pasó al uso de la lisis mecánica mediante ultraturrax. Una vez extraídas las proteínas, se pasaron los lisados a tubos Eppendorf para su centrifugación a  $4^{\circ}\text{C}$ , 20 minutos a 12000 rpm., y se procedió a cuantificar la concentración de proteínas en el sobrenadante mediante la técnica de Bradford y su posterior evaluación mediante espectrofotometría en Nanodrop. Tras conocer el contenido en proteína de los extractos, se cargaron 20 microgramos de proteína/pocillo en geles de SDS-PAGE al 7.5 y al 12% para su separación.

En concordancia con los recientes trabajos que han demostrado la liberación de microvesículas en sangre en respuesta al IAM, en el presente estudio se analizó el porcentaje de microvesículas contenidas en plasma y en orina en los animales del grupo ivabradina y grupo placebo en diferentes momentos: pre-procedimiento; post infarto inmediato; 6 días post infarto. El aislamiento de las microvesículas se llevó a cabo mediante centrifugación diferencial (103). Los 5ml de sangre extraídos de la oreja del animal fueron centrifugados a  $3000 \times g$  durante 10 minutos y la fracción de plasma obtenida fue congelada a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Para el aislamiento de las microvesículas, tanto el plasma como la orina fueron centrifugados a  $2000 \times g$  durante 30 minutos para separar los residuos celulares mediante precipitación. El sobrenadante fue transferido a otro tubo limpio y centrifugado de nuevo a  $16000 \times g$  durante 1 h. El sobrenadante resultante fue desechado, y el material precipitado enriquecido en microvesículas disuelto en una solución

amortiguadora de lisis para la extracción de proteínas y su posterior análisis mediante inmunoblot.

La cuantificación de EMMPRIN en forma de microvesículas se llevó a cabo mediante citometría de flujo (104). Se incubaron 100  $\mu\text{L}$  de cada muestra con 20  $\mu\text{L}$  del anticuerpo conjugado FITC anti-EMMPRIN (sc-53064) durante 30 minutos, en atmósfera oscura, a temperatura ambiente y bajo ligera agitación motriz. Se añadió 50  $\mu\text{L}$  de *Flow Count Spheres* (Beckman Coulter, Pasadena, California, USA) a cada muestra junto con PBS hasta alcanzar un volumen final de 500  $\mu\text{L}$ . Las muestras resultantes se analizaron bajo el sistema de citometría de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J., USA), clasificando las vesículas por talla (entre 0,1 y 1  $\mu\text{M}$ ) y emisión fluorescente a 488 nm.

## VII. Análisis estadístico

### Exposición de los resultados

Se decidió expresar todas las variables continuas exponiendo la media y la desviación estándar (media  $\pm$  desviación estándar). Además, se analizó la distribución de cada una de las variables continuas y, para aquellas que seguían una distribución no normal, se decidió exponer además la mediana y el rango intercuartílico (mediana (Q1-Q3)). Las variables ordinales se expusieron de forma absoluta y como porcentaje del total de casos.

### Cálculos estadísticos

El análisis estadístico se realizó en dos fases. En una primera fase cada animal actuó como su propio control para demostrar el impacto del IAM y el desarrollo de una situación compatible con ICA. La comparación de los parámetros hemodinámicos (variables continuas) se realizó mediante las pruebas de t de student para datos apareados y test de Wilcoxon, este último en caso de que la distribución de la variable no cumpliera criterios de normalidad por el test de Saphiro-Wilk.

En una segunda fase se estratificó a los animales según hubieran recibido ivabradina o placebo. La comparación de los parámetros hemodinámicos (variables continuas) según el fármaco administrado se realizó mediante las pruebas de t de Student para datos independientes y U de Mann-Whitney, este último en caso de que la distribución de la variable no cumpliera criterios de normalidad por el test de Saphiro-Wilk.

Para todos los cálculos se asumió una diferencia estadísticamente significativa si la  $p$  era inferior a 0,05.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico Stata 13.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX) y el Statistical Package for Social Sciences V.22.0 statistical software (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Los datos fueron analizados por el doctorando y los cálculos fueron comprobados por los directores de la tesis (Dr. Sanmartín, Dr. Zaragoza), que validaron todos ellos.



## **5. RESULTADOS**

### **I. Descripción de la muestra**

Se indujo una situación compatible con ICA post IAM en 18 animales, de los cuales 9 fueron asignados al grupo ivabradina y 9 al grupo placebo. Todos los animales eran hembras de la especie porcina Large-White, con un peso medio de  $37,6 \pm 5,1$  kg.

### **II. Efectos hemodinámicos agudos del infarto agudo de miocardio**

La inducción del IAM mediante la oclusión de la arteria DA produjo una disminución significativa de la PAS (de 95 mmHg a 87 mmHg en 15 minutos;  $p=0,03$ ), el GC (descenso del 11% en 15 minutos;  $p=0,02$ ) y el VL (descenso del 14% en 15 minutos;  $p<0,01$ ). La SVO2 también disminuyó un 6% en los 15 minutos posteriores a la oclusión de la arteria DA. Los resultados, más detallados, se muestran en la figura 13 y en la tabla 7.

Se inició noradrenalina y dobutamina en perfusión continua para mantener una PAS mayor o igual a 90 mmHg (ver tabla 8). La noradrenalina se inició, de media, a los  $9 \pm 8,6$  minutos post infarto; la dosis inicial fue de  $0,4 \pm 0,1$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y se tituló hasta una dosis máxima media de  $0,8 \pm 0,8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para mantener unos adecuados parámetros de perfusión sistémica. Se comenzó con la perfusión de dobutamina a los 12 (0-23) minutos post oclusión de la DA; la dosis de inicio fue, de media, de  $2,9 \pm 1,6$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y se tituló hasta dosis máximas de  $6,2 \pm 3,6$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de media. Asimismo, se administraron una media de  $1577 \pm 957$  cc de SSF a cada animal (ver tabla 8).

La isquemia indujo la aparición de arritmias ventriculares que requirieron cardioversión eléctrica una mediana de 1 (1-3) vez por animal, lo que obligó a titular la perfusión de amidoarona hasta una dosis máxima media de  $71,6 \pm 18,0$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Estos resultados también se muestran en la tabla 8.

Todos los animales presentaban una FEVI normal pre-procedimiento. Tras el infarto, la FEVI era moderada o severamente deprimida en el 44% de los animales, levemente reducida en el 37% y normal en el resto (ver figura 14).

De forma paralela a la titulación de las drogas vasoactivas y el impacto progresivo de la isquemia, se registró un incremento significativo de la FC (T0, basal: 88 lpm; T60, 15 min post reperfusión: 116 lpm;  $p < 0,01$ ), PCP (T0, basal: 16 mmHg; T60, 15 min post reperfusión: 23 mmHg;  $p < 0,01$ ), PVC y PAP (ver figura 15 y tabla 9; para la FC, ver figura 13 y tabla 7).

Figura 13

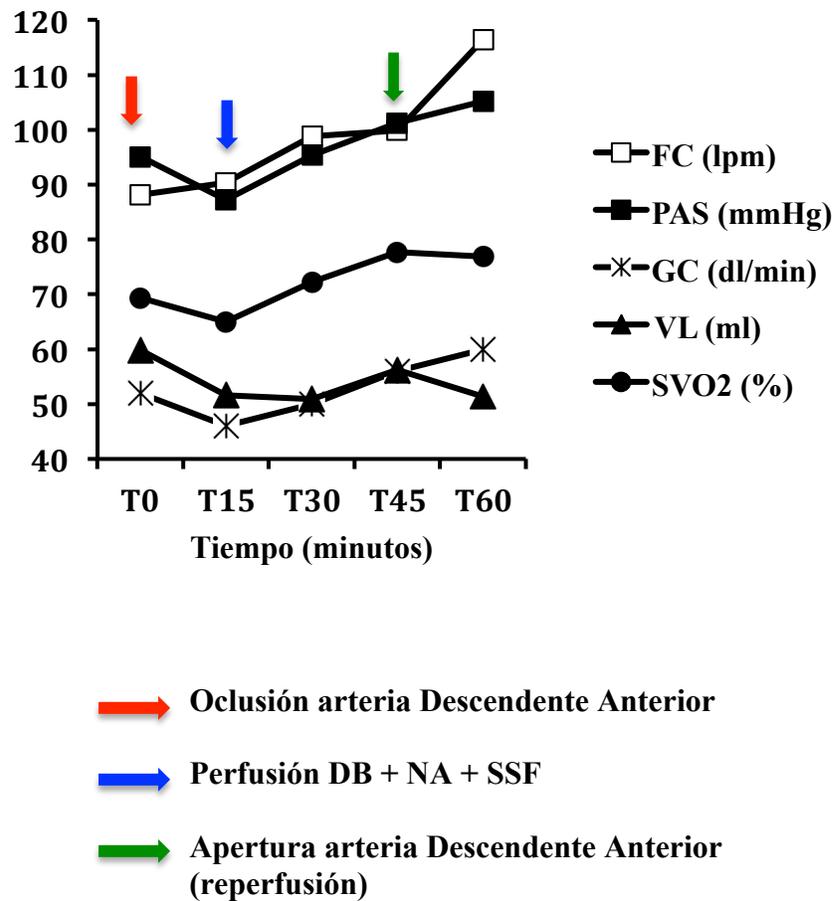
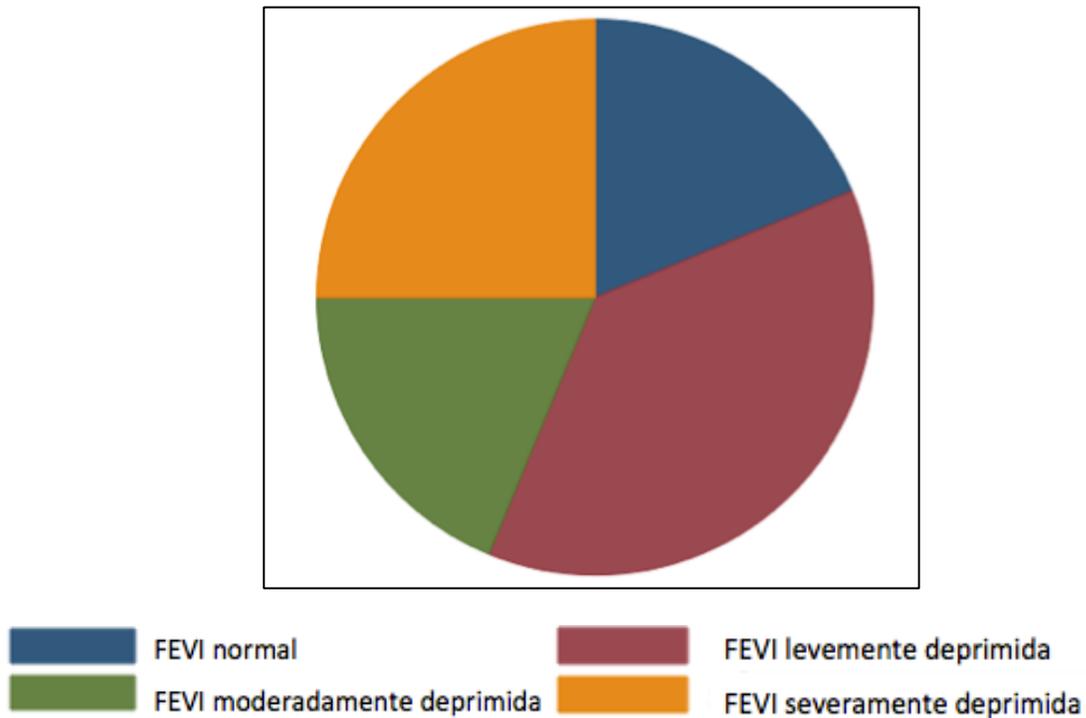


Figura 13- Impacto de la oclusión de la arteria descendente anterior sobre los parámetros hemodinámicos. N=18 (todos los animales, ambos grupos). FC: frecuencia cardiaca; PAS: Presión Arterial Sistólica; GC: Gasto Cardiaco; VL: Volumen Latido; SVO2: Saturación Venosa mixta de oxígeno. DB: dobutamina; NA: noradrenalina; SSF: suero salino fisiológico. Se expone la media de cada variable.

**Figura 14**



**Figura 14- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo post infarto. N=18 (todos los animales, ambos grupos).** FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Todos los animales presentaban una FEVI normal pre-procedimiento. Tras el infarto, la FEVI era severamente deprimida en el 25% de los animales, moderadamente deprimida en el 19%, levemente reducida en el 37% y normal en el resto (estimación visual mediante ecocardiografía).

**TABLA 7. - IMPACTO DE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR SOBRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS**

Parámetros hemodinámicos  N = 18  (todos los animales, ambos  grupos)	Oclusión DA				Reperusión DA	p (respecto a los valores basales) <sup>a</sup>			
	T0	T15	T30	T45	T60	T15	T30	T45	T60
			+	+	+				
			DB / NA / SSF	DB / NA / SSF	DB / NA / SSF				
<b>FC (lpm)</b>	<b>88,1 ± 17,46</b>	<b>90,3 ± 13,6</b>	<b>98,8 ± 13,0*</b>	<b>99,9 ± 12,5*</b>	<b>116,4 ± 16,5**</b>	0,54	0,02	0,01	<0,01
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>95,1 ± 14,4</b>	<b>87,2 ± 14,2*</b>	<b>95,3 ± 24,3</b>	<b>101,2 ± 12,5</b>	<b>105,2 ± 12,3*</b>	0,03	0,97	0,09	0,04
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>72,0 ± 17,3</b>	<b>66,2 ± 14,6</b>	<b>71,44 ± 19,7</b>	<b>74,2 ± 15,7</b>	<b>67,1 ± 13,2</b>	0,06	0,90	0,57	0,18
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>73,6 ± 10,2</b>	<b>68,1 ± 12,5</b>	<b>74,7 ± 20,4</b>	<b>78,3 ± 12,5</b>	<b>71,2 ± 11,3</b>	0,10	0,81	0,16	0,55
<b>GC (l min<sup>-1</sup>)</b>	<b>5,2 ± 1,1</b>	<b>4,6 ± 1,3*</b>	<b>5,0 ± 1,2</b>	<b>5,6 ± 1,1*</b>	<b>6,0 ± 1,4*</b>	0,02	0,32	0,12	0,03
<b>VL (ml)</b>	<b>59,9 ± 12,0</b>	<b>51,6 ± 15,5**</b>	<b>50,9 ± 14,0**</b>	<b>56,3 ± 12,8</b>	<b>51,4 ± 11,5*</b>	<0,01	<0,01	0,09	<0,01
<b>SVO2 (%)</b>	<b>69,4 ± 12,6</b>	<b>65,0 ± 7,0</b>	<b>72,3 ± 8,9</b>	<b>77,7 ± 6,8*</b>	<b>76,9 ± 7,4*</b>	0,09	0,29	0,01	0,01

Los parámetros hemodinámicos se expresan como media ± desviación estándar. DA: Arteria Descendente Anterior; DB: Dobutamina; NA: Noradrenalina; SSF: Suero Salino Fisiológico; FC: Frecuencia Cardíaca; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; PAM: Presión Arterial Media; GC: Gasto Cardíaco; VL: Volumen Latido; SVO2: Saturación venosa mixta de oxígeno; T0, T15, T30, T45: registro a los 0, 15, 30 y 45 minutos post oclusión de la DA, respectivamente; T60: registro a los 15 minutos de la apertura de la arteria (equivale a los 60 minutos de iniciar el procedimiento); <sup>a</sup> T de student para datos apareados (variables paramétricas);

\*p<0,05 \*\*p<0,01

**TABLA 8 – IMPACTO DE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR: tratamiento pautado, aparición de arritmias ventriculares y FEVI post infarto.**

<b>Variables</b>	<b>N = 18 (todos los animales, ambos grupos)</b>
<b>Drogas vasoactivas</b>	
<u>Noradrenalina</u>	
Inicio (minutos post isquemia)	9,0±8,6
Dosis inicial (µg/kg/min)	0,4±0,1
Dosis máxima (µg/kg/min)	0,8±0,8
<u>Dobutamina</u>	
Inicio (minutos post isquemia)	15,2±15,8 12,0 (0,0-23,0)
Dosis inicial (µg/kg/min)	2,9±1,6
Dosis máxima (µg/kg/min)	6,2±3,6
<b>Inestabilidad eléctrica</b>	
<u>Nº de CVE por procedimiento</u>	1,0 (1,0-3,0)
<u>Amiodarona</u>	
Dosis máxima (µg/kg/min)	71,6±18,0
<b>FEVI post infarto (% del total de animales)</b>	
Severamente deprimida	25,0
Moderadamente deprimida	19,0
Levemente deprimida	37,0
Normal	19,0

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no paramétrica). Las variables cualitativas se expresan como porcentaje del total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Figura 15

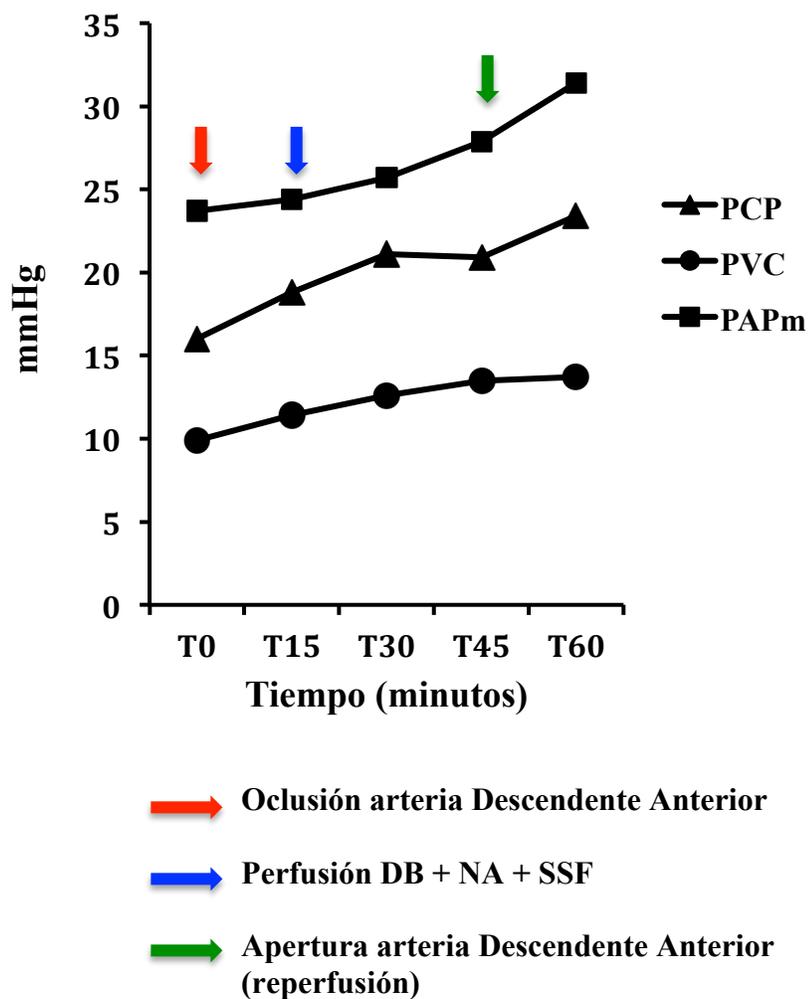


Figura 15- Evolución de las presiones de llenado. Modelo de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. N=18 (todos los animales, ambos grupos). PCP: Presión Capilar Pulmonar; PVC: Presión Venosa Central; PAPm: Presión Arterial Pulmonar media; DB: dobutamina; NA: noradrenalina; SSF: suero salino fisiológico. Se expone la media de cada variable.

**TABLA 9. - EVOLUCIÓN DE LAS PRESIONES DE LLENADO. MODELO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA POST INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

Parámetros hemodinámicos  N = 18  (todos los animales, ambos grupos)	Oclusión DA				Reperusión DA	p (respecto a los valores basales) <sup>a</sup>			
	T0	T15	T30 +	T45 +	T60 +	T15	T30	T45	T60
			DB / NA / SSF	DB / NA / SSF	DB / NA / SSF				
<b>PCP (mmHg)</b>	16,0 ± 3,0	18,8 ± 3,0**	21,1 ± 3,9**	20,9 ± 3,0**	23,4 ± 3,8**	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
<b>PVC (mmHg)</b>	9,9 ± 2,9	11,4 ± 2,8*	12,6 ± 3,1**	13,5 ± 3,0**	13,7 ± 3,2**	0,04	<0,01	<0,01	0,04
<b>PAPS (mmHg)</b>	31,1 ± 5,0	32,7 ± 5,6	34,6 ± 6,8*	37,4 ± 5,7	40,5 ± 6,9	0,13	0,03	<0,01	<0,01
<b>PAPD (mmHg)</b>	22,1 ± 3,9	23,5 ± 3,7	24,4 ± 5,5*	26,8 ± 4,4**	30,3 ± 4,8**	0,06	0,04	<0,01	<0,01
		22,0 (21,0-26,0)							
<b>PAPM (mmHg)</b>	23,7 ± 5,2	24,4 ± 5,7	25,7 ± 6,6	27,9 ± 6,0**	31,4 ± 6,5**	0,32	0,09	<0,01	<0,01

Los parámetros hemodinámicos se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal) y como mediana y rango intercuartílico (distribución no paramétrica). DA: Arteria Descendente Anterior; DB: Dobutamina; NA: Noradrenalina; SSF: Suero Salino Fisiológico; PCP: Presión Capilar Pulmonar; PVC: Presión Venosa Central; PAPS: Presión Arterial Pulmonar Sistólica; PAPD: Presión Arterial Pulmonar Diastólica; PAPM: Presión Arterial Pulmonar Media. T0, T15, T30, T45: registro a los 0, 15, 30 y 45 minutos post oclusión de la DA, respectivamente; T60: registro a los 15 minutos de la apertura de la arteria (equivale a los 60 minutos de iniciar el procedimiento); <sup>a</sup>T de student para datos apareados (variables paramétricas) y test de wilcoxon (variables no paramétricas); \*p<0,05 \*\*p<0,01

### III. Descripción de la muestra según el grupo asignado

Una vez inducida la situación de ICA post IAM, los animales eran divididos a recibir ivabradina o placebo según su asignación previa al grupo farmacológico (n=9) o grupo control (n=9). La tabla 10 y la tabla 11 muestran las características basales de los animales antes de la administración del fármaco, según el grupo asignado.

<b>TABLA 10. – Parámetros hemodinámicos basales, previos a la administración del fármaco</b>			
	Ivabradina (n=9)	Placebo (n=9)	p
<b>FC (lpm)</b>	113,2 ± 21,3	119,6 ± 10,0	0,44
<b>PAS (mmHg)</b>	105,3 ± 9,8 102 (98 – 110)	105,1 ± 15,0 107 (98 – 115,	0,80
<b>PAD (mmHg)</b>	70,7 ± 11,8	63,4 ± 14,2	0,26
<b>PAM (mmHg)</b>	71,8 ± 11,2	70,7 ± 12,1	0,84
<b>GC (l/min)</b>	6,4 ± 1,3	5,5 ± 1,5	0,20
<b>VL (ml)</b>	56,7 ± 7,6	46,2 ± 12,8	0,05
<b>SVO2 (%)</b>	77,3 ± 9,0	76,4 ± 5,9	0,81
<b>PCP (mmHg)</b>	24,2 ± 4,2 23 (23 – 29)	22,7 ± 3,4 22 (20 – 23)	0,34

**TABLA 10. – Parámetros hemodinámicos basales, previos a la administración del fármaco**  
(continuación)

	Ivabradina (n=9)	Placebo (n=9)	p
<b>PVC (mmHg)</b>	13,3 ± 3,5	14,1 ± 3,2	0,63
<b>PAPS (mmHg)</b>	39,7 ± 7,0 41 (38 – 43)	41,4 ± 7,1 43 (35 - 44)	0,55
<b>PAPD (mmHg)</b>	29,6 ± 4,8	31,0 ± 4,9	0,54
<b>PAPM (mmHg)</b>	31,1 ± 7,4	31,8 ± 6,0	0,84

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no paramétrica). FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; GC: gasto cardíaco; VL: volumen latido; SVO2: saturación venosa mixta de oxígeno; PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAPm: Presión Arterial Pulmonar media.

**TABLA 11. – Descripción de la muestra según el grupo asignado**

	Ivabradina (n=9)	Placebo (n=9)	p
<b>Peso (kg)</b>	37,8±2,0	37,3±1,5	0,85
<b>Drogas vasoactivas</b>			
<u>Noradrenalina</u>			
Inicio (minutos post isquemia)	8,2±6,5	9,2±10,7	0,81
Dosis inicial (µg/kg/min)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,74
Dosis máxima (µg/kg/min)	0,6±0,2	1,05±1,1	0,72
	0,5 (0,5 – 0,8)	0,6 (0,5 – 1,1)	
<u>Dobutamina</u>			
Inicio (minutos post isquemia)	10,4±9,8	19,9±19,7	0,21
Dosis inicial (µg/kg/min)	2,9±1,5	3,1±1,6	0,84
Dosis máxima (µg/kg/min)	4,5±2,7	7,7±3,9	0,07
<b>Suero salino fisiológico (l)</b>	1,3±0,6	1,7±1,1	0,46
<b>Amiodarona, dosis máxima (µg/kg/min)</b>	69,8±19,9	73,7±16,8	0,94
<b>Número de episodios de fibrilación ventricular</b>	1 (0-1)	2 (1-3)	0,06
<b>FEVI post procedimiento (% de animales del total de cada grupo)</b>			0,64
Severamente deprimida	12,5	37,5	
Moderadamente deprimida	25	12,5	
Levemente deprimida	37,5	37,5	
Normal	25	12,5	
<p>Todos los animales eran hembras de la especie porcina Large-White de unos 3 meses de edad. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no paramétrica). Las variables cualitativas se expresan como porcentaje del total. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.</p>			

#### **IV. Efectos hemodinámicos agudos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en comparación con placebo**

##### **OBJETIVO**

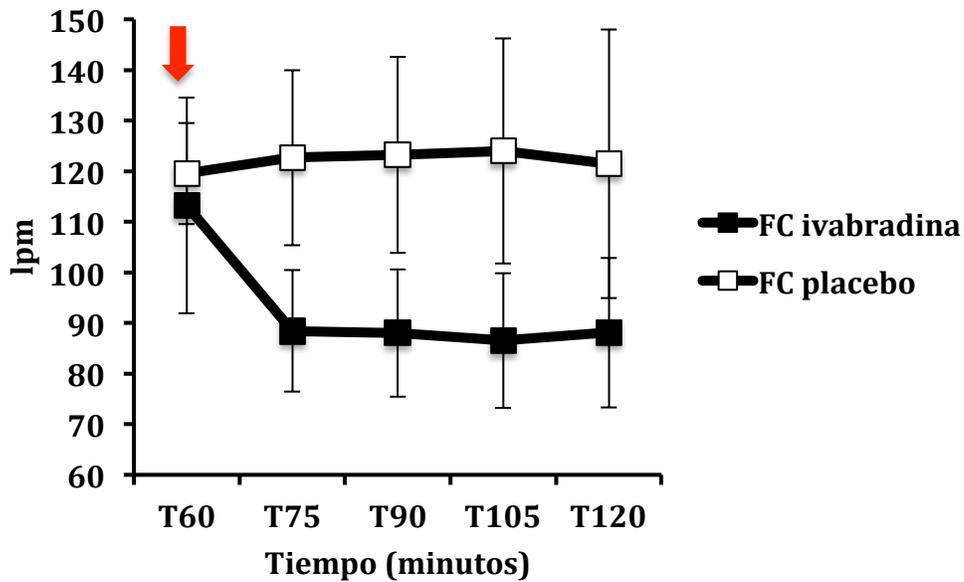
---

*Evaluar la eficacia de ivabradina para el control de la taquicardia sinusal inducida por fármacos catecolaminérgicos en un modelo porcino de ICA post IAM a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa, en comparación con placebo.*

---

La ivabradina logró una reducción de la FC de  $24,8 \pm 16,7$  lpm a los 15 minutos de su administración por vía intravenosa, mientras que en el grupo placebo la FC aumentó  $3,1 \pm 18,6$  lpm en ese mismo período de tiempo ( $p=0,01$ ). El efecto del fármaco se mantuvo durante los 60 minutos de observación. Así, aunque ambos grupos partían de FC basales similares ( $113,2 \pm 21,3$  lpm en el grupo ivabradina;  $119,6 \pm 10,0$  lpm en el grupo placebo), a los 60 minutos la FC era de  $107,0$  ( $99,5-148,0$ ) lpm en el grupo placebo y  $88,1 \pm 14,8$  lpm en el grupo ivabradina ( $p < 0,01$ ). Estos resultados se muestran de forma más detallada en la figura 16 y las tablas 12 y 13.

Figura 16



➡ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 16- Eficacia de ivabradina para el control de la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. FC: frecuencia cardíaca. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 12. – Valores de frecuencia cardiaca tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>FC (lpm)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>113,2 ± 21,3 105 (100–12)</b>	<b>88,4 ± 12,0 91 (79–93)</b>	<b>88,0 ± 12,6 85 (84–91)</b>	<b>86,6 ± 13,3 81 (81–90)</b>	<b>88,1 ± 14,8 84 (80–94)</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>119,6 ± 10,0 119 (115–129)</b>	<b>122,7 ± 17,3 119 (111–126)</b>	<b>123,2 ± 19,4 123 (106–130)</b>	<b>124,0 ± 22,2 116 (105-140)</b>	<b>121,4 ± 26,6 107,0 (99,5-148,0)</b>
<b>p</b>		0,43	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Las variables se expresan como media ± desviación estándar, y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). FC: frecuencia cardiaca; min: minutos.

**TABLA 13. – Variación de la frecuencia cardiaca tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>FC (lpm)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-24,8 ± 16,7 -21 (-25;-20)</b>	<b>-25,2 ± 17,3 -21 (-26;-20)</b>	<b>-26,7 ± 17,1 -24 (-28;-15)</b>	<b>-25,1 ± 16,3 -24 (-27;-20)</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>+3,1 ± 18,6 +5 (-14; +16)</b>	<b>+3,7 ± 21,2 +8 (-14; +18)</b>	<b>+4,4 ± 22,7 -1 (-6; +17)</b>	<b>+1,9 ± 25,1 -1 (-20; +20)</b>
<b>p</b>		0,01	<0,01	<0,01	0,01

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). FC: frecuencia cardiaca; min: minutos.

## **OBJETIVO**

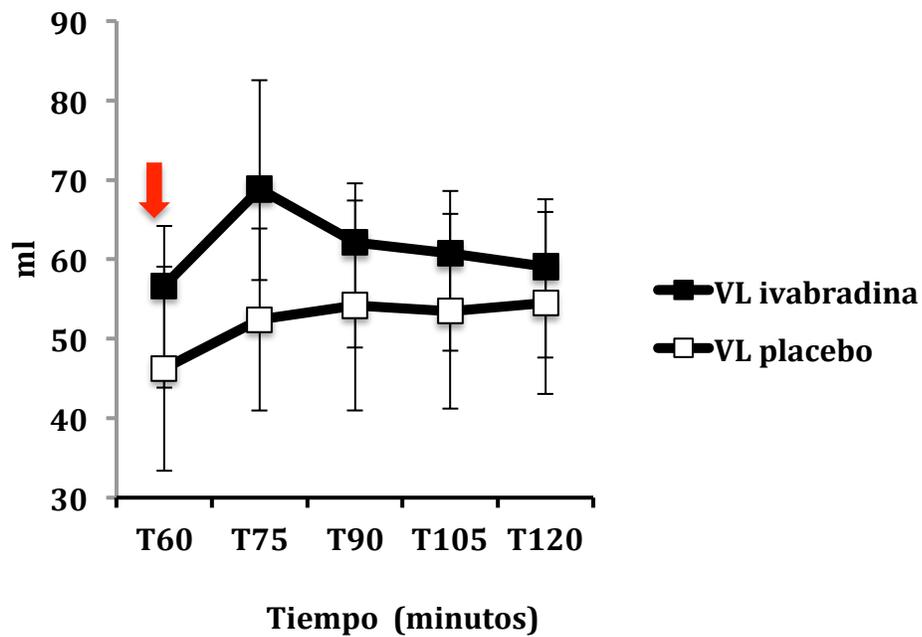
---

*Evaluar, en un modelo porcino de ICA post IAM, el efecto del control de la FC con ivabradina sobre el VL a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa, en comparación con placebo.*

---

La reducción de la FC en el grupo ivabradina se asoció a un incremento del VL del +21,5% en los primeros 15 minutos, frente a un aumento de tan solo el +13,6% en el grupo placebo (diferencia no estadísticamente significativa). Sin embargo, este efecto no se mantuvo en el tiempo, regresando nuevamente el VL en el grupo ivabradina a los valores basales a lo largo de los 60 minutos de observación. Ver figura 17 y tablas 14 y 15.

Figura 17



➔ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 17- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre el VL en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. VL: volumen latido. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 14. – Valores de volumen latido tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>VL (ml)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>56,7 ± 7,6</b>	<b>68,8 ± 13,7</b>	<b>62,1 ± 7,5</b>	<b>60,8 ± 7,9</b>	<b>59,1 ± 8,5</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>46,2 ± 12,8</b>	<b>52,4 ± 11,5</b>	<b>54,2 ± 13,2</b>	<b>53,5 ± 12,3</b>	<b>54,5 ± 11,4</b>
<b>p</b>		0,05	0,01	0,14	0,15	0,36

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). VL: volumen latido; min: minutos.

**TABLA 15. – Variación del volumen latido tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>VL (ml)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>+12,2 ± 10,1</b> <b>+11 (+9;+12)</b>	<b>+5,5 ± 9,4</b> <b>+8 (+6;+11)</b>	<b>+4,1 ± 9,1</b> <b>+7 (+1;+10)</b>	<b>+2,4 ± 10,7</b> <b>+2 (-0,1;+10)</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>+6,3 ± 9,9</b> <b>+6 (-2;+16)</b>	<b>+8,0 ± 10,6</b> <b>+5 (-0,1;+18)</b>	<b>+7,2 ± 9,9</b> <b>+10 (-2;+13)</b>	<b>+6,6 ± 11,5</b> <b>+9 (-0,1;+14)</b>
<b>p</b>		0,34	0,80	0,39	0,47

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). VL: volumen latido; min: minutos.

## **OBJETIVO**

---

*Evaluar, en un modelo porcino de ICA post IAM, el efecto del control de la FC con ivabradina sobre los parámetros de perfusión tisular sistémica (PA, GC y SVO2) a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa, en comparación con placebo.*

---

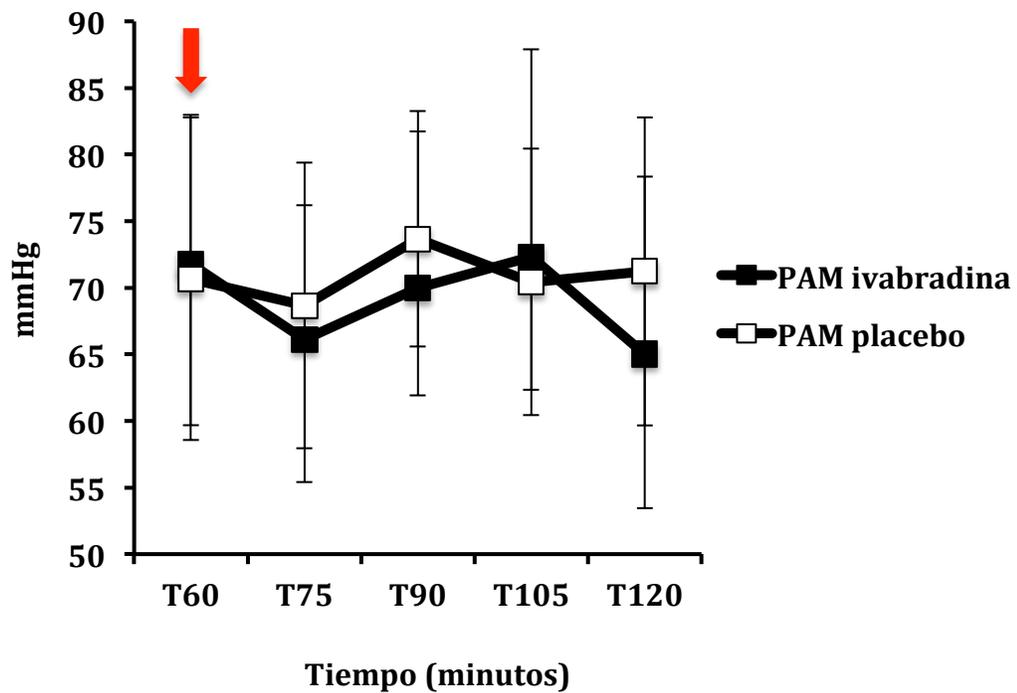
Tras inducir isquemia y una situación clínica compatible con ICA, ambos grupos presentaban valores de PAM en torno a 70mmHg (ver tabla 16). La reducción de la FC con ivabradina no modificó los valores de PA (PAM a los 15 minutos de la infusión de ivabradina/placebo:  $66,1 \pm 10,1$  vs.  $68,7 \pm 10,7$ ;  $p=0,61$ ). Los resultados se muestran en las figuras 18 y 19, y tablas 16 y 17.

Una reducción media de la FC de 25 lpm en 15 minutos en el grupo ivabradina se asoció con una reducción del GC de  $-0,3 \pm 0,5$  l/min, mientras que el GC aumentó  $+1,0 \pm 1,5$  l/min en el grupo placebo en ese mismo período de tiempo ( $p=0,03$ ). La caída del GC en el grupo ivabradina progresó durante los 15 minutos siguientes, para luego estabilizarse (ver figura 20 y tablas 18 y 19).

Sin embargo, la reducción de la FC no tuvo ningún efecto significativo sobre la SVO2, no encontrándose diferencias significativas entre el grupo ivabradina y el grupo placebo: aunque en un primer momento la reducción de la FC se asoció a una disminución del SVO2 de  $-1,8 \pm 3,5\%$  (frente a una reducción de tan sólo  $-0,1 \pm 9,0\%$  a los 15 minutos de

la administración del placebo en el grupo control, diferencias no significativas), a los 60 minutos la SVO<sub>2</sub> se había reducido un 2% (-2,0±3,2%) en el grupo ivabradina pero también un 1,4% (-1,4±7,5%) en el grupo placebo, por lo que este aumento de consumo de oxígeno por parte de los tejidos no parece guardar relación ni se vio modificado por la reducción de la FC en nuestro estudio. Ver figura 21 y tablas 20 y 21.

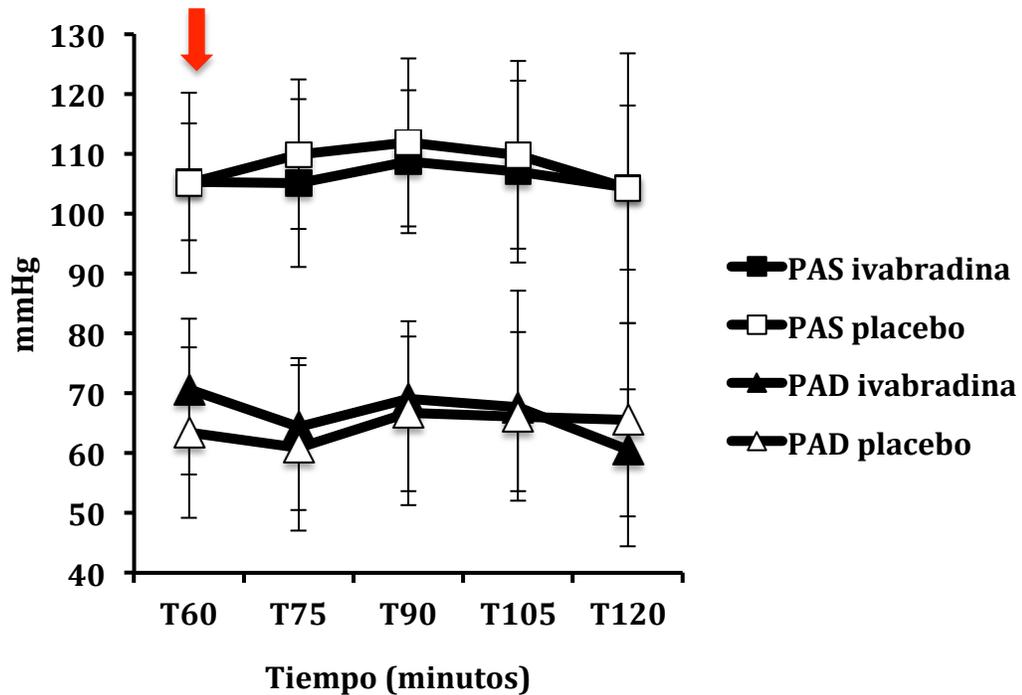
Figura 18



➡ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 18- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PAM en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PAM: Presión Arterial Media. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

Figura 19



➡ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 19- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PAS y PAD en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 16. – Valores de presión arterial tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (pre- fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>105,3 ± 9,8</b> 102 (98-110)	<b>105,1 ± 14,0</b>	<b>108,7 ± 11,9</b>	<b>107,0 ± 15,2</b>	<b>104,3 ± 13,7</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>105,1 ± 15,0</b> 107 (98-115)	<b>109,9 ± 12,5</b>	<b>111,9 ± 14,0</b>	<b>109,8 ± 15,7</b>	<b>104,2 ± 22,6</b>
<b>p</b>		0,80	0,46	0,61	0,71	0,99
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>70,7 ± 11,8</b>	<b>64,3 ± 11,5</b>	<b>69,0 ± 10,4</b>	<b>67,7 ± 19,5</b> 60 (58-68)	<b>60,6 ± 10,0</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>63,4 ± 14,2</b>	<b>60,9 ± 13,8</b>	<b>66,7 ± 15,4</b>	<b>66,1 ± 14,1</b> 67 (55-77)	<b>65,6 ± 16,1</b>
<b>p</b>		0,26	0,57	0,71	0,73	0,44
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>71,8 ± 11,2</b>	<b>66,1 ± 10,1</b>	<b>70,0 ± 13,3</b> 75 (71-77)	<b>72,3 ± 15,6</b>	<b>65,0 ± 13,3</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>70,7 ± 12,1</b>	<b>68,7 ± 10,7</b>	<b>73,7 ± 8,1</b> 75 (61-78)	<b>70,4 ± 10,0</b>	<b>71,2 ± 11,6</b>
<b>p</b>		0,84	0,61	0,86	0,76	0,31

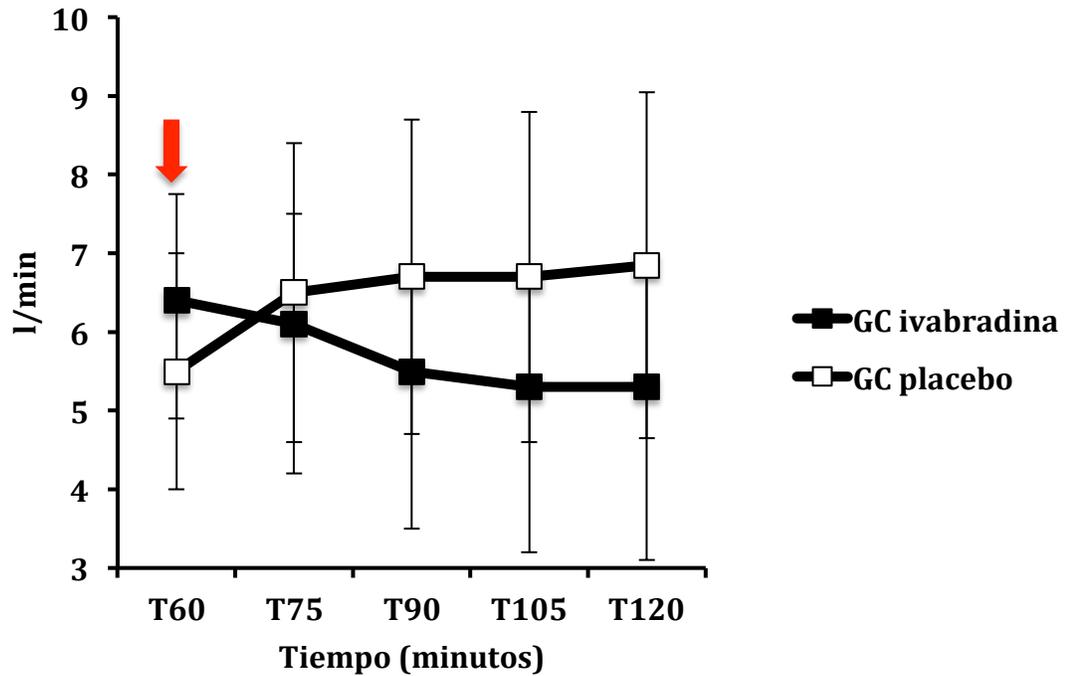
Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; Min: minutos.

**TABLA 17. – Variación de la presión arterial tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-0,2 ± 9,3</b>	<b>+3,3 ± 6,1</b>	<b>+1,7 ± 10,1</b>	<b>-1,0 ± 9,2</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>+4,8 ± 7,6</b>	<b>+6,8 ± 7,4</b>	<b>+4,7 ± 8,8</b>	<b>-0,9 ± 16,9</b>
<b>p</b>		0,23	0,29	0,51	0,99
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-6,3 ± 5,7</b>	<b>-1,7 ± 13,0</b>	<b>-3,0 ± 14,9</b> -9 (-10;+1)	<b>-10,1 ± 10,5</b> -10 (-10;-6,)
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>-2,6 ± 7,6</b>	<b>+3,2 ± 9,2</b>	<b>+2,7 ± 10,4</b> +5 (-6;+11)	<b>+2,1 ± 14,5</b> +6 (-9;+10)
<b>p</b>		0,16	0,37	0,38	0,08
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-5,7 ± 6,9</b>	<b>-1,8 ± 8,1</b> -3 (-7;+2)	<b>+0,6 ± 15,6</b> +7 (-7;+8)	<b>-6,8 ± 8,2</b> -8 (-9;-1)
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>-2,0 ± 8,7</b>	<b>+3,0 ± 8,2</b> +6 (+2;+8)	<b>-0,2 ± 15,2</b> -3 (-8;+4)	<b>-0,5 ± 17,9</b> +8 (-4;+12)
<b>p</b>		0,33	0,26	0,34	0,09

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; Min: minutos.

Figura 20



➡ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 20- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre el GC en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. GC: gasto cardíaco. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 18. – Valores de gasto cardíaco tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>GC (l/min)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	6,4 ± 1,3	6,1 ± 1,4	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,3	5,3 ± 1,5
	<b>Placebo (n=9)</b>	5,5 ± 1,5	6,5 ± 1,9	6,7 ± 2,0	6,7 ± 2,1	6,9 ± 2,2
<b>p</b>		0,20	0,61	0,14	0,12	0,10

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). GC: gasto cardíaco; min: minutos.

**TABLA 19. – Variación del gasto cardíaco tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>GC (l/min)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	-0,3 ± 0,5	-0,9 ± 1,0	-1,1 ± 1,1	-1,1 ± 1,2
	<b>Placebo (n=9)</b>	1,0 ± 1,5	1,2 ± 1,7	1,2 ± 1,7	1,1 ± 2,1
<b>p</b>		0,03	<0,01	<0,01	0,01

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). GC: gasto cardíaco; min: minutos.

Figura 21

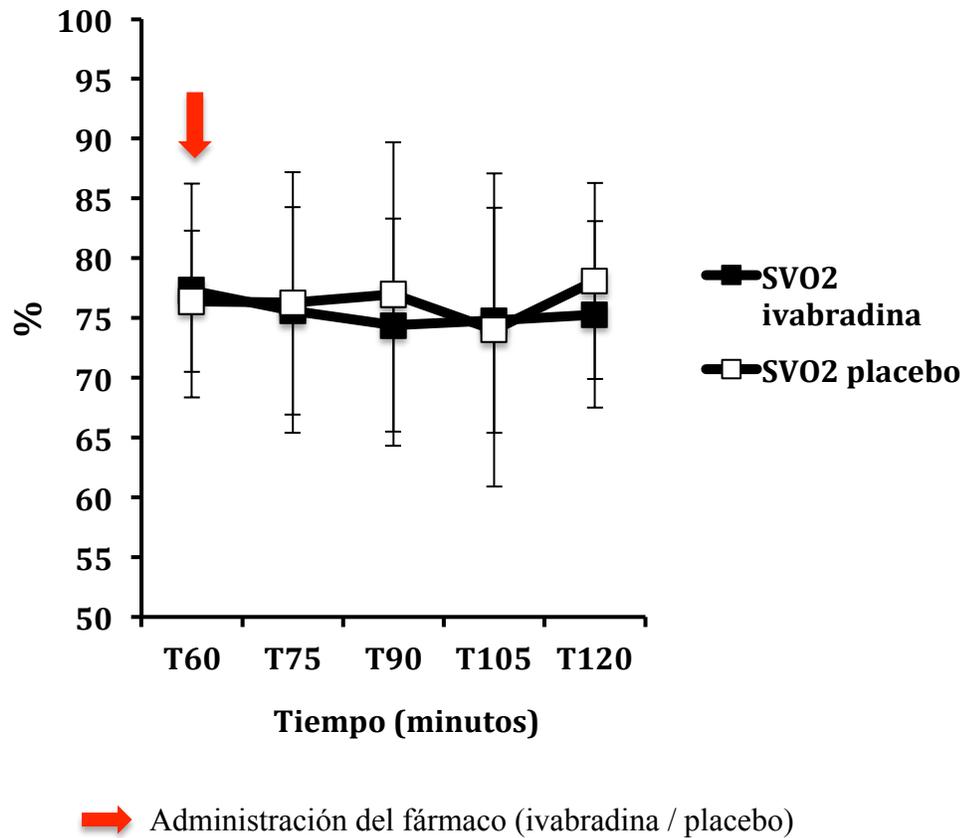


Figura 21- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la SVO2 en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. SVO2: saturación venosa mixta de oxígeno. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 20. – Valores de saturación venosa mixta de oxígeno tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>SVO2 (%)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	77,3 ± 9,0	75,6 ± 8,7	74,4 ± 8,9	74,8 ± 9,4	75,3 ± 7,8
	<b>Placebo (n=9)</b>	76,4 ± 5,9	76,3 ± 10,9	77,0 ± 12,7	74,0 ± 13,1	78,1 ± 8,2
<b>p</b>		0,81	0,61	0,63	0,89	0,48

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). SVO2: saturación venosa mixta de oxígeno; min: minutos.

**TABLA 21. – Variación de la saturación venosa mixta de oxígeno tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>SVO2 (%)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	-1,8 ± 3,5	-2,9 ± 4,8 -1 (-4;+0)	-2,6 ± 3,1	-2,0 ± 3,2
	<b>Placebo (n=9)</b>	-0,1 ± 9,0	-0,6 ± 11,2 +2 (-10;+9)	-2,4 ± 12,7	-1,4 ± 7,5
<b>p</b>		0,61	0,19	0,98	0,24

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). SVO2: saturación venosa mixta de oxígeno; min: minutos.

## **OBJETIVO**

---

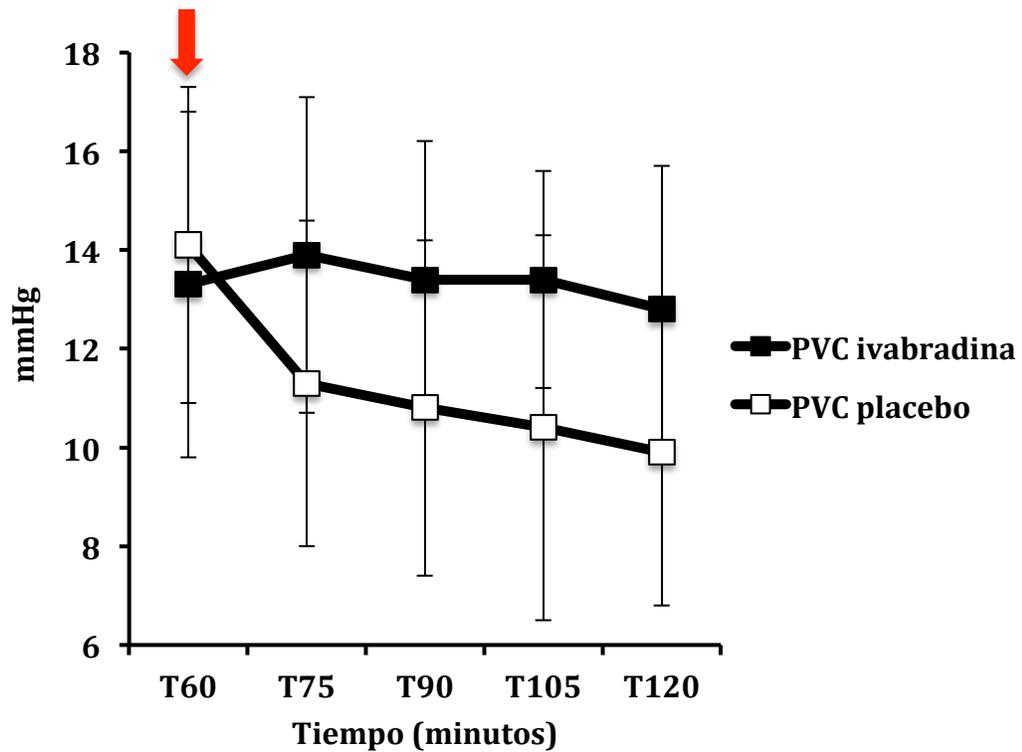
*Evaluar, en un modelo porcino de ICA post IAM, el efecto del control de la FC con ivabradina sobre las presiones de llenado derechas (PVC, PAP) a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa, en comparación con placebo.*

---

La PVC no se modificó de forma significativa con la reducción de la FC en el grupo ivabradina, manteniéndose estable a lo largo de todo el período de observación; en el grupo placebo, sin embargo, los valores de PVC fueron disminuyendo progresivamente. Así, la PVC aumentó un +4,2% a los 15 minutos de la infusión de ivabradina, frente a una reducción del -19,7% en ese mismo periodo de tiempo en el grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Los resultados se muestran más en detalle en la figura 22 y tablas 21 y 22.

La reducción de la FC con ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la PAP, que fue disminuyendo progresivamente tras la apertura de la arteria sin ninguna diferencia tanto en el grupo placebo como en el grupo ivabradina (ver figuras 23 y 24, y tablas 23 y 24).

Figura 22



➔ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 22- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PVC en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PVC: presión venosa central. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 21. – Valores de presión venosa central tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PVC (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	13,3 ± 3,5	13,9 ± 3,2	13,4 ± 2,8	13,4 ± 2,2 13 (12 -15)	12,8 ± 2,9
	<b>Placebo (n=9)</b>	14,1 ± 3,2	11,3 ± 3,3	10,8 ± 3,4	10,4 ± 3,9 10 (7 -11)	9,9 ± 3,1
<b>p</b>		0,63	0,11	0,09	0,01	0,06

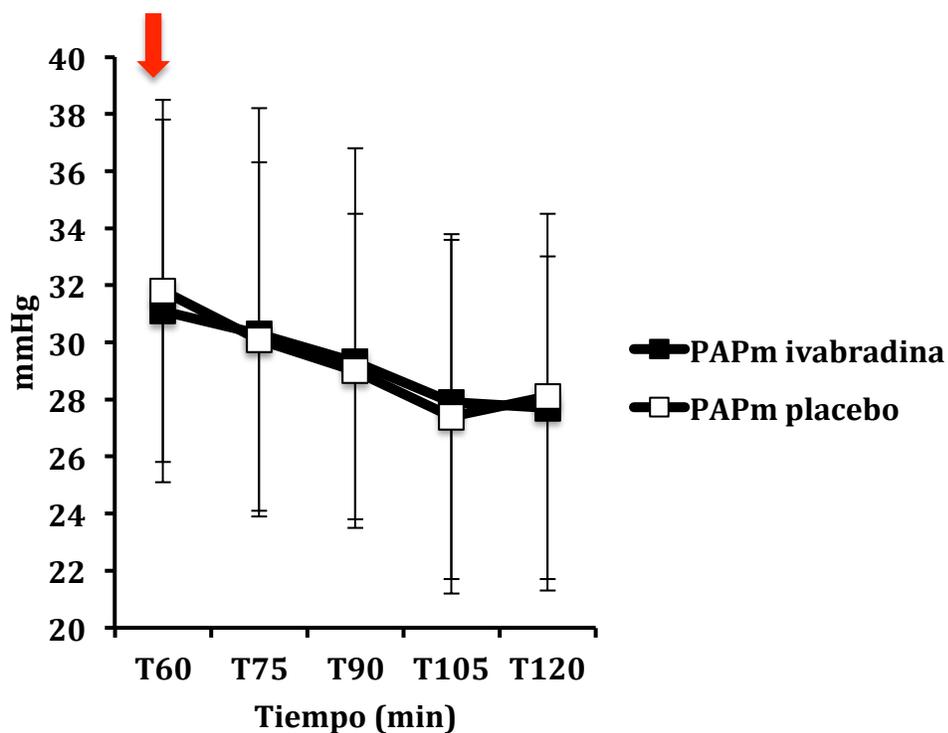
Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PVC: presión venosa central; min: minutos.

**TABLA 22. – Variación de la presión venosa central tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PVC (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	0,6 ± 1,7	0,1 ± 1,3	0,1 ± 2,1	-0,6 ± 2,3
	<b>Placebo (n=9)</b>	-2,8 ± 2,2	-3,3 ± 2,1	-3,7 ± 2,6	-4,1 ± 2,2
<b>p</b>		<0,01	<0,01	<0,01	0,03

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PVC: presión venosa central; min: minutos.

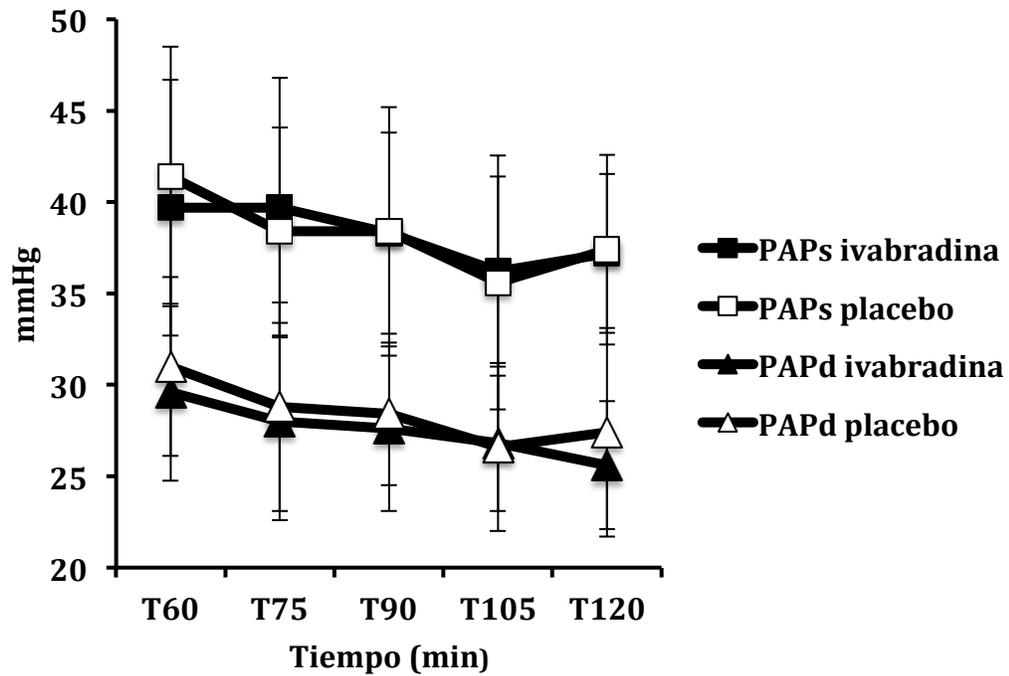
Figura 23



→ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 23- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PAPm en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PAPm: presión arterial pulmonar media. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

Figura 24



➔ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 24- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PAP sisólica y diastólica en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PAPs: presión arterial pulmonar sistólica. PAPd: presión arterial pulmonar diastólica. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 23. – Valores de presión arterial pulmonar tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (pre-fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PAPs (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>39,7 ± 7,0</b> 41 (38-43)	<b>39,7 ± 7,1</b>	<b>38,3 ± 5,5</b>	<b>36,2 ± 5,2</b>	<b>37,2 ± 4,3</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>41,4 ± 7,1</b> 43 (35-44)	<b>38,4 ± 5,7</b>	<b>38,4 ± 6,8</b>	<b>35,6 ± 6,9</b>	<b>37,4 ± 5,2</b>
<b>p</b>		0,55	0,69	0,97	0,82	0,95
<b>PAPd (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>29,6 ± 4,8</b>	<b>28,0 ± 5,4</b>	<b>27,6 ± 4,5</b>	<b>26,8 ± 3,7</b>	<b>25,6 ± 3,5</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>31,0 ± 4,9</b>	<b>28,8 ± 5,7</b>	<b>28,4 ± 3,9</b>	<b>26,6 ± 4,6</b>	<b>27,4 ± 5,7</b>
<b>p</b>		0,54	0,77	0,66	0,91	0,43
<b>PAPm (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>31,1 ± 7,4</b>	<b>30,3 ± 7,9</b>	<b>29,3 ± 7,5</b>	<b>27,9 ± 5,9</b>	<b>27,7 ± 5,3</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>31,8 ± 6,0</b>	<b>30,1 ± 6,2</b>	<b>29,0 ± 5,5</b>	<b>27,4 ± 6,2</b>	<b>28,1 ± 6,4</b>
<b>p</b>		0,84	0,95	0,92	0,88	0,87

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; min: minutos.

**TABLA 24. – Variación de la presión arterial pulmonar tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PAPs (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>0,0 ± 3,9</b>	<b>-1,3 ± 5,9</b>	<b>-3,4 ± 7,8</b>	<b>-2,4 ± 4,5</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>-2,2 ± 7,3</b>	<b>-3,0 ± 6,1</b>	<b>-5,9 ± 5,6</b>	<b>-3,7 ± 4,4</b>
<b>p</b>		0,27	0,56	0,46	0,89
<b>PAPd (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-1,6 ± 1,7</b>	<b>-2,0 ± 2,9</b>	<b>-2,8 ± 4,5</b>	<b>-4,0 ± 6,1</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>-3,8 ± 7,5</b>	<b>-2,6 ± 6,2</b>	<b>-4,4 ± 6,6</b>	<b>-3,4 ± 7,8</b>
<b>p</b>		0,79	0,81	0,54	0,85
<b>PAPm (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	<b>-0,8 ± 1,9</b>	<b>-1,8 ± 2,9</b>	<b>-3,2 ± 3,1</b>	<b>-3,4 ± 3,4</b>
	<b>Placebo (n=9)</b>	<b>-1,7 ± 5,0</b>	<b>-2,8 ± 5,3</b>	<b>-4,3 ± 5,7</b>	<b>-2,7 ± 4,7</b>
<b>p</b>		0,62	0,63	0,62	0,73

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; min: minutos.

## **OBJETIVO**

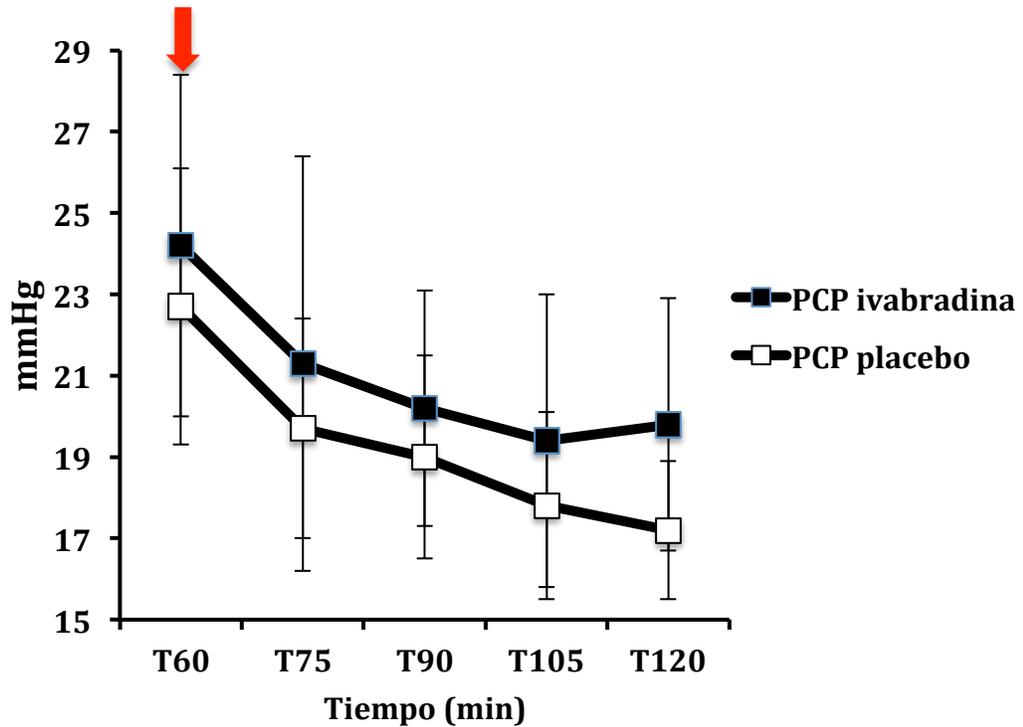
---

*Evaluar, en un modelo porcino de ICA post IAM, el efecto del control de la FC con ivabradina sobre las presiones de llenado izquierdas (PCP) a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la administración del fármaco por vía intravenosa, en comparación con placebo.*

---

La reducción de la FC con ivabradina no modificó los valores de PCP, en comparación con placebo. Ambos grupos partían de cifras similares (PCP grupo ivabradina  $24,2 \pm 4,2$  antes de administrar el fármaco, vs.  $22,7 \pm 3,4$  en el grupo placebo,  $p=0,34$ ), y tras la disminución de 25 lpm con el bolo de ivabradina la PCP se mantuvo más o menos constante y sin diferencias con el grupo placebo (PCP a los 15 minutos de la infusión de ivabradina/placebo:  $21,3 \pm 5,1$  vs.  $19,7 \pm 2,7$ ,  $p=0,40$ ). La ausencia de efecto sobre la PCP en ambos grupos se mantuvo durante todo el período de observación (ver figura 25 y tablas 25 y 26).

Figura 25



➡ Administración del fármaco (ivabradina / placebo)

Figura 25- Efecto de la reducción de la FC con ivabradina sobre la PCP en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio. PCP: presión capilar pulmonar. T60: registro a los 60 minutos del inicio del procedimiento, momento que coincide con la estabilización del animal tras la reperfusión de la arteria Descendente Anterior (medida pre-fármaco). T75, T90, T105, T120: registro a los 75-90-105 y 120 minutos de comenzar el procedimiento, que corresponden con los 15-30-45 y 60 minutos posteriores a la administración del fármaco, respectivamente.

**TABLA 25. – Valores de presión capilar pulmonar tras la administración del fármaco**

	<b>Grupo</b>	<b>Valores basales (antes de administrar el fármaco)</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PCP (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	24,2 ± 4,2 23 (23-29)	21,3 ± 5,1	20,2 ± 2,9	19,4 ± 3,6	19,8 ± 3,1
	<b>Placebo (n=9)</b>	22,7 ± 3,4 22 (21-23)	19,7 ± 2,7	19,0 ± 2,5	17,8 ± 2,3	17,2 ± 1,7
<b>p</b>		0,34	0,40	0,36	0,26	0,06

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PCP: presión capilar pulmonar; min: minutos.

**TABLA 26. – Variación de la presión capilar pulmonar tras la administración del fármaco (respecto a valores basales pre administración del fármaco)**

	<b>Grupo</b>	<b>15 min post fármaco</b>	<b>30 min post fármaco</b>	<b>45 min post fármaco</b>	<b>60 min post fármaco</b>
<b>PCP (mmHg)</b>	<b>Ivabradina (n=9)</b>	-2,9 ± 3,3	-4,0 ± 3,0	-4,8 ± 4,1	-4,4 ± 3,9
	<b>Placebo (n=9)</b>	-3,0 ± 3,3	-3,7 ± 3,3	-4,9 ± 2,6	-4,4 ± 1,1
<b>p</b>		0,94	0,83	0,95	0,96

Las variables se expresan como media ± desviación estándar (distribución normal), y como mediana y rango intercuartílico (distribución no normal). PCP: presión capilar pulmonar; min: minutos.

**V. Efectos a nivel histológico y molecular de la acción de ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardíaca aguda post infarto agudo de miocardio controlado con placebo**

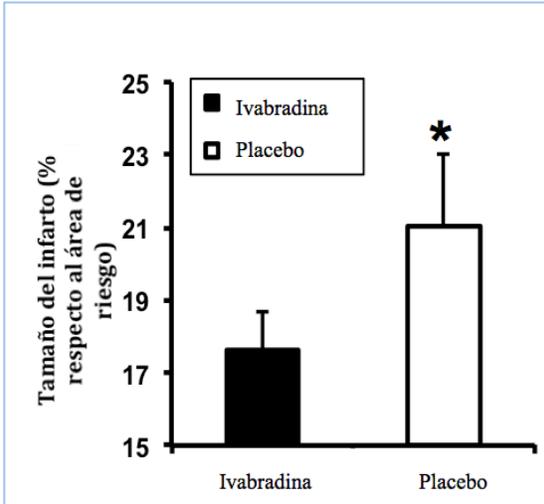
**OBJETIVO**

---

*Cuantificar el daño tisular miocárdico a los 6 días del infarto a través de técnicas histológicas en los animales tratados con ivabradina frente a los animales placebo*

---

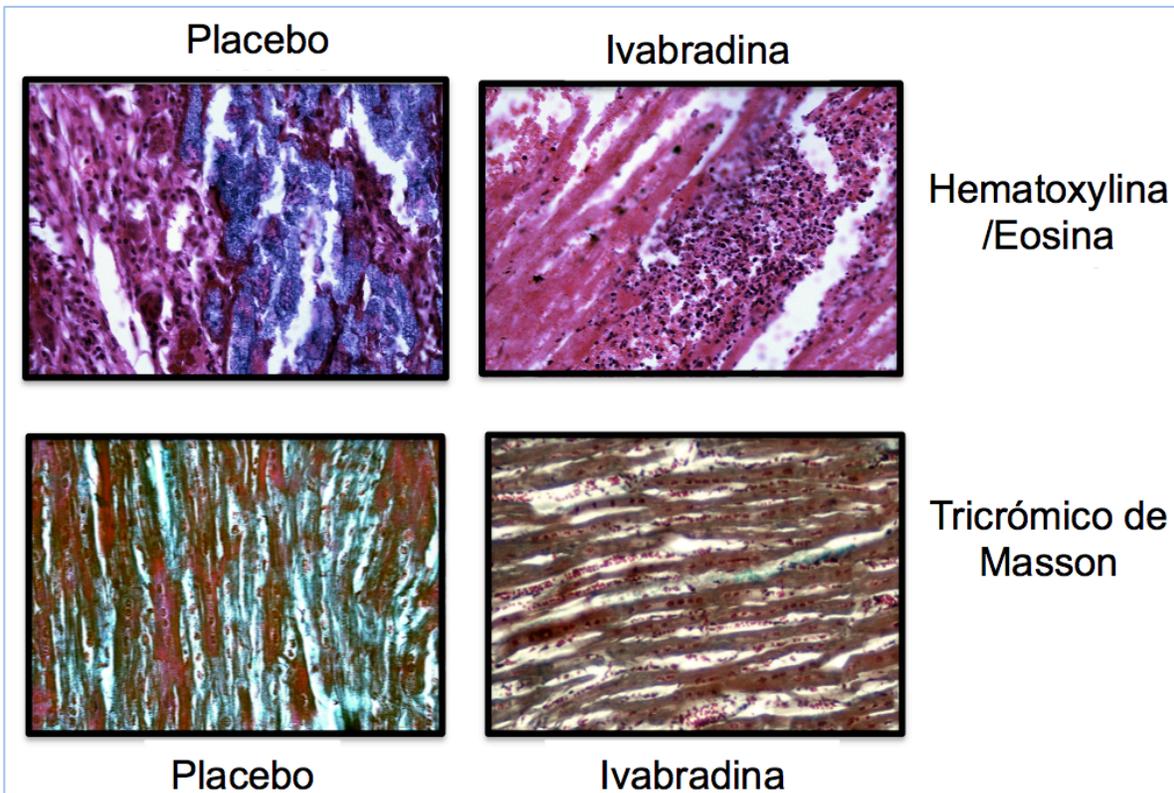
El área de tejido miocárdico infartado fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo ivabradina, cuantificado tanto a nivel macroscópico como microscópico. Macroscópicamente, el tejido necrótico se cuantificó mediante tinción con cloruro de tetrazolio (TTC) (ver figura 26). A nivel microscópico, la presencia de necrosis y células inflamatorias se puso de manifiesto mediante tinción de Hematoxilina/Eosina (ver figura 27), y la extensión de fibrosis mediante Tricrómico de Masson (ver figura 27). Los animales del grupo ivabradina presentaron menor necrosis y fibrosis que los del grupo placebo, como puede observarse en el ejemplo.



**Figura 26–** Diferencias en el área de tejido infartado entre el grupo ivabradina y el grupo placebo. Se cuantificó el porcentaje de área de necrosis respecto al área de riesgo.

Como puede observarse en la figura, el área de tejido infartado respecto al área de riesgo fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo vabradina.

N=18 (9 ivabradina, 9 placebo); media ± desviación estándar; \*= p < 0,05 para diferencia entre ivabradina y placebo



**Figura 27–** Diferencias en la presencia de necrosis y células inflamatorias (ver tinción Hematoxylina/Eosina) y en la presencia de fibrosis (ver Tricrómico de Masson) entre una muestra de un animal del grupo ivabradina y un animal del grupo placebo.

## **OBJETIVO**

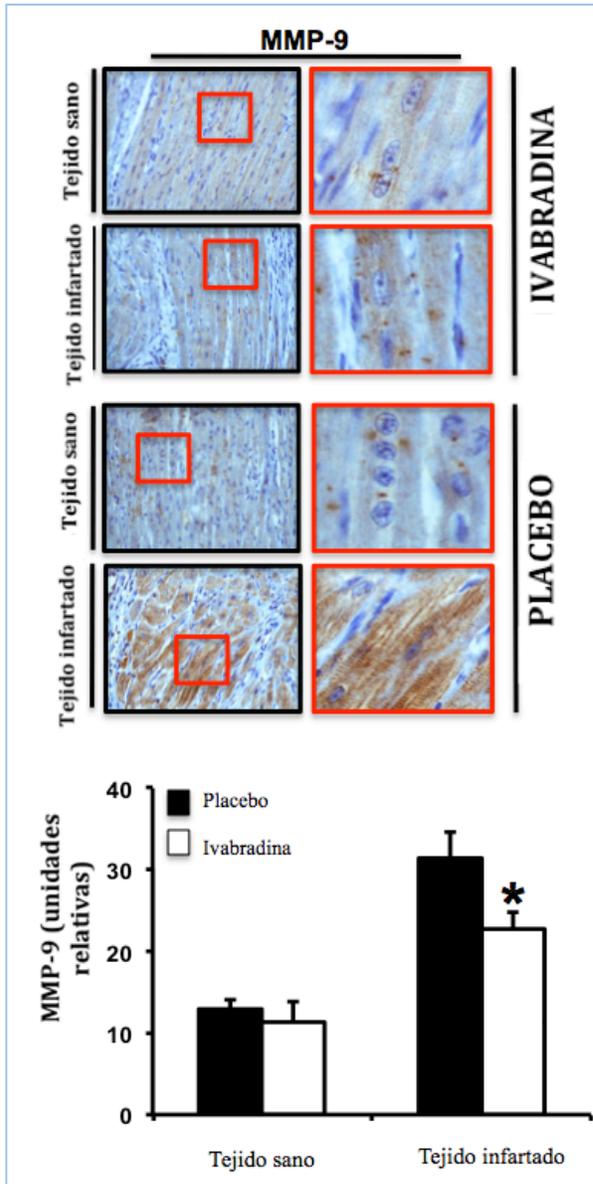
---

*Estudio a nivel molecular del posible efecto que ejerce la ivabradina sobre el mantenimiento de la matriz extracelular en un modelo porcino de ICA post IAM controlado con placebo*

---

El análisis de la expresión de MMP-9 (enzima asociada a la degradación de la matriz extracelular inducida por el daño isquemia-reperfusión) en el tejido miocárdico a los 6 días del infarto demostró que la expresión de MMP-9 era significativamente menor en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (ver figura 28).

La proteína inductora de metaloproteinasas de la matriz extracelular EMMPRIN, cuya expresión se ha demostrado en miocardiocitos de ratón y humano sometidos a daño por isquemia-reperfusión (105), también fue analizada a los 6 días del procedimiento tanto en tejido sano como infartado de los animales del grupo ivabradina y control. Al igual que con la enzima MMP-9, la expresión de EMMPRIN fue significativamente menor en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (ver figura 29).

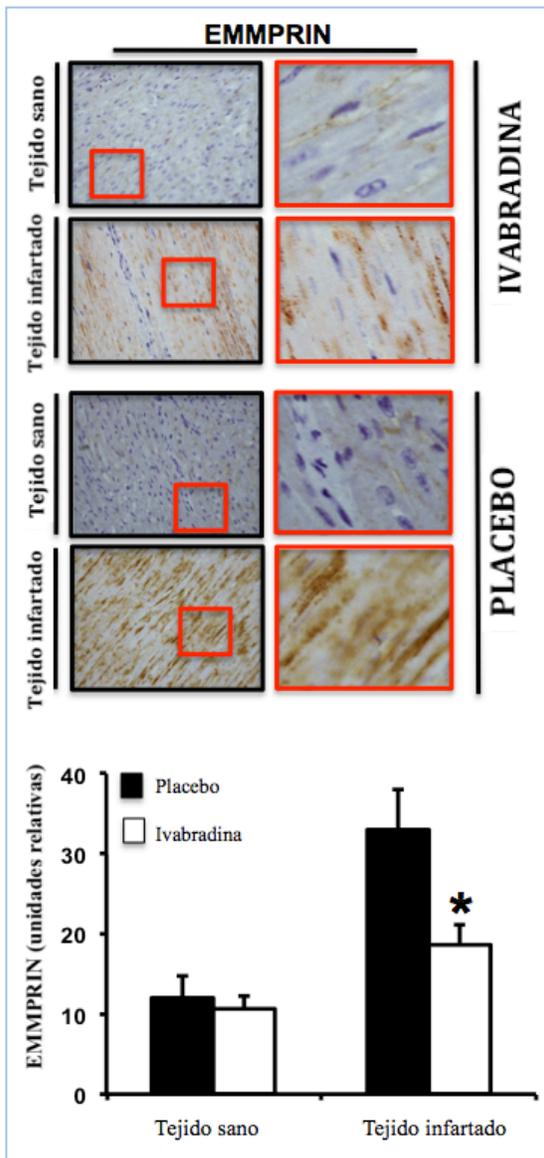


**Figura 28–** Diferencias en la expresión de MMP-9 entre el grupo ivabradina y placebo.

En la parte superior, representación gráfica de la expresión de MMP-9 en secciones de miocardio sano y miocardio infartado tanto de animales del grupo ivabradina (n=9) como placebo (n=9). El recuadro rojo (izquierda) señala el área ampliada y mostrada a la derecha.

En la parte inferior, análisis densitométrico de la señal de MMP-9 detectada tanto en miocardio sano como infartado en el grupo placebo y grupo ivabradina.

N=9, grupo ivabradina; N=9, grupo placebo; media ± desviación estándar; \*=p<0,05 para diferencias entre ivabradina y placebo.



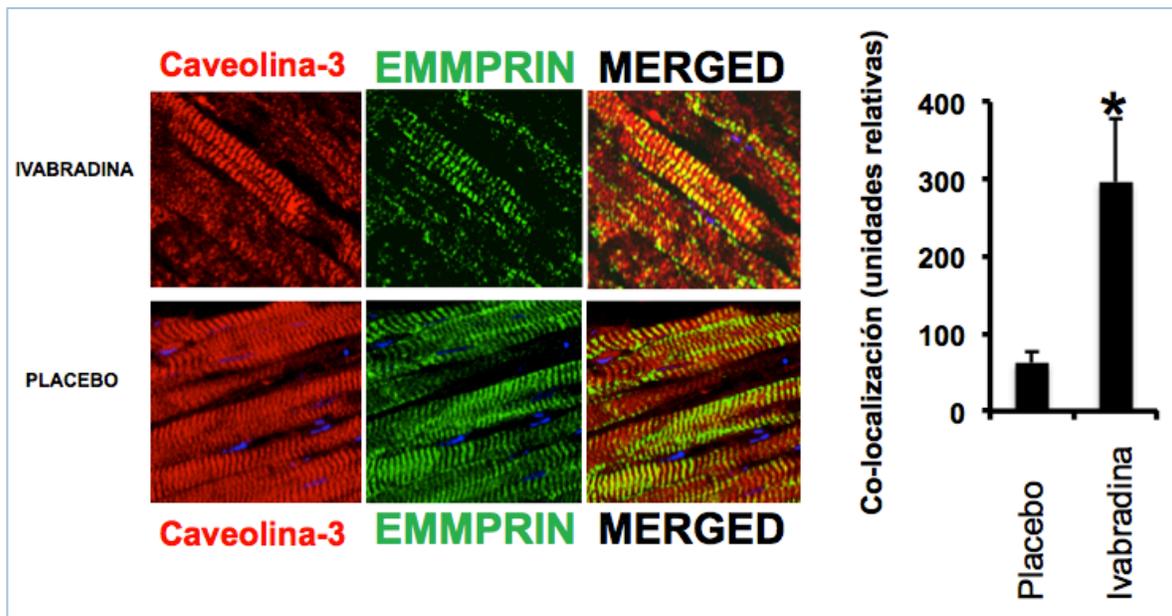
**Figura 29–** Diferencias en la expresión de EMMPRIN entre el grupo ivabradina y placebo.

En la parte superior, representación gráfica de la expresión de EMMPRIN en secciones de miocardio sano y miocardio infartado tanto de animales del grupo ivabradina (n=9) como placebo (n=9). El recuadro rojo (izquierda) señala el área ampliada y mostrada a la derecha.

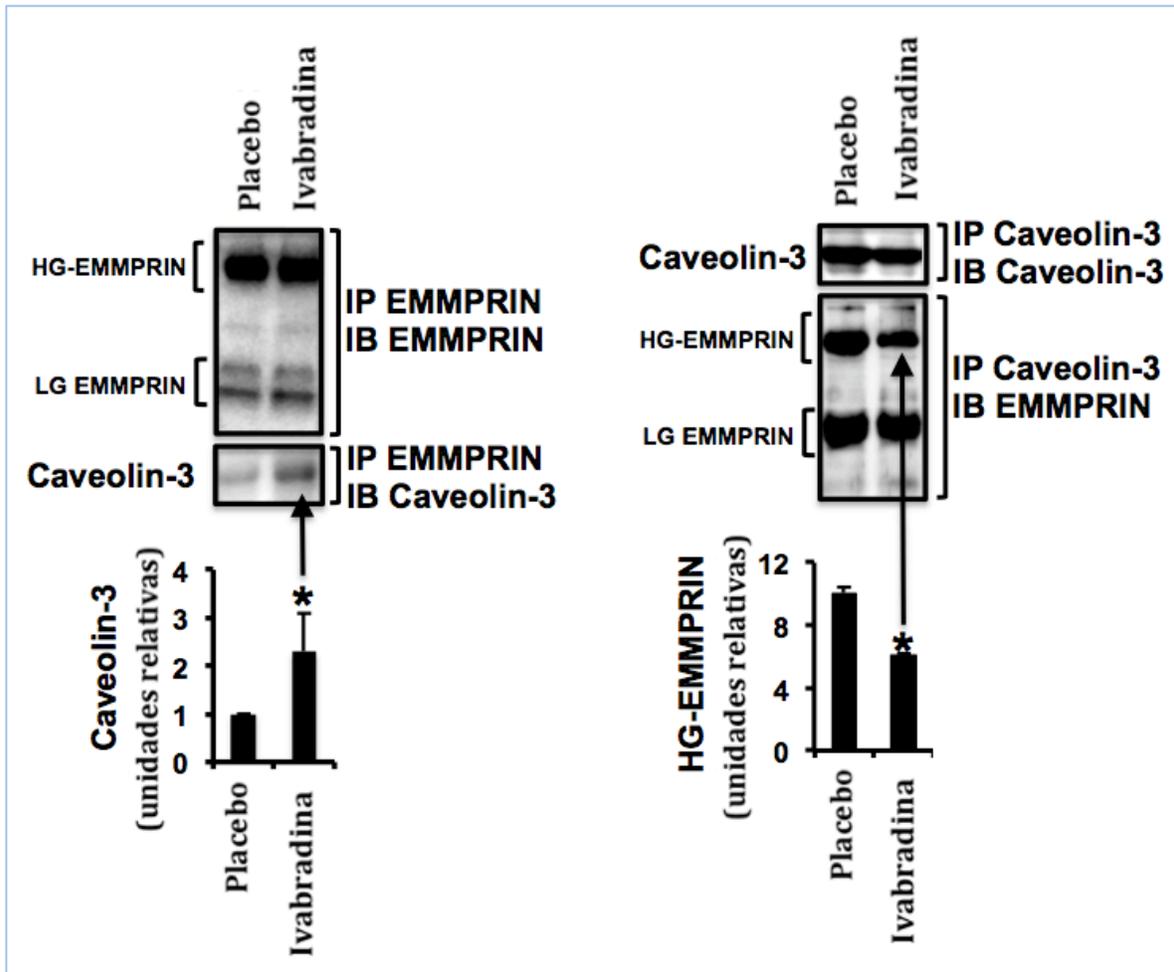
En la parte inferior, análisis densitométrico de la señal de EMMPRIN detectada tanto en miocardio sano como infartado en el grupo placebo y grupo ivabradina.

N=9, grupo ivabradina; N=9, grupo placebo; media media ± desviación estándar; \*= $p < 0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.

La proteína Caveolina es una proteína que previene la glicosilación de EMMPRIN formando el complejo Caveolina-3/EMMPRIN. La isquemia favorece la ruptura de este complejo, permitiendo la creación de formas de EMMPRIN altamente glicosiladas (HG-EMMPRIN) que inducen la expresión de las proteínas encargadas de la degradación de la matriz extracelular. Para analizar el efecto de la acción de ivabradina sobre el complejo Caveolina-3/EMMPRIN se analizó el tejido miocárdico de los animales ivabradina y placebo a los 6 días del infarto mediante microscopía confocal y anticuerpos específicos anti Caveolina-3 y EMMPRIN (ver figura 30). El resultado obtenido demostró que el complejo Caveolina-3/EMMPRIN era 2,5 veces más numeroso en el grupo ivabradina que en el grupo placebo. Además, se cruzaron complejos proteicos inmunoprecipitados extraídos de los corazones infartados con anti-EMMPRIN o anti-Caveolina-3 (ver figura 31), encontrando que en los animales del grupo ivabradina la proporción de HG-EMMPRIN era significativamente menor gracias a una mayor presencia del complejo Caveolina-3/EMMPRIN.



**Figura 30–** A la izquierda, detección de Caveolina-3 (Cy3, rojo) y EMMPRIN (FITC, verde) con anticuerpos específicos en secciones de miocardio de animales porcinos randomizados a recibir ivabradina o placebo. La co-localización (MERGED, amarillo) de ambas proteínas puso de manifiesto el complejo Caveolina-3/EMMPRIN. A la derecha, representación gráfica del análisis de la co-localización de Caveolina-3/EMMPRIN en animales placebo (n=3) e ivabradina (n=3). El resultado se muestra mediante la media  $\pm$  desviación estándar; \* $p < 0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.

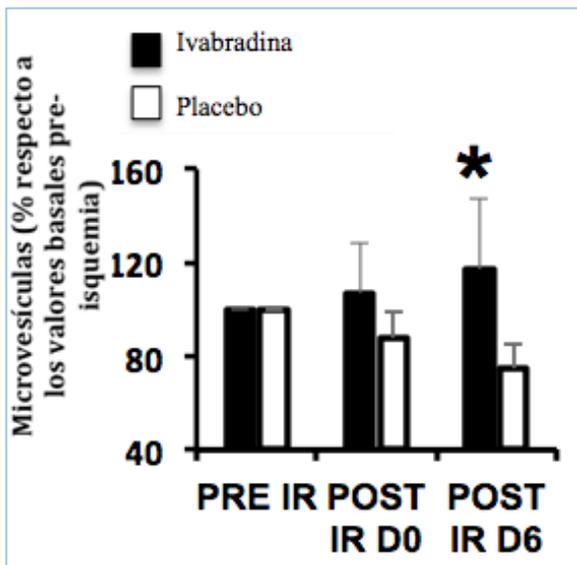


**Figura 31**– Reacción cruzada de inmunoprecipitación (IP) e inmunoblot (IB) del mismo tejido miocárdico con anti-EMMPRIN (izquierda) y anti-Caveolina-3 (derecha). N=3 en el grupo ivabradina; N=3 en el grupo placebo; media ± desviación estándar; \* $p < 0,05$  para la diferencia encontrada en ivabradina y placebo).

## OBJETIVO

*Estudio del papel que ejerce la ivabradina como efector cardioprotector a través de la liberación y vehiculización en forma de micropartículas de enzimas degradativas de la matriz en un modelo porcino de ICA post IAM controlado con placebo*

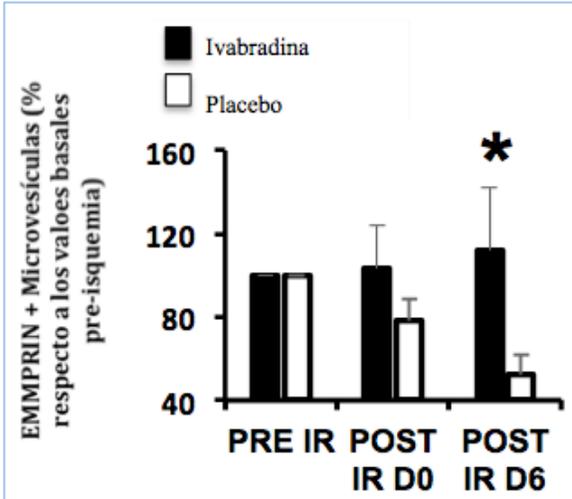
En sangre, no hubo diferencias en el porcentaje total de microvesículas en el post infarto inmediato respecto a los valores basales entre los animales del grupo ivabradina y el grupo control. Sin embargo, el porcentaje total de microvesículas a los 6 días del infarto fue significativamente mayor, respecto a los valores basales, en el grupo ivabradina (ver figura 32).



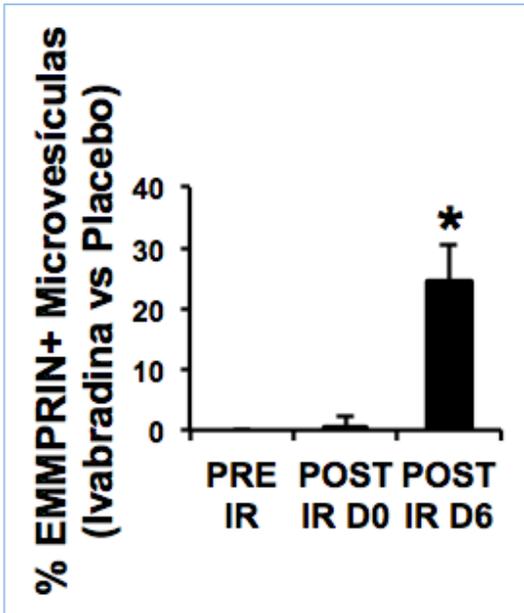
**Figura 32– Porcentaje total de microvesículas en sangre.** IR: daño isquemia-reperusión; Pre-IR: pre isquemia-reperusión; D0: día 0 (día del procedimiento); D6: sexto día post infarto).

N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar; \*= $p < 0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.

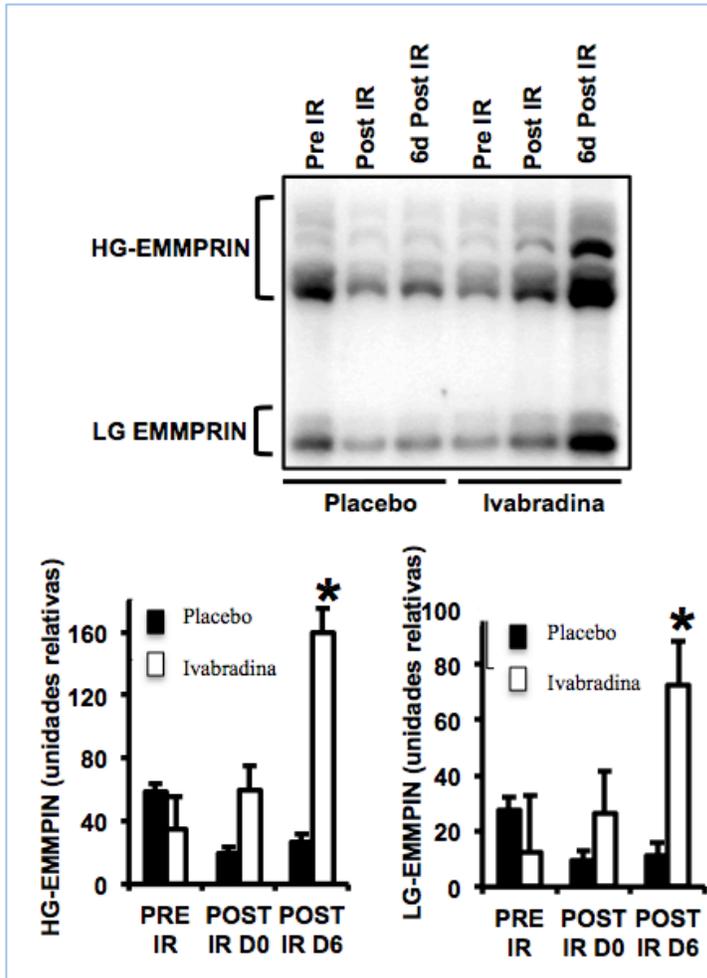
Teniendo en cuenta que en los animales del grupo ivabradina la expresión de EMMPRIN en tejido miocárdico era significativamente menor respecto al grupo placebo, el análisis del porcentaje de EMMPRIN liberado en sangre en forma de microvesículas cobraba especial importancia. El resultado fue el siguiente: el porcentaje de EMMPRIN contenido en forma de microvesículas a los 6 días del infarto, respecto a los valores basales, era significativamente mayor en los animales del grupo ivabradina que en los del grupo placebo (ver figura 33). Concretamente, el porcentaje de EMMPRIN contenido en forma de microvesículas respecto al total de microvesículas fue un 25% mayor en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (ver figura 34). En esta misma línea, el contenido de EMMPRIN por microvesícula cuantificado mediante inmunoblot fue 10 veces mayor en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (liberan más microvesículas a sangre, y cada microvesícula está más cargada) (ver Figura 35). De forma más específica, la liberación de HG-EMMPRIN (la forma de EMMPRIN que promueve la activación de las enzimas de degradación de la matriz extracelular) en forma de microvesículas en plasma fue 5 veces mayor en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (ver Figura 35).



**Figura 33– EMMPRIN contenida en forma de microvesículas en sangre.** IR: daño isquemia-reperfusión; Pre-IR: pre isquemia-reperfusión; D0: día 0 (día del procedimiento); D6: sexto día post infarto). N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar;  $*=p<0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.



**Figura 34– Porcentaje de EMMPRIN contenido en forma de microvesículas respecto al total de microvesículas.** IR: daño isquemia-reperfusión; Pre-IR: pre isquemia-reperfusión; D0: día 0 (día del procedimiento); D6: sexto día post infarto). N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar;  $*=p<0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.



**Figura 35–Parte superior.** Cuantificación del contenido de EMMPRIN por microvesícula. IR: daño isquemia-reperusión; HG-EMMPRIN: EMMPRIN altamente glicosilada; LG EMMPRIN: EMMPRIN ligeramente glicosilada; Pre-IR: pre isquemia-reperusión; D6: sexto día post infarto).

**Parte inferior.** Cuantificación de HG-EMMPRIN y LG-EMMPRIN en microvesículas en grupo ivabradina y grupo placebo. IR: daño isquemia-reperusión; Pre-IR: pre isquemia-reperusión; D0: día 0 (día del procedimiento); D6: sexto día post infarto).

N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media ± desviación estándar; \*=p<0,05 para diferencias entre ivabradina y placebo.

Al igual que en plasma, el análisis de microvesículas en orina a los 6 días post infarto reveló que el porcentaje total de microvesículas y el porcentaje de EMMPRIN contenido en microvesículas fue, respectivamente, un 56% y un 60% mayor en los animales del grupo ivabradina que en los del grupo placebo (ver figura 36). Del mismo modo, la cuantificación de HG-EMMPRIN (forma de EMMPRIN altamente glicosilada) y LG-EMMPRIN (forma de EMMPRIN ligeramente glicosilada, que permanece unida a Caveolina-3) fue significativamente mayor (3,7 y 6 veces, respetivamente) en el grupo ivabradina que en el grupo placebo (ver figura 37).

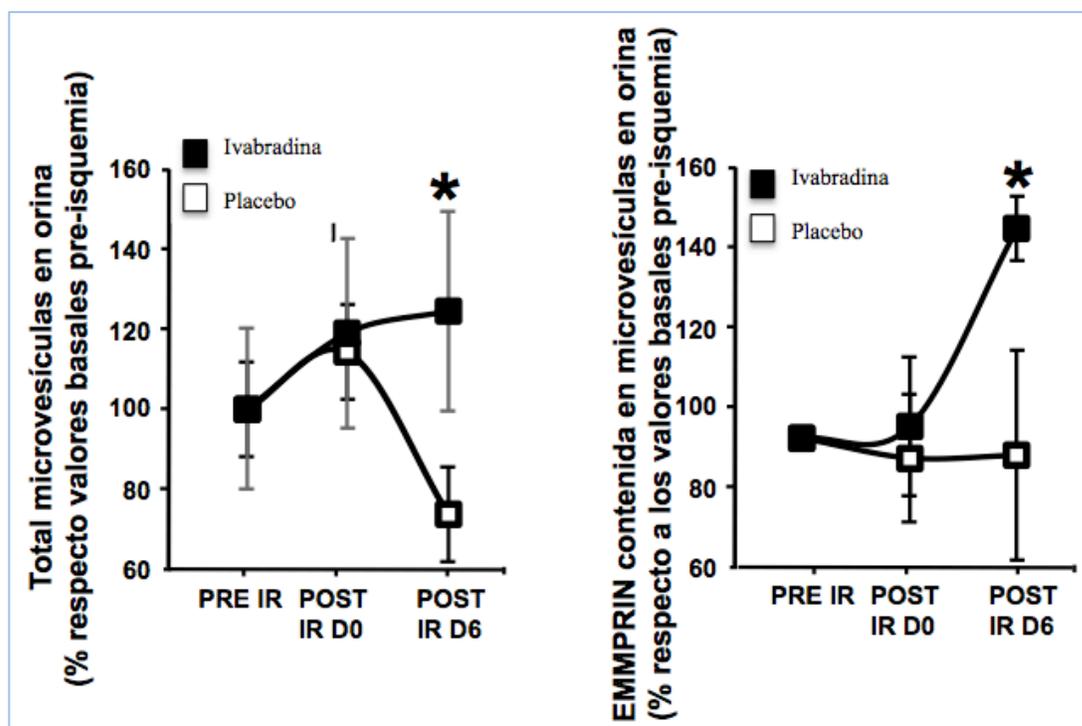


Figura 36–

A la izquierda: Porcentaje total de microvesículas en orina.

A la derecha: Porcentaje de EMMPRIN contenida en forma de microvesículas en orina.

IR: daño isquemia-reperusión; Pre-IR: pre isquemia-reperusión; D0: día 0 (día del procedimiento); D6: sexto día post infarto). N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar; \*= $p < 0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.

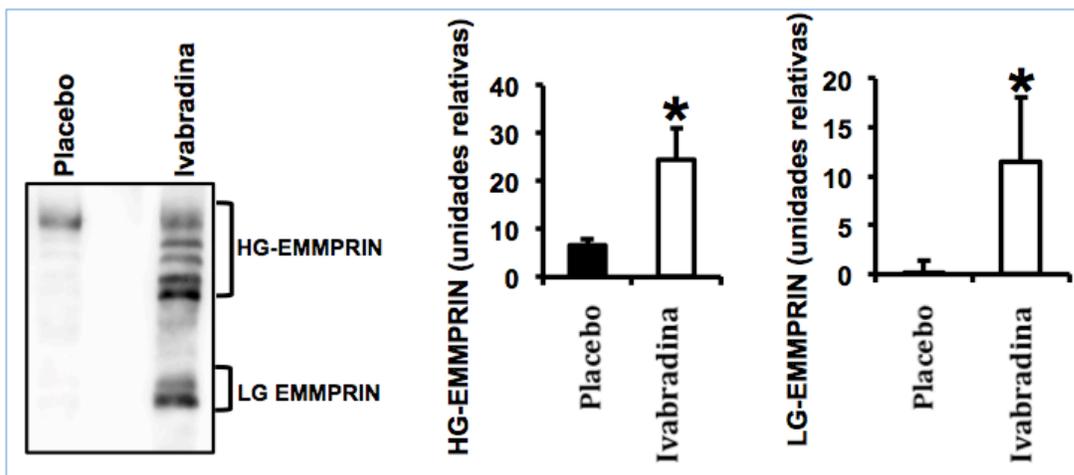


Figura 37–

Parte izquierda. Cuantificación del contenido de EMMPRIN por microvesícula en orina.

Parte derecha. Cuantificación de HG-EMMPRIN y LG-EMMPRIN en microvesículas en orina en grupo ivabradina y grupo placebo.

HG-EMMPRIN: EMMPRIN altamente glicosilada; LG EMMPRIN: EMMPRIN ligeramente glicosilada.

N=3, grupo ivabradina; N=3, grupo placebo; los valores se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar; \*= $p < 0,05$  para diferencias entre ivabradina y placebo.



## 6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizan los efectos del control de la FC con ivabradina sobre los parámetros hemodinámicos en un modelo porcino de ICA post IAM controlado con placebo. Es, hasta la fecha, el primer trabajo con ivabradina en ICA controlado por placebo que incluye un registro hemodinámico completo. Se evaluó el papel del fármaco por vía iv, encontrando que la ivabradina permite la atenuación de la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas sin afectar a la PA o las presiones de llenado izquierdas, manteniendo e incluso incrementado el VL gracias al aumento del tiempo de llenado diastólico. Sin embargo, una reducción brusca y excesiva de la FC puede asociarse a una leve disminución del GC y a mayores valores de PVC. Ni la reducción del GC ni los valores permanentemente elevados de PVC empeoraron de forma progresiva con el efecto del fármaco, manteniéndose estables a lo largo de los 60 minutos posteriores a la administración de ivabradina.

Por otro lado, el análisis histológico e inmunohistoquímico del corazón de los animales incluidos demostró que la ivabradina se asocia a una reducción del área del tejido infartado, así como a una menor presencia de las enzimas de degradación de la matriz extracelular MMP-9 y EMMPRIN en el tejido necrótico. En asociación a este hallazgo, los niveles en sangre y en orina de EMMPRIN contenidos en microvesículas fueron significativamente mayores en los animales del grupo ivabradina que en el grupo placebo. Dicho resultado sugiere un posible efecto cardioprotector de la ivabradina al preservar la matriz extracelular del tejido infartado mediante la liberación de las enzimas de degradación encapsuladas en forma de microvesículas.

En este estudio el daño miocárdico se indujo mediante la oclusión de la arteria DA de forma percutánea con un balón de angioplastia. Se administró noradrenalina, dobutamina y suero salino fisiológico hasta taquicardizar al animal y alcanzar una situación clínica compatible con ICA “húmeda y fría”. En los modelos porcinos de ICA en la literatura, la forma más frecuente de inducir fallo cardiaco agudo descrita es la ligadura o microembolización de la arteria DA mediante esternotomía abierta (106) (107) (108) (109) (110) (111). Sin embargo, el abordaje mediante cirugía abierta conlleva una elevada mortalidad (112). Por este motivo, se optó por la inducción de isquemia coronaria de forma percutánea, obteniendo un modelo mucho más trasladable a la clínica y que ya ha sido validado por otros grupos de trabajo (113) (114).

Los efectos hemodinámicos observados tras inducir isquemia mediante la oclusión de la arteria DA durante 45 minutos fueron concordantes con los descritos por Lie et al (115) en su modelo porcino de isquemia-reperusión, en el que ligaban la arteria DA en un segmento distal a la salida de la segunda rama diagonal durante el mismo período de tiempo (45 minutos). Así, se observó una reducción significativa de la PAS (<90 mmHg), PAM (<70 mmHg) y GC, con el consecuente aumento de la FC; estos hallazgos confirman el impacto significativo de la isquemia coronaria sobre la función cardiaca.

Si bien la mayoría de grupos centran sus esfuerzos en demostrar el fallo de bomba cardiaco en el modelo porcino de ICA, solo algunos trabajos (116) hacen referencia a las presiones de llenado izquierdas alcanzadas y a la fluidoterapia administrada. En nuestro trabajo se administró a los animales un volumen de SSF entre 1000 y 2000 cc hasta que los valores de PCP alcanzados fueron mayores o iguales a 18mmHg. En este sentido, nuestro

modelo permite una aproximación más cercana a la ICA “húmeda y fría”, y se aleja del modelo puro de SC, dotando al modelo porcino de unas características especiales más acordes con nuestra población diana. Igualmente, se administró dobutamina y noradrenalina para mantener la estabilidad de los parámetros hemodinámicos y alcanzar una FC mayor o igual a 90 lpm. La respuesta de los parámetros hemodinámicos a los fármacos inotrópicos fue similar a la obtenida en el modelo porcino de SC descrito por Bakkehaug et al. (107), con recuperación de la PA y el GC. El incremento de FC observado tras el inicio de la perfusión de dobutamina fue de 30lpm respecto a las cifras basales, hallazgos concordantes con el estudio de Bakkehaug et al. (107).

Por último, señalar que el uso rutinario de amiodarona para evitar la aparición de arritmias malignas indeseadas es una estrategia ampliamente aceptada entre los grupos que trabajan con modelos porcinos de isquemia-reperfusión (107) (113). En nuestro caso en particular, la perfusión de amiodarona se inició desde el principio y de forma previa a la randomización, no impidiendo por tanto observar el efecto neto atribuible a la acción de la ivabradina.

Así, podemos afirmar que nuestro modelo porcino de ICA es un modelo previamente validado cuyos hallazgos son concordantes con los de otros modelos experimentales, con la particularidad de que en este modelo adquiere especial importancia el alcance de unas presiones de llenado izquierdas y una FC suficientemente elevadas acordes con el objetivo del estudio.

## **I. Ivabradina como atenuador de la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas en la insuficiencia cardiaca aguda**

- **La reducción de la FC obtenida en el presente estudio tras la administración de ivabradina (0,3 mg/kg, iv) en un modelo porcino es concordante con los resultados de otros grupos** que emplearon dosis similares por la misma vía de administración, **tanto en modelos porcinos como en humanos** (100) (101) (102), **consiguiendo una disminución de la FC de aproximadamente el 20%.**
- **Este efecto se mantiene cuando se administra de forma concomitante a dobutamina**, consiguiendo una atenuación eficaz de la FC en este contexto, **tal y como queda demostrado en nuestro modelo porcino de ICA post IAM y en el modelo porcino de SC descrito por Bakkehaugh et al (107).** Sin embargo, **nuestro estudio es el único trabajo experimental en el que esta eficacia ha sido comparada con placebo.**
- **En humanos, dosis de ivabradina entre 5 y 7,5 mg c/12h vía oral se han mostrado igualmente eficaces para atenuar la taquicardia inducida por catecolaminas** (93) (117) (118) (119).

En el presente modelo porcino de ICA post-IAM controlado con placebo, la ivabradina (0,3 mg/kg, vía iv) permitió atenuar la taquicardia sinusal inducida por la perfusión de catecolaminas (noradrenalina y dobutamina) con una reducción de la FC de hasta 25 lpm (de 113 a 88lpm; reducción del 22%), frente a la discreta y progresiva taquicardización observada en los animales asignados al grupo placebo.

La reducción de la FC a la dosis administrada coincide con los resultados obtenidos en otros estudios con ivabradina en modelos porcinos (100) (102), en los que dosis de 0,25 mg/kg por vía iv lograron una reducción de FC de entre el 19 y el 26%. Estos hallazgos también son concordantes con los efectos de la ivabradina iv objetivados en humanos; en el estudio de Camm et al., dosis de 0,2 mg/kg por vía iv se correlacionaron con una reducción de la FC del 20% (101).

En cuanto a trabajos que evalúen específicamente la eficacia de la ivabradina en el control de la taquicardia inducida por catecolaminas, Bakkehaug et al. (107) desarrollaron un modelo porcino de SC en 10 animales a los que indujeron daño miocárdico mediante la ligadura intermitente del árbol coronario izquierdo durante 20 minutos. Una vez establecido el daño miocárdico, iniciaron una perfusión de dobutamina hasta alcanzar una FC media de 131 lpm. En este estudio la administración de ivabradina (0,5 mg/kg, iv) también resultó eficaz para el control de la taquicardia inducida por catecolaminas, logrando una reducción de la FC de 31 lpm (de 131 a 100 lpm; reducción del 24%). Sin embargo, y a diferencia de en nuestro trabajo, el modelo de Bakkehaug et al. no fue controlado por placebo, sino que cada animal era su propio control. De modo que no se puede descartar un efecto de mejoría espontánea tras inducir isquemia y reperfusión en el infarto, no pudiendo atribuir el cien por cien de los hallazgos a la acción de la ivabradina.

En humanos, Gallet et al. (93) describieron el efecto de la administración de ivabradina en 9 pacientes en SC y tratamiento con dobutamina, donde la ivabradina (5 mg c/12h, vía oral) consiguió una disminución de la FC de 19 lpm (de 98 a 79 lpm; reducción del 19%). De forma más reciente, se han publicado tres ensayos clínicos comparados con

placebo que evalúan la eficacia de la ivabradina para atenuar el efecto taquicardizante de la dobutamina. Cavusoglu et al. (117) aleatorizaron 58 pacientes ingresados por ICA e indicación de tratamiento inotrópico a recibir dobutamina + ivabradina (n=29) vs. dobutamina + placebo (n=29). La dobutamina se administró en perfusión continua a dosis crecientes, provocando un aumento medio de la FC de 20 lpm en el grupo control (82 lpm, basal; 102 lpm, dobutamina a 15 µg/kg/min) frente a un aumento medio de tan solo 1 lpm en el grupo ivabradina, administrada a una dosis de 7,5 mg c/12h vía oral (82 lpm, basal; 83 lpm, dobutamina a 15 µg/kg/min). De 60 pacientes que ingresaron por IAM complicado con SC requiriendo tratamiento inotrópico y el implante de un balón de contrapulsación intraaórtico, Barillá et al. aleatorizaron a 58 de ellos a recibir el tratamiento estándar más ivabradina vs. tratamiento estándar más placebo (118). La dosis inicial de ivabradina administrada fue de 2,5 mg c/12h, pudiendo titularse hasta 7,5 mg c/12h según la respuesta clínica. La reducción de la FC a los 7 días fue de 10lpm en el grupo ivabradina (de 97 a 87 lpm; reducción del 10%) frente a 4 lpm en el grupo placebo (de 95 a 90 lpm), siendo esta diferencia no significativa. Finalmente, el estudio MODIFY incluyó 70 pacientes con fallo multiorgánico (17 de ellos de etiología coronaria) y los randomizó a tratamiento convencional más ivabradina (5mg c/12h) o tratamiento convencional más placebo (119). La mediana de reducción diaria de la FC fue de 7 lpm en el grupo control (de 103 lpm a 96 lpm en 4 días; reducción del 7%) y 16 lpm en el grupo ivabradina (de 105 lpm a 89 lpm en 4 días; reducción del 15%).

## II. Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardiaca aguda sobre los parámetros de perfusión sistémica (Presión Arterial, Gasto Cardíaco y Saturación Venosa Mixta de Oxígeno)

- En nuestro estudio, la **reducción de la FC** con ivabradina **no afectó a la PA**. Estos **hallazgos son concordantes con el resto de estudios** (93) (107) (118) (119) que analizan el papel de la ivabradina en la ICA o SC.
- Nuestro trabajo es **el único estudio controlado con placebo que analiza la variación en el GC al reducir la FC con ivabradina en la ICA**.
- Una **reducción de la FC de 25 lpm en 30 minutos** se asoció en nuestro estudio a **una disminución significativa del GC en comparación con placebo**. Estos **resultados contrastan con el resto de trabajos** publicados, **donde** los valores de **GC permanecieron estables en relación con FC objetivo más conservadoras** (107) y/o **estrategias más lentas** de reducción de FC (93) (119).

En este trabajo la reducción significativa de la FC con ivabradina no modificó la PA, en comparación con placebo. A los 30 minutos de la administración del fármaco, se registró una FC media de 88 lpm y una PAM media de 70mmHg en el grupo ivabradina; en el grupo placebo, la FC media en ese mismo momento era de 123 lpm y la PAM media, de 74 mmHg (diferencias no significativas). La PAM presentó variaciones oscilantes en ambos grupos respecto a los valores basales, con cifras entre 65-75 mmHg

en el grupo ivabradina (basal pre-fármaco: 72 mmHg) y 69-74 mmHg en el grupo placebo (basal pre-fármaco: 71 mmHg). Estos hallazgos coinciden con el comportamiento que tuvo la PAM en el estudio de Bakkehaug et al. (107) al atenuar la taquicardización inducida por catecolaminas, en el que la FC media y la PAM media previas a la administración de ivabradina eran 131 lpm y 75 mmHg, y los valores medios registrados de FC y PAM post administración de ivabradina, 100 lpm y 72 mmHg, respectivamente. En la serie de 9 pacientes de Gallet et al. (93) la adición de ivabradina se asoció a valores mayores de PAM (basal: 70 mmHg; 24 h post-ivabradina: 75mmHg, no significativo). Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela; no solo por el escaso número de pacientes, sino también porque al tratarse de un estudio no randomizado no es posible diferenciar en qué medida influyó la acción de la ivabradina o la recuperación y mejoría clínica del paciente en base al resto de tratamiento estándar proporcionado. Barillá et al. (118) registraron valores mayores de PAS en el grupo ivabradina frente al grupo placebo a los 7 días de iniciar el tratamiento (88 mmHg vs. 83 mmHg,  $p < 0,05$ ). En el ensayo clínico MODIFY (119), en pacientes con fallo multiorgánico, la reducción de la FC con ivabradina no se asoció a variaciones significativas de PAM (79 mmHg en el grupo ivabradina frente 80 mmHg en el grupo placebo a las 24h de iniciar el tratamiento). Finalmente, el trabajo de Cavusoglu et al. (117) no aporta datos sobre el comportamiento de la PA.

Sin embargo, el descenso brusco de FC obtenido con ivabradina sí que se asoció en nuestro estudio a una ligera reducción del GC. Así, a los 30 minutos de administrar el fármaco, el GC cayó de 6,4 a 5,5 l/min en el grupo ivabradina (en relación con una reducción de la FC de 113 a 88 lpm en 30 minutos), mientras que pasó de 5,5 a 6,7 l/min

en el grupo placebo (FC mantenida en torno a 120 lpm en ese periodo de tiempo). Sin embargo, esta discreta reducción del GC no parece que tuviera un impacto real sobre la perfusión tisular sistémica, puesto que los valores de SVO<sub>2</sub> no variaron entre el grupo ivabradina y el grupo placebo: a los 60 minutos de administrar el fármaco, la SVO<sub>2</sub> se había reducido un 2% en el grupo ivabradina y un 1,4% en el grupo placebo, diferencias estadísticamente no significativas. En cualquier caso, nuestros resultados contrastan con el resto de estudios publicados, donde el GC se mantuvo más o menos estable pese a una reducción significativa de la FC con ivabradina. En el modelo porcino de Bakkehaug et al. (107) el GC medio no varió de forma significativa (de 3,7 a 3,6 l/min a los 30 minutos de administración de la ivabradina) pese a una reducción de la FC de 131 a 100 lpm en 30 minutos. Del mismo modo, los valores de GC pre- y post- ivabradina en adición a dobutamina reportados por Gallet et al. (93) en su serie de 9 pacientes también se mantuvieron estables tras conseguir una reducción de la FC de 98 a 79 lpm en 24 horas (GC basal: 4 l/min; GC a las 24h post administración de ivabradina: 3,9 l/min). En pacientes con fallo multiorgánico, tampoco se observó reducción alguna del GC al reducir la FC en el estudio MODIFY (119); de hecho, el IC pasó de 3,1 a 3,3 l/min en 24h en el grupo ivabradina frente a una variación de 3,8 a 3,6 l/min en el grupo placebo. Sin embargo, dos consideraciones respecto a la interpretación de los resultados observados en el estudio MODIFY: en primer lugar, tan solo una cuarta parte de los pacientes presentaban fallo multiorgánico en relación a enfermedad coronaria, por lo que los resultados no tienen por qué ser extrapolables; en segundo lugar, la reducción de FC fue de tan solo 10 lpm en 24h, con una FC de 100 lpm en el grupo placebo y de 95 lpm en el grupo ivabradina a las 24h de la administración del fármaco. Por último, y dejando a un lado el ensayo MODIFY, señalar que los trabajos de Cavusoglu et al. (117) y Barillá et al.

(118) no recogieron datos de GC. Así, nuestro estudio es el primer trabajo controlado por placebo que recoge las variaciones del GC tras la atenuación con ivabradina de la taquicardia inducida por catecolaminas en el fallo cardiaco agudo. Los resultados observados en nuestro modelo porcino de ICA post IAM, en comparación con los obtenidos por el resto de grupos anteriormente mencionados, conducen a las reflexiones que exponremos a continuación. En primer lugar, señalar que, puesto que el GC depende del VL y la FC, es lógico pensar que una reducción amplia y brusca de la FC se acompañe de una reducción significativa del GC. En nuestro trabajo, la FC pasó de 113 lpm a 88 lpm en tan solo 30 minutos. En el estudio MODIFY y en el estudio de Gallet et al. (93), la atenuación de la FC se produjo de forma mucho más paulatina y las variables hemodinámicas fueron evaluadas a las 24 horas de iniciar el tratamiento con ivabradina. En segundo lugar, la FC resultante a los 30 minutos tras la administración de ivabradina fue de 88 lpm; en el estudio de Bakkehaug et al. la FC fue, también a los 30 minutos, de 100 lpm; y en el MODIFY, a las 24 horas, de 95 lpm. Esto nos lleva a las siguientes preguntas: ¿a partir de qué punto de corte el aumento de la FC no aumenta el GC? ¿es este punto de corte el mismo en los pacientes con FEVI conservada y FEVI deprimida? ¿es el mismo en la ICA y en la ICC?. En esta línea, Kindermann et al. (79) demostraron que en pacientes con FEVI < 45% el valor óptimo de FC durante el ejercicio para conseguir un mayor consumo de oxígeno y un menor índice de Tei era el 75% de la FC máxima teórica estimada según la edad. Esto quiere decir que, para un paciente de 65 años con FEVI deprimida, su FC óptima durante el ejercicio sería 116lpm; a partir de este valor, incrementos superiores de FC no irían ligados a un mayor consumo de oxígeno. Pero se trataba de pacientes estables, siendo este punto de corte desconocido en la ICA. De este modo, sería interesante plantear futuros estudios con objetivos de reducción de FC más

conservadores y con cifras objetivo más concretas en base a la evidencia clínica comentada.

### III. Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardiaca aguda sobre la eficiencia ventricular, medida a partir de un parámetro subrogado: el volumen latido

- En el presente trabajo, **la respuesta inicial a la reducción de la FC (25 lpm en 15 minutos) fue un mayor aumento del VL en el grupo ivabradina** respecto al grupo placebo (+12ml vs +6ml,  $p=0,23$ ), **aunque esta diferencia no se mantuvo en el tiempo.**
- **En el resto de trabajos** publicados (93) (107) **la reducción de la FC con ivabradina también se ha asociado a un aumento en el VL**, aunque no existen estudios que mantengan la observación en el tiempo ni estudios aleatorizados para corroborar nuestros hallazgos.

La reducción brusca de la FC tras el bolo de ivabradina se asoció a un aumento en el VL que fue el doble en el grupo ivabradina que en el grupo placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Así, a los 15 minutos de administrar la ivabradina en bolo, la FC pasó de 113 a 88 lpm y el VL aumentó 12 ml; en el grupo placebo, la FC aumentó de 120 a 123 lpm en ese mismo periodo de tiempo con un incremento en el VL de tan solo 6 ml (diferencia estadísticamente no significativa). Sin embargo, esta tendencia a un mayor incremento del VL en el grupo ivabradina frente al grupo placebo no se mantuvo durante los 60 minutos de observación. Nuestros resultados son coherentes con los hallazgos de Bakkehaug et al. (107), donde al administrar ivabradina de forma conjunta a dobutamina la reducción de la FC se asoció con un incremento del VL de 30 a 36 ml ( $p<0,05$ ). Sin embargo, y como venimos señalando reiteradamente, este modelo no

fue controlado con placebo y, además, únicamente registraron los valores de los parámetros hemodinámicos 30 minutos después de administrar la ivabradina. El VL también aumentó de 37 a 45 ml en la serie Gallet et al. a las 24h de iniciar el tratamiento con ivabradina, en relación con una reducción de la FC de 98 a 79 lpm (93). Ni el estudio MODIFY (119), ni los trabajos de Cavusoglu et al. (117) o Barillá et al. (118) reportan los valores del VL. Aunque en un escenario clínico diferente, De Ferrari et al. (120) publicaron en 2008 un interesante estudio sobre el efecto de la reducción de la FC con ivabradina en los parámetros hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada crónica. En su caso, una reducción de FC de 93 a 68 lpm en 4 horas permitió un aumento del VL de 44 a 66ml. Sin embargo, se trata de un estudio de únicamente de 10 pacientes, no aleatorizado, y alejado del contexto del presente análisis (ICA con indicación de inotrópicos).

#### IV. Efectos del control de la frecuencia cardiaca con ivabradina en la insuficiencia cardiaca aguda sobre las presiones de llenado

- En el presente estudio, **la reducción de la FC con ivabradina no afectó a la PCP**.
- **No existen otros estudios que evalúen el efecto** de la reducción de la FC con ivabradina en la ICA **sobre la PCP**.
- El mantenimiento de una **FC elevada en el grupo placebo se asoció a una menor PVC que en el grupo ivabradina**, donde no se modificó la PVC.
- El **comportamiento de la PVC ante la reducción de la FC con ivabradina** en nuestro modelo porcino de ICA es **coherente con el resto de estudios publicados (107), aunque nuestro trabajo es el único que lo compara con placebo**.

En el presente estudio la reducción de la FC con ivabradina no se asoció a una reducción significativa de las presiones de llenado izquierdas respecto al grupo control. Así, el valor de PCP a los 30 minutos de la administración del fármaco era de 20 mmHg en el grupo ivabradina, y de 19 mmHg en el grupo placebo. Ninguno de los estudios publicados sobre el uso de ivabradina en ICA/SC proporciona datos acerca del efecto de la reducción de FC sobre la PCP. En cualquier caso, puesto que la taquicardia acorta el tiempo de llenado diastólico aumentando así la presión telediastólica del VI, hubiera sido lógico pensar que con la atenuación de la FC obtendríamos valores más bajos de PCP en el grupo ivabradina frente al grupo placebo. Sin embargo, este comportamiento no se

reprodujo en nuestro estudio. No existen un gran número de estudios en la literatura acerca de la relación entre FC y PCP, y los pocos datos de los que disponemos son confusos y contradictorios, probablemente debido a la complejidad y número de factores que influyen en los valores de las presiones de llenado izquierdas. Por ejemplo, en el trabajo de Kim et al. (121) el aumento de FC mediante estimulación con marcapasos se asoció a un aumento de la PAI; sin embargo, el aumento de FC mediante perfusión de isoproterenol tenía el efecto contrario, disminuyendo la presión en cavidades izquierdas. Por otro lado, Ståhlberg et al. (122) incluyeron 10 pacientes portadores de dispositivo de resincronización cardíaca y analizaron la respuesta de la PCP al aumento de la FC de dos modos diferentes: mediante la estimulación con el dispositivo a una FC fija conocida, y mediante ejercicio físico. A una FC de estimulación entre 60 y 100 lpm, el aumento de la FC se correlacionaba de forma inversamente proporcional con la PCP; por contra, a partir de una FC de estimulación de 100 lpm, el aumento de la FC se correlacionaba con un aumento de la PCP. Sin embargo, este comportamiento no se mantenía con la taquicardización en respuesta al ejercicio físico: el aumento de la FC inducido por el ejercicio se correlacionaba con un aumento en las presiones de llenado izquierdas. Así, dada la poca evidencia disponible, serían necesarios estudios adicionales que analizaran el efecto del control de la FC con ivabradina sobre la PCP en pacientes en ICA.

Respecto a las presiones de llenado derechas, en nuestro estudio la reducción de la FC con ivabradina se asoció a valores más elevados de PVC frente al grupo placebo. Así, a los 60 minutos de la administración del fármaco, la PVC había descendido de 14 a 10 mmHg en el grupo placebo, mientras que se mantenía en 13 mmHg (pre y post fármaco) en el grupo ivabradina. En pacientes con fallo multiorgánico, la reducción de FC con

ivabradina no modificó los valores de PVC, que se mantuvieron más o menos constantes (valores entre 12 y 16 mmHg) tanto en el grupo ivabradina como en el grupo placebo (119). Sin embargo, los hallazgos de de Bakkehaugh et al. (107) fueron concordantes con nuestro trabajo, donde la atenuación del efecto de la dobutamina con ivabradina tampoco redujo la PVC, que pasó de 8,5 a 8,8 mmHg tras la reducción de la FC. Como posible explicación a este hallazgo, varios estudios (123) (124) han demostrado que en cerdos la función sistólica y diastólica del VD puede verse afectada como resultado de un IAM anteroseptal. En este contexto, un posible VD disfuncionante respondería hemodinámicamente de forma diferente al VI a los cambios de FC, debido a las diferencias morfológicas que existen entre ellos (125). Así, el VD podría tolerar mejor la taquicardia y un menor tiempo de llenado diastólico que el VI.

## V. Efectos de la acción de ivabradina sobre el porcentaje de tejido infartado

- En el presente trabajo, la **ivabradina se asoció a una menor área de tejido infartado.**
- La **ivabradina también se ha asociado en otros modelos porcinos a un menor tamaño del infarto (98)**, por mecanismos diferentes a la reducción de la FC.

En nuestro trabajo, la ivabradina se asoció a una menor área de tejido infartado. Ya Heusch (98) demostró que la ivabradina, administrada en un modelo porcino de isquemia-reperusión, permitía reducir el tamaño del infarto mediante mecanismos distintos al control de la FC, anulando el efecto bradicardizante de la ivabradina mediante la estimulación auricular con marcapasos. Así, nuestro estudio no solo apoya la hipótesis de un posible mecanismo de acción de la ivabradina más allá del control de la FC, sino que aportamos evidencias significativas que sugieren que este fármaco podría ejercer un papel protector sobre el mantenimiento de la matriz extracelular, condición necesaria para mantener una contractilidad adecuada sin afectar otros parámetros hemodinámicos.

## VI. Efectos de la acción de ivabradina sobre las proteínas degradadoras de la matriz extracelular

- La expresión de la proteína de degradación de la matriz extracelular MMP-9 aumenta con el daño por isquemia-reperfusión (126).

- En nuestro estudio, la **ivabradina se asoció a una menor expresión de MMP-9 en el tejido infartado**, lo que sugiere un posible efecto cardioprotector frente al daño por isquemia –reperfusión.

---

- La **expresión de EMMPRIN**, proteína inductora de la expresión de MMP-9, se mostró **reducida en el tejido infartado del grupo ivabradina**.

- Existen estudios en la literatura que asocian un aumento de la FC con una mayor expresión de EMMPRIN y, por tanto, mayor daño en la matriz extracelular (128) (129). Así, la cardioprotección inducida por ivabradina en nuestro trabajo podría estar en relación con el control de la FC.

---

- La menor expresión de EMMPRIN en el tejido infartado **en el grupo ivabradina** se asoció a una **mayor cantidad de microvesículas conteniendo EMMPRIN en el torrente sanguíneo**, lo que permite postular las siguientes hipótesis:

- La ivabradina podría ejercer un efecto cardioprotector gracias a la encapsulación y liberación de EMMPRIN a la circulación sanguínea
- La cuantificación de HG-EMMPRIN en sangre podría ser un nuevo marcador de daño miocárdico en la ICA

En el presente trabajo, ivabradina se asoció a una menor expresión de MMP-9 en el tejido infartado. La expresión de MMP-9 aumenta con el daño por isquemia-reperusión, como demuestran varios trabajos (126). De este modo, se puede postular que la ivabradina tendría cierto efecto cardioprotector al inhibir la expresión de la proteína degradadora de la matriz extracelular MMP-9 frente al daño de isquemia-reperusión.

La expresión de MMP-9 es regulada, a su vez, por la expresión de la proteína EMMPRIN. La forma altamente glicosilada de EMMPRIN (HG-EMMPRIN) favorece la expresión de MMP-9 (127); la forma poco glicosilada de EMMPRIN (LG-EMMPRIN), sin embargo, permanece ligada a la proteína Caveolina-3 en los cardiomiocitos previniendo la expresión de MMP-9 (65). En el presente estudio el complejo EMMPRIN/Caveolina-3 se mostró estable en los animales del grupo ivabradina, impidiendo la expresión de EMMPRIN y activación de MMP-9 en el tejido infartado, evitando de este modo la destrucción de la matriz extracelular por el daño isquemia-reperusión.

Nuestros hallazgos son concordantes con los resultados de otros trabajos publicados, en los que el aumento de FC mediante estimulación beta adrenérgica se asoció a una mayor expresión de EMMPRIN mediada por la estimulación de la proteína de fijación IL-18 (128) (129). Así, la cardioprotección inducida por ivabradina reduciendo la expresión de EMMPRIN podría estar justificada por la reducción de la FC.

La menor expresión de EMMPRIN en el tejido miocárdico se asoció a un mayor número de microvesículas circulantes conteniendo EMMPRIN en el torrente sanguíneo. Trabajos recientes estudian el papel de las micropartículas circulantes derivadas

del endotelio en el Síndrome Coronario Agudo en el envejecimiento celular y trombogenicidad, postulándose como una nueva diana terapéutica para prevenir la disfunción endotelial post IAM (130). En nuestro estudio los niveles de HG-EMMPRIN en sangre contenidos en microvesículas fueron significativamente mayores en el grupo ivabradina respecto al grupo placebo. Así, nuestro trabajo permite proponer la hipótesis de que la ivabradina podría ejercer un efecto protector frente al daño por isquemia-reperfusión induciendo la encapsulación de EMMPRIN en forma de microvesículas que son vertidas en el torrente sanguíneo, disminuyendo de este modo su expresión en el tejido necrótico infartado con la consecuente reducción de la degradación de la matriz extracelular. Igualmente, la cuantificación de HG-EMMPRIN contenida en microvesículas en sangre podría considerarse un nuevo marcador pronóstico de progresión del fallo cardiaco.

## VII. Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

- **Nuestro estudio** ofrece datos hemodinámicos sobre el efecto del control de la frecuencia cardiaca mediante ivabradina que **facilitan el diseño de futuros ensayos clínicos en contexto de shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca aguda.**
- Nuestro trabajo permite postular la **hipótesis** de que la **ivabradina**, más allá de su acción sobre el sistema de conducción eléctrica, ejerce un **papel significativo sobre el mantenimiento de la matriz extracelular.**

El presente trabajo demuestra la eficacia de ivabradina para atenuar la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas en la ICA. Este hallazgo podría tener importantes implicaciones clínicas, al permitir contrarrestar uno de los efectos secundarios producidos por los fármacos inotrópicos: la taquicardia sinusal exagerada. La ICA es una patología con una alta incidencia y una elevada mortalidad y morbilidad, con la consecuente carga económica que ello conlleva. Así, cualquier avance en el tratamiento de la ICA es de gran relevancia clínica.

Nuestro estudio no solo demuestra la eficacia de la ivabradina en este contexto, sino también un aceptable perfil de seguridad, al permitir disminuir la FC y aumentar el VL sin afectar a la PA o las presiones de llenado izquierdas. Si bien la reducción amplia y brusca de la FC se asoció a una ligera disminución del GC en comparación con placebo, ello no impidió una adecuada perfusión tisular, tal y como quedó demostrado al registrarse valores adecuados de SVO<sub>2</sub> muy similares en el grupo ivabradina y grupo control.

Puesto que el objetivo del control de la taquicardia sinusal inducida por catecolaminas en la ICA no es otro que mejorar la supervivencia y pronóstico de esta patología, el presente trabajo permite sentar las bases para un futuro ensayo clínico en humanos que permita confirmar o descartar los beneficios de la atenuación de la FC en este contexto. En base al comportamiento observado, propondríamos la inclusión de pacientes ingresados por ICA/SC que presentaran una FEVI <40%, ritmo sinusal y una FC bajo tratamiento inotrópico mayor o igual al 75% de la FC máxima estimada para su edad. Puesto que la FC a partir de la cual se produce un deterioro de la eficiencia ventricular es desconocido en la ICA, la elección de dicho punto de corte se basa en el trabajo de Kindermann et al. (79) y en los resultados observados tanto en nuestro estudio como en el resto de trabajos sobre el uso de ivabradina en ICA (107) (93) (117) (118) (119), ya que el mayor beneficio parece obtenerse si partimos de FC más altas. El objetivo sería una reducción de al menos un 10% de la FC basal en 24 horas, pero manteniendo siempre una FC igual o superior a 90lpm, ya que una reducción mayor o más brusca podría conllevar una ligera reducción del GC. Igualmente, puesto que el control de FC con ivabradina en la ICA podría asociarse a mayores valores de PVC, excluiríamos a aquellos pacientes con disfunción de VD y se establecería en el resto de pacientes incluidos un protocolo de tratamiento diurético en función de las presiones de llenado derechas.

Por otro lado, los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos tras analizar el miocardio infartado abren la puerta a nuevas vías de investigación: nuestro trabajo permite postular la hipótesis de que ivabradina podría ejercer un efecto protector frente al daño por isquemia-reperfusión induciendo la encapsulación de EMMPRIN en forma de

microvesículas que son vertidas en el torrente sanguíneo y eliminadas por orina, disminuyendo así su expresión en el tejido necrótico infartado con la consecuente reducción de la degradación de la matriz extracelular. Igualmente, la cuantificación de HG-EMMPRIN contenida en microvesículas en sangre o en orina podría considerarse un nuevo marcador pronóstico de progresión del fallo cardiaco.

## VIII. Limitaciones del estudio

El presente trabajo tiene varias limitaciones propias de los modelos experimentales. En primer lugar, se trata de un número muy reducido de animales por limitaciones tanto técnicas como económicas. En segundo lugar, los procedimientos se realizaron bajo anestesia general y amiodarona en perfusión continua para evitar al animal cualquier nivel de sufrimiento y la aparición de arritmias malignas indeseadas, respectivamente. Ambas medidas se asocian a una disminución del cronotropismo e inotropismo cardíaco, pero puesto que se aplicaron desde el inicio del experimento a ambos grupos, podemos asumir que cualquier diferencia encontrada en el estudio se debe únicamente al efecto de la administración de ivabradina.

Por otro lado, el modelo porcino mostró una gran variabilidad e inestabilidad tanto eléctrica como hemodinámica, requiriendo con cierta frecuencia maniobras de resucitación. Todo ello contribuyó a que ciertos animales alcanzaran valores elevados de GC una vez estabilizados, pudiendo falsear las diferencias encontradas entre ambos grupos. Del mismo modo, las particularidades descritas hacen que este escenario difiera del escenario clínico en el que se pretende aplicar la ivabradina para atenuar la taquicardia inducida por catecolaminas, por lo que los resultados podrían no ser totalmente trasladables a la clínica.

Por último, el tiempo de observación fue de tan solo 60 minutos por limitaciones técnicas y económicas. Sin embargo, lo ideal hubiera sido comprobar si la respuesta de las variables hemodinámicas (especialmente GC y presiones de llenado) a la reducción de la FC era o no mantenida en el tiempo.

En relación a la menor expresión de EMMPRIN y HG-EMMPRIN en los animales tratados con ivabradina, si bien pudiera ser un nuevo objetivo molecular del fármaco, en nuestro modelo no se puede descartar un efecto indirecto relacionado a la menor FC en este grupo de estudio.



## 7. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio conducen a las siguientes conclusiones:

1. Ivabradina es un fármaco eficaz para atenuar la taquicardia sinusal inducida por los fármacos catecolaminérgicos en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio.
2. La reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio no afecta a la presión arterial sistémica.
3. La reducción rápida y brusca de la frecuencia cardiaca con ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio se asocia a una leve pero significativa disminución del gasto cardiaco.
4. La reducción rápida y brusca de la frecuencia cardiaca con ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio permite aumentar de forma inicial el volumen latido, aunque de forma no mantenida y no significativa en comparación con placebo.
5. La reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio no afecta a las presiones de llenado izquierdas.

6. La reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio no afecta a la presión arterial pulmonar, pero se asocia a valores más altos de presión venosa central en comparación con placebo.
7. La administración de ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio se asocia a una menor área de tejido infartado, en comparación con placebo.
8. La administración de ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio se asocia a una menor expresión de las proteínas degradadoras de la matriz extracelular MMP-9 y EMMPRIN en el tejido infartado, en comparación con placebo.
9. La administración de ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio se asocia a una mayor cuantificación del complejo Caveolina-3/EMMPRIN en el tejido infartado, en comparación con placebo.
10. La administración de ivabradina en un modelo porcino de insuficiencia cardiaca aguda post infarto agudo de miocardio se asocia a una mayor cuantificación de la proteína EMMPRIN contenida en forma de microvesículas en sangre y en orina, en comparación con placebo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
2. Vrints, Christiaan, Price, Susanna, Vranckx P, Tubaro, Marco, editors. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2015.
3. Sulo G, Iglund J, Vollset SE, Nygård O, Ebbing M, Sulo E, et al. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nationwide Analysis Including 86 771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 7;5(1).
4. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet Lond Engl.* 2015 Feb 28;385(9970):812–24.
5. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation.* 2014 Apr 8;129(14):1493–501.
6. Tabla7947 [Internet]. [cited 2017 Oct 5]. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>
7. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients

with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):442–63.

8. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):464–74.

9. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2725–36.

10. Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Mar;12(3):239–48.

11. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct;12(10):1076–84.

12. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):57–64.

13. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jul;15(7):808–17.

14. Fonarow GC. Strategies to improve the use of evidence-based heart failure therapies: OPTIMIZE-HF. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5 Suppl 1:S45-54.

15. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):619–26.
16. Ana Viana Tejedor IJNG. Cardio Agudos. In: 1ª. Madrid: CTO; 2015. p. 193–220.
17. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003 Jun 24;107(24):2998–3002.
18. Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care Lond Engl.* 2011 Aug 18;15(4):229.
19. William T. McGee, Jan M. Headley, John A. Frazier, editors. Guía rápida de cuidados cardiorespiratorios. In: 2º. Irvine, USA: Edwards Lifesciences, LLC; p. 3–23.
20. Charles J. Davidson, Robert O. Bonow. Cateterismo cardíaco. In: Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editors. *Cardiología El libro de medicina cardiovascular*. 1ª (edición en español). Madrid: Marbán; 2004. p. 442–75.
21. Jeger RV, Assmann SF, Yehudai L, Ramanathan K, Farkouh ME, Hochman JS. Causes of death and re-hospitalization in cardiogenic shock. *Acute Card Care.* 2007;9(1):25–33.
22. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):340–8.
23. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation.* 2009 Jan 6;119(1):147–52.
24. Shah MR, Miller L. Use of pulmonary artery catheters in advanced heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2007 May;22(3):220–4.

25. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1664–70.
26. Barnett CF, Vaduganathan M, Lan G, Butler J, Gheorghiade M. Critical reappraisal of pulmonary artery catheterization and invasive hemodynamic assessment in acute heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Apr;11(4):417–24.
27. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1625–33.
28. Payen D, Gayat E. Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Crit Care Lond Engl*. 2006;10 Suppl 3:S7.
29. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2006 Sep;25(9):1024–42.
30. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jul 20;360(9328):196–202.
31. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007 May 2;297(17):1883–91.
32. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating

- acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2257–66.
33. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2732–9.
34. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779–89.
35. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797–805.
36. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013 Dec 18;310(23):2533–43.
37. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J EMJ*. 2008 Apr;25(4):205–9.
38. Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema-- Why? *Int J Cardiol*. 2016 Jan 1;202:870–3.
39. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 15;52(3):190–9.
40. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JGF, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ,

et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail.* 2007 Sep;9(9):901–9.

41. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF, Clare R, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2462–9.

42. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009 Sep;30(18):2186–92.

43. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2015 Mar;68(3):245–8.

44. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 29;67(12):1444–55.

45. Shah SJ, Blair JEA, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, et al. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial. *Am Heart J.* 2009 Jun;157(6):1035–41.

46. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jun;19(6):800–9.

47. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 18;376(20):1956–64.
48. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Aug 1;106(3):360–8.
49. Lu L, Gunja-Smith Z, Woessner JF, Ursell PC, Nissen T, Galardy RE, et al. Matrix metalloproteinases and collagen ultrastructure in moderate myocardial ischemia and reperfusion in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Aug;279(2):H601-609.
50. Liu P, Sun M, Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22 Suppl B:25B–30B.
51. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2007 Jul;23(9):727–33.
52. Carlos Antonio Tarín Cerezo. Procesos de remodelación mediados por el factor vasoactivo óxido nítrico y su relevancia en patología cardiovascular a través de la activación de enzimas proteolíticas. Facultad de Medicina. Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá de Henares.; 2010.
53. Chow AK, Cena J, Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *Br J Pharmacol*. 2007 Sep;152(2):189–205.
54. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(1):55–62.
55. Heymans S, Luttun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture

but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1135–42.

56. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2001 Feb;141(2):211–7.

57. Webb CS, Bonnema DD, Ahmed SH, Leonardi AH, McClure CD, Clark LL, et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):1020–7.

58. Samnegård A, Silveira A, Tornvall P, Hamsten A, Ericsson C-G, Eriksson P. Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction. *J Intern Med.* 2006 May;259(5):530–6.

59. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1833–9.

60. Kobayashi H, Yasuda S, Bao N, Iwasa M, Kawamura I, Yamada Y, et al. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Dec;54(6):510–9.

61. von Ungern-Sternberg SNI, Zerneck A, Seizer P. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer EMMPRIN (CD147) in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 8;19(2).

62. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A

matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1944–9.

63. Major TC, Liang L, Lu X, Rosebury W, Bocan TMA. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) is induced upon monocyte differentiation and is expressed in human atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Jul 1;22(7):1200–7.

64. Cuadrado I, Piedras MJGM, Herruzo I, Turpin MDC, Castejón B, Reventun P, et al. EMMPRIN-Targeted Magnetic Nanoparticles for In Vivo Visualization and Regression of Acute Myocardial Infarction. *Theranostics*. 2016;6(4):545–57.

65. Cuadrado I, Castejon B, Martin AM, Saura M, Reventun-Torralba P, Zamorano JL, et al. Nitric Oxide Induces Cardiac Protection by Preventing Extracellular Matrix Degradation through the Complex Caveolin-3/EMMPRIN in Cardiac Myocytes. *PloS One*. 2016;11(9):e0162912.

66. Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Dec;29(6):1415–25.

67. Tang X, Liu P, Li R, Jing Q, Lv J, Liu L, et al. Milrinone for the Treatment of Acute Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Sep;117(3):186–94.

68. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Bourge RC, Colucci W, Massie B, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J*. 2000 Jan;139(1 Pt 1):15–22.

69. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in

patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999 Jul;138(1 Pt 1):78–86.

70. Wang X-C, Zhu D-M, Shan Y-X. Dobutamine Therapy is Associated with Worse Clinical Outcomes Compared with Nesiritide Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2015 Dec;15(6):429–37.

71. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010 Feb 4;138(3):281–9.

72. Hastillo A, Taylor DO, Hess ML. Specific positive inotropic agents. In: Messerli FH, editor. *Cardiovascular drug therapy.* 2nd ed. Philadelphia: W.G. Saunders Company; 1996. p. 1151–61.

73. Tisdale JE, Patel R, Webb CR, Borzak S, Zarowitz BJ. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995 Oct;38(2):167–80.

74. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation.* 2004 May;61(2):199–207.

75. Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, Leclercq F, Davy J-M, 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.

76. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):515–

29.

77. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):359–67.

78. Akodad M, Lim P, Roubille F. Does ivabradine balance dobutamine effects in cardiogenic shock? A promising new strategy. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2016;218(2):73–7.

79. Kindermann M, Schwaab B, Finkler N, Schaller S, Böhm M, Fröhlig G. Defining the optimum upper heart rate limit during exercise: a study in pacemaker patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2002 Aug;23(16):1301–8.

80. Vaquero M, Gómez R, Núñez L, Caballero R, Delpón E, Barana A, et al. Ivabradina, un bloqueador selectivo de la corriente If. Aspectos farmacológicos y tolerabilidad. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:32–45.

81. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949–3003.

82. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I, BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAIUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J.* 2006 Nov;152(5):860–6.

83. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled

- study. *Lancet Lond Engl*. 2010 Sep 11;376(9744):875–85.
84. Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. *J Card Fail*. 2009 Dec;15(10):856–63.
85. Dominguez-Rodriguez A, Consuegra-Sanchez L, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Grande A, Bosa-Ojeda F, et al. Anti-inflammatory effects of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 28;158(1):160–2.
86. Steg PG, Lopez-de-Sà E, Schiele F, Hamon M, Meinertz T, Goicolea J, et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Sep;2(3):270–9.
87. Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, Greener ID, Yamamoto M, Boyett MR, et al. Site of origin and molecular substrate of atrioventricular junctional rhythm in the rabbit heart. *Circ Res*. 2003 Nov 28;93(11):1102–10.
88. Fontenla A, Villagraz L, de Juan J, Lozano Á, Giacomani S, López-Gil M. Ivabradine as an Alternative to AV Node Ablation in a Patient With Permanent Atrial Fibrillation. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2017 Nov;70(11):1019–20.
89. Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunaparn S, Phrommintikul A. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:252–5.
90. Caminiti G, Fossati C, Rosano G, Volterrani M. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: Effects on heart rate and exercise tolerance.

Int J Cardiol. 2016 01;202:73–4.

91. Takahama H, Yokoyama H, Kada A, Sekiguchi K, Fujino M, Funada A, et al. Extent of heart rate reduction during hospitalization using beta-blockers, not the achieved heart rate itself at discharge, predicts the clinical outcome in patients with acute heart failure syndromes. *J Cardiol*. 2013 Jan;61(1):58–64.

92. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, Rodríguez S, Pardo L, Durán E, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:7–11.

93. 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 Sep 20;176(2):450–5.

94. Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Metra M. Ivabradine during cardiogenic shock: a clinical case and review of the literature. *Heart Lung J Crit Care*. 2015 Feb;44(1):57–8.

95. 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*. 2016;134(3):372–4.

96. Sargento L, Satendra M, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2014 Jun;14(3):229–35.

97. Lelovas PP, Kostomitsopoulos NG, Xanthos TT. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci JAALAS*. 2014 Sep;53(5):432–8.

98. Heusch G, Skyschally A, Gres P, van Caster P, Schilawa D, Schulz R. Improvement of regional myocardial blood flow and function and reduction of infarct size with ivabradine: protection beyond heart rate reduction. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2265–75.
99. Verrier RL, Silva AFG, Bonatti R, Batatinha JAP, Nearing BD, Liu G, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Mar;26(3):329–35.
100. Verrier RL, Bonatti R, Silva AFG, Batatinha JAP, Nearing BD, Liu G, et al. If inhibition in the atrioventricular node by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2288–96.
101. Camm AJ, Lau C-P. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs RD.* 2003;4(2):83–9.
102. Vaillant F, Dehina L, Dizerens N, Bui-Xuan B, Tabib A, Lauzier B, et al. Ivabradine but not propranolol delays the time to onset of ischaemia-induced ventricular fibrillation by preserving myocardial metabolic energy status. *Resuscitation.* 2013 Mar;84(3):384–90.
103. Menck K, Klemm F, Gross JC, Pukrop T, Wenzel D, Binder C. Induction and transport of Wnt 5a during macrophage-induced malignant invasion is mediated by two types of extracellular vesicles. *Oncotarget.* 2013 Nov;4(11):2057–66.
104. Alique M, Ruíz-Torres MP, Bodega G, Noci MV, Troyano N, Bohórquez L, et al. Microvesicles from the plasma of elderly subjects and from senescent endothelial cells promote vascular calcification. *Aging.* 2017 Mar 8;9(3):778–89.
105. Schmidt R, Bültmann A, Ungerer M, Joghetaei N, Bülbül O, Thieme S, et al.

Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):834–41.

106. Trivella MG, Piersigilli A, Bernini F, Pelosi G, Burchielli S, Puzzuoli S, et al. Percutaneous cardiac support during myocardial infarction drastically reduces mortality: perspectives from a swine model. *Int J Artif Organs*. 2017 Jul 5;40(7):338–44.

107. Bakkehaug JP, Naesheim T, Torgersen Engstad E, Kildal AB, Myrmel T, How O-J. Reversing dobutamine-induced tachycardia using ivabradine increases stroke volume with neutral effect on cardiac energetics in left ventricular post-ischaemia dysfunction. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2016 Oct;218(2):78–88.

108. Nordhaug D, Steensrud T, Aghajani E, Korvald C, Myrmel T. Nitric oxide synthase inhibition impairs myocardial efficiency and ventriculo-arterial matching in acute ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004 Oct;6(6):705–13.

109. Zhu G, Sun L, Li X, Wang N, Wu H, Yuan C, et al. Myocardial protection of early extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support for acute myocardial infarction with cardiogenic shock in pigs. *Heart Vessels*. 2015 Sep;30(5):669–74.

110. Kolseth SM, Wahba A, Kirkeby-Garstad I, Aro S, Nordgaard H, Høydal M, et al. A dose-response study of levosimendan in a porcine model of acute ischaemic heart failure. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Jun;41(6):1377–83.

111. Malliaras K, Charitos E, Diakos N, Pozios I, Papalois A, Terrovitis J, et al. Effects of intra-aortic balloon pump counterpulsation on left ventricular mechanoenergetics in a porcine model of acute ischemic heart failure. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014 Dec;7(9):810–20.

112. Schmitto JD, Mokashi SA, Lee LS, Popov AF, Coskun KO, Sossalla S, et al. Large

- animal models of chronic heart failure (CHF). *J Surg Res.* 2011 Mar;166(1):131–7.
113. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, Del Trigo M, Galán-Arriola C, Fuster V, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Nov 4;17:92.
114. Møller-Helgestad OK, Poulsen CB, Christiansen EH, Lassen JF, Ravn HB. Support with intra-aortic balloon pump vs. Impella2.5® and blood flow to the heart, brain and kidneys - an experimental porcine model of ischaemic heart failure. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:153–8.
115. Lie RH, Hasenkam JM, Nielsen TT, Poulsen R, Sloth E. Post-conditioning reduces infarct size in an open-chest porcine acute ischemia-reperfusion model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Oct;52(9):1188–93.
116. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M, et al. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Transl Med.* 2015 Aug 15;13:266.
117. Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B, Ulus T. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2015 Sep;16(9):603–9.
118. 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;36(10):849–56.
119. Nuding S, Schröder J, Presek P, Wienke A, Müller-Werdan U, Ebelt H, et al. Reducing Elevated Heart Rates in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome

- with the If (Funny Channel Current) Inhibitor Ivabradine. *Shock* Augusta Ga. 2017 Sep 19; 120.
120. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 Jun;10(6):550–5.
121. Kim T-H, Lee JS, Park J, Park J-K, Uhm J-S, Joung B, et al. Blunted rate-dependent left atrial pressure response during isoproterenol infusion in atrial fibrillation patients with impaired left ventricular diastolic function: a comparison to pacing. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2015 Oct;17 Suppl 2:ii89-96.
122. Ståhlberg M, Kessels R, Linde C, Braunschweig F. Acute haemodynamic effects of increase in paced heart rate in heart failure patients recorded with an implantable haemodynamic monitor. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011 Feb;13(2):237–43.
123. Lancaster LD, Kern KB, Morrison DA, Olajos M, Goldman S. Changes in right ventricular relaxation during acute anterior myocardial infarction in pigs. *Cardiovasc Res*. 1989 Jan;23(1):46–52.
124. Bodi V, Sanchis J, Mainar L, Chorro FJ, Nunez J, Monmeneu JV, et al. Right ventricular involvement in anterior myocardial infarction: a translational approach. *Cardiovasc Res*. 2010 Sep 1;87(4):601–8.
125. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jan;63(1):81–95.
126. Nishiguchi T, Tanaka A, Taruya A, Emori H, Ozaki Y, Orii M, et al. Local Matrix Metalloproteinase 9 Level Determines Early Clinical Presentation of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Dec;36(12):2460–7.

127. Tarin C, Carril M, Martin-Ventura JL, Markuerkiaga I, Padro D, Llamas-Granda P, et al. Targeted gold-coated iron oxide nanoparticles for CD163 detection in atherosclerosis by MRI. *Sci Rep*. 2015 Nov 30;5:17135.
128. Reddy VS, Prabhu SD, Mummidi S, Valente AJ, Venkatesan B, Shanmugam P, et al. Interleukin-18 induces EMMPRIN expression in primary cardiomyocytes via JNK/Sp1 signaling and MMP-9 in part via EMMPRIN and through AP-1 and NF-kappaB activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Oct;299(4):H1242-1254.
129. Murray DR, Mummidi S, Valente AJ, Yoshida T, Somanna NK, Delafontaine P, et al.  $\beta$ 2 adrenergic activation induces the expression of IL-18 binding protein, a potent inhibitor of isoproterenol induced cardiomyocyte hypertrophy in vitro and myocardial hypertrophy in vivo. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 Jan;52(1):206–18.
130. Abbas M, Jesel L, Auger C, Amoura L, Messas N, Manin G, et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways. *Circulation*. 2017 Jan 17;135(3):280–96.

## 9. ANEXOS

### I. Artículos científicos publicados en el contexto del proyecto de investigación

#### Artículo 1

CARDIOLOGY

#### Short Communication

Cardiology 2016;134:372–374  
DOI: 10.1159/000444845

Received: January 26, 2016  
Accepted after revision: February 18, 2016  
Published online: April 22, 2016

## Clinical Experience with Ivabradine in Acute Heart Failure

Marina Pascual Izco Gonzalo Luis Alonso Salinas Marcelo Sanmartín Fernández  
Hugo Del Castillo Carnevalli Manuel Jiménez Mena Asunción Camino López  
José Luis Zamorano Gómez

Cardiology Department, University of Alcalá de Henares, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

#### Key Words

Ivabradine · Acute heart failure · Bradycardia · Tachycardia

#### Abstract

**Objective:** Ivabradine has been shown to improve symptoms and to reduce rehospitalization and mortality in patients with severe chronic heart failure (HF). Its indication in acute HF is not clear. Acute HF patients could also benefit from HR reduction, as myocardial consumption and oxidative stress are related to tachycardia. Moreover, beta-blockers are contraindicated in cardiogenic shock and should not be initiated with congestive signs. Accordingly, we evaluated the role of ivabradine in acute HF patients. **Methods:** This was a retrospective analysis of 29 consecutive patients treated for acute HF in the Cardiac ICU, and for whom ivabradine was initiated during hospitalization between January 2011 and January 2014. All patients were in sinus rhythm and had a heart rate (HR) >70 bpm. Catecholamine use was necessary in 16 patients (57.1%) during the hospitalization, in 14 (87.5%) of these before ivabradine treatment. **Results:** Systolic blood pressure showed no variation during the first 24 h of ivabradine administration or at discharge. HR showed an absolute reduction of 10 bpm at 6 h ( $p < 0.001$ ), 11 bpm at 24 h ( $p = 0.004$ ) and 19 bpm ( $p < 0.001$ ) at discharge. No

episodes of significant bradycardia or hypotension were recorded after starting the drug. **Conclusions:** HR reduction with ivabradine in acute HF is well tolerated. It represents an attractive option, especially when there is excessive catecholamine-related tachycardia; this should be appropriately evaluated in randomized trials.

© 2016 S. Karger AG, Basel

#### Introduction

Ivabradine has been shown to improve symptoms and reduce readmissions and mortality rates in patients with chronic heart failure (HF) and  $\leq 35\%$  left ventricular ejection fraction (LVEF) [1]; however, its use in acute HF is not clear.

Preliminary data suggest a potential advantage of heart rate (HR) reduction in relation to the lower oxygen consumption and the lower oxidative stress [2]. Thus, due to acute HF, catecholamine impregnation may propitiate an excessive tachycardization that can result in an impaired ventricular efficiency [2]. Moreover, beta-blockers should not be initiated until patient stabilization in any patients who present with congestive signs and symptoms [3], so ivabradine may be useful in these situations. Ivabradine

KARGER

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/crd

© 2016 S. Karger AG, Basel  
0008-6312/16/1343-0372\$39.50/0

Marina Pascual Izco  
Cardiology Department, Hospital Ramón y Cajal  
Ctra. de Colmenar Viejo Km. 9,100  
ES-28034 Madrid (Spain)  
E-Mail Marinapasz@hotmail.com

**Table 1.** Baseline characterization

	Total sample (n = 29)
Mean age, years (SD)	67 (14.81)
Women	8 (27.6)
Hypertension	17 (60.7)
Diabetes mellitus	7 (25)
ACS at admission	23 (82.1)
LVEF <35%	12 (42.9)
Mean creatinine at admission, mg/dl (SD)	1.19 (0.54)
Mean in-hospital stay, days (SD)	9 (8.2)

Values are expressed as n (%), unless otherwise stated.

**Table 2.** Changes in HR and BP after ivabradine initiation

	Initially	After 6 h	p	After 24 h	p	At discharge	p
HR, bpm	92.9 (17.4)	83.1 (14.7)	<0.001	81.5 (17.8)	0.004	74.3 (11.7)	<0.001
SBP, mm Hg	113.2 (19.0)			109.4 (14.8)	0.162	110.6 (17.4)	0.579
DBP, mm Hg	66.8 (6.4)			63.7 (6.4)	0.188	62.4 (10.5)	0.086

Values are expressed as mean (SD).

is a safe and well-tolerated drug in acute HF [4–6], so it seems to be an attractive option to avoid excessive tachycardization.

The aim of this study was to analyze the safety and effectiveness of ivabradine in acute HF, based on a tertiary referral hospital experience.

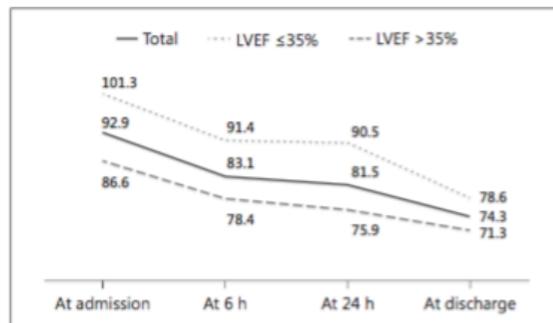
### Material and Methods

This retrospective study included 29 consecutive patients admitted to the Cardiac ICU between January 2011 and January 2014 with a diagnosis of acute HF, and who were treated with ivabradine during their hospitalization.

The only exclusion criterion was a different rhythm to sinus rhythm at admission. Baseline data, clinical details and laboratory results were obtained from their medical history. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were recorded at baseline, 24 h after the initiation of ivabradine and at discharge. HR was recorded at baseline and 6 and 24 h after the initiation of ivabradine. HR was also recorded at discharge.

#### End Points

The end points analyzed were: the incidence of in-hospital extreme bradycardia, defined as HR  $\leq$ 50 bpm, the incidence of in-hospital hypotension, defined as SBP  $\leq$ 90 mm Hg, and death during hospitalization.

**Fig. 1.** Variation in HR after ivabradine initiation.

#### Statistical Analysis

Categorical variables were described as frequencies and percentages. Continuous variables were described by mean and standard deviation (SD). Statistical differences were assessed using Student's t test for paired cases. A two-sided  $p < 0.05$  was considered significant.

All the statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences v22.0 software (SPSS, Chicago, Ill, USA).

### Results

Baseline characteristics of the sample are shown in table 1. A total of 20 (71.4%) patients presented acute HF within an acute coronary syndrome (ACS). Catecholamine use was necessary for 16 patients (57.1%) during the hospitalization, in 14 (87.5%) of them before ivabradine treatment.

SBP showed no variation during the first 24 h of ivabradine treatment or at discharge. HR showed an absolute reduction of 10 bpm at 6 h ( $p < 0.001$ ), 11 bpm at 24 h ( $p = 0.004$ ) and 19 bpm ( $p < 0.001$ ) at discharge (table 2). No episodes of significant bradycardia or hypotension were recorded after starting the drug.

Patients with LVEF  $\leq 35\%$  (12, 42.9%) showed higher HR at admission ( $101.3 \pm 16.5$  vs.  $86.6 \pm 15.7$ ,  $p = 0.023$ ) and at 6 h ( $91.4 \pm 17.3$  vs.  $78.4 \pm 11$ ,  $p = 0.030$ ), but there were no differences at 24 h ( $90.5 \pm 21.4$  vs.  $75.9 \pm 12.8$ ,  $p = 0.074$ ) or at discharge ( $78.6 \pm 16.2$  vs.  $71.3 \pm 6.4$ ,  $p = 0.109$ ; fig. 1). SBP in patients with LVEF  $\leq 35\%$  showed no differences at admission, at 24 h or at discharge.

There were 2 (6.9%) deaths during hospitalization due to refractory HF which did not seem to be related to the drug use.

## Discussion

Our experience with ivabradine began with the intention of achieving an isolated attenuation of the chronotropic response in severe acute HF during an ACS. Our results show a safety profile and a good clinical response, consistent with several recent studies.

Bonadei et al. [4] recently reported a case of ACS-related cardiogenic shock in which ivabradine was used for HR control after catecholamine induced tachycardization. Sargento et al. [5] shared their experience in 10 consecutive patients with acute HF and severely depressed LVEF who were administered ivabradine for HR control, also proving it to be effective and safe. The largest experience reported in the literature focuses on controlling catecholamine-induced tachycardia. The studies of Rou-

bille et al. [2], published in 2013, and Cavusoglu et al. [6], in 2014, both concluded that ivabradine treatment reduces the deleterious effects of excessive tachycardization, seen as a side effect of dobutamine infusion, within acute HF.

In conclusion, the use of ivabradine in acute HF has been shown to be safe. It may also be effective in reducing HR; however, larger and randomized clinical trials are needed to confirm these findings and to evaluate its prognostic role.

## Limitations

This is an observational, retrospective study with a small number of patients and our findings should be considered preliminary. Larger studies are needed to ascertain the safety and efficacy of ivabradine in patients with acute severe HF. It would be interesting to extend these observations in a larger sample with a longer follow-up.

## Statement of Ethics

Ethical approval was obtained from the Ramon y Cajal University Hospital Ethical Committee, on February 26th, 2015.

## Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

- 1 Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
- 2 Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, Leclercq F, Davy JM, Rhéaume E, Tardif JC: Is ivabradine suitable to control undesirable tachycardia induced by dobutamine in cardiogenic shock treatment? *Med Hypotheses* 2013;81:202–206.
- 3 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee Practice Guidelines: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
- 4 Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Metra M: Ivabradine during cardiogenic shock: a clinical case and review of the literature. *Heart Lung* 2015;44:57–58.
- 5 Sargento L, Satendra M, Longo S, Lousada N, dos Reis RP: Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:229–235.
- 6 Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B, Ulus T: Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiovasc Med* 2015;16:603–609.

## Scientific letters

**Effects of Ivabradine on Heart Rate and Hemodynamic Parameters in a Swine Model of Cardiogenic Shock****Efectos de la ivabradina en la frecuencia cardiaca y los parámetros hemodinámicos en un modelo porcino de shock cardiogénico****To the Editor,**

Cardiogenic shock (CS) after myocardial infarction is associated with elevated mortality.<sup>1</sup> There are few specific treatment options. Catecholamine administration may worsen tachycardia because decreased tissue perfusion may lead to reduced ventricular efficiency and increased oxygen consumption.<sup>2</sup> Preliminary data indicate that ivabradine may offer a benefit in situations of severe tachycardia and shock, probably as a result of lower oxygen consumption and oxidative stress,<sup>2</sup> although the hemodynamic effects of the drug in this context are unknown. For this reason, prior to administration of the drug in a clinical setting, we deemed it appropriate to study whether ivabradine administration may induce hemodynamic changes in a porcine model of CS after myocardial infarction.

Ten female large white pigs (mean weight, 32.8 [2.2] kg) were included. The animals were anesthetized with propofol and fentanyl and the anterior descending artery was occluded for 45 minutes by inflation of an angioplasty balloon. To simulate CS after infarction, noradrenalin, dobutamine, and saline solution were administered until a postreperfusion heart rate (HR) of  $\geq 90$  bpm and a pulmonary wedge pressure  $> 18$  mmHg were achieved. Amiodarone was also administered at the same dose in both study groups to prevent ventricular fibrillation, which is a frequent occurrence in porcine models of acute ischemia. Hemodynamic parameters (blood pressure, HR, cardiac output, pulmonary artery pressure, pulmonary wedge pressure, and central venous pressure) were monitored with Swan-Ganz catheters inserted into the aorta via the carotid and jugular approach. After balloon deflation, each animal was stabilized for 15 minutes prior to subsequent open-label randomization to the control group ( $n = 5$ ) or ivabradine group ( $n = 5$ ). Ivabradine was administered intravenously as a slow intravenous bolus at a dose of 0.3 mg/kg and was diluted in distilled water at a concentration  $\geq 12$  mg/mL.<sup>3</sup> The placebo group received the equivalent volume of saline solution. The aforementioned hemodynamic parameters were then measured at 15-minute intervals after infusion of drug/placebo. The study variables are

expressed as mean  $\pm$  SD. The means were compared with the Student *t* test for independent data with a normal distribution and with the Fisher-Pitman test for independent variables with a nonparametric distribution.

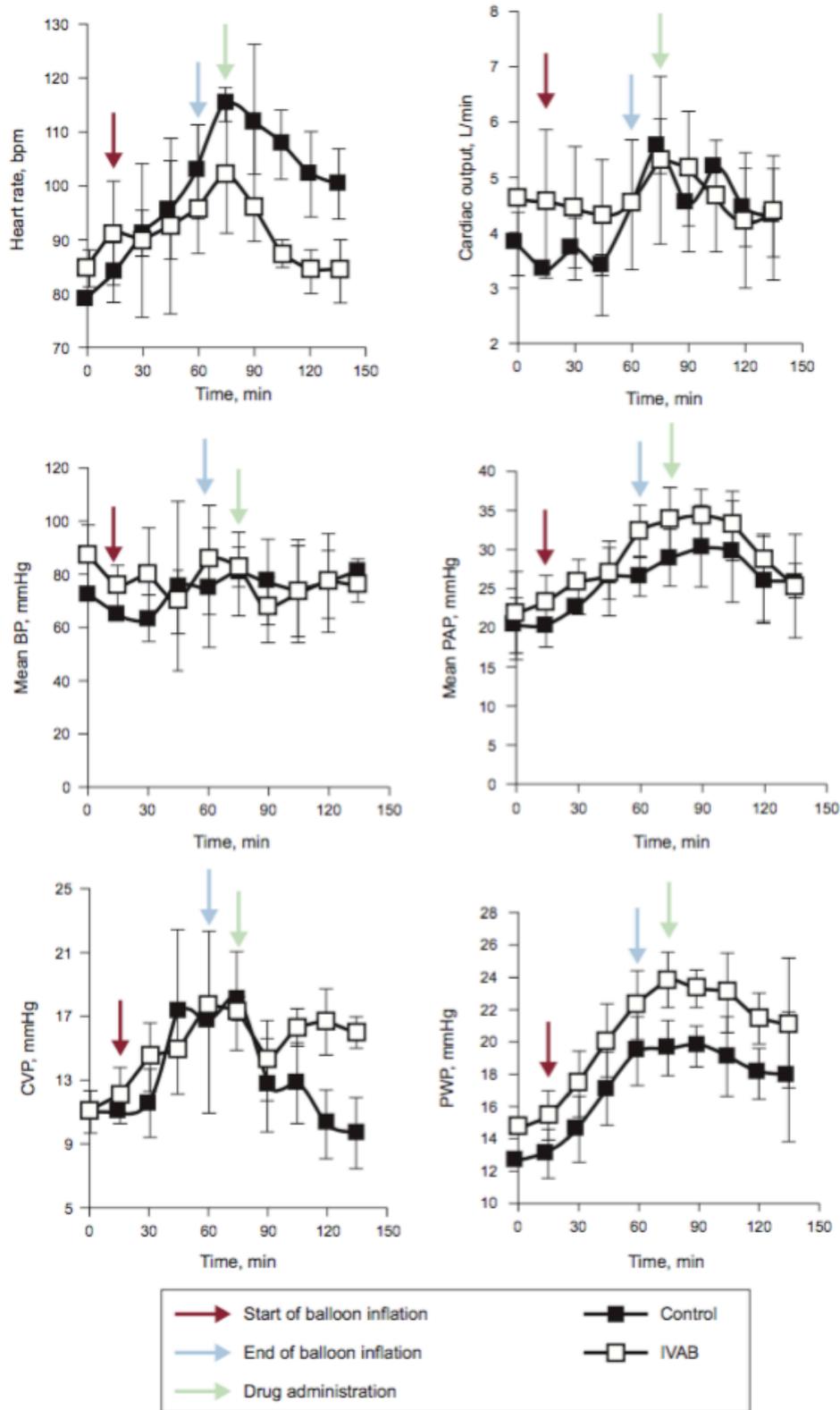
Ivabradine administration was associated with a significant decrease in HR (Figure 1; median [confidence interval] absolute reduction in HR at 15 minutes, 21 [21 to 25] vs  $-1$  [ $-5$  to 0] bpm;  $P = .04$ ), with no change in blood pressure, pulmonary artery pressure, or cardiac output. Tidal volume significantly increased in the ivabradine group (Figure 2; tidal volume at 15 minutes, 63.7 [5.7] vs 43.7 [7.5] mL;  $P < .01$ ). However, the decrease in HR was not accompanied by a reduction in pulmonary wedge pressure, and an increase in central venous pressure was observed compared with the control group (Figure 1). The numerical differences recorded in the 2 groups before administration of the study drug were not significant for any variables.

Although findings indicative of the efficacy and safety of ivabradine in acute heart failure after infarction have been reported,<sup>4,5</sup> the hemodynamic impact of reducing HR in CS is not known. Our results are in agreement with those of Bakkehaug et al.<sup>6</sup> in a porcine model of CS. The model used by those authors, however, was more invasive than ours—medial sternotomy was performed—and is thus less readily applicable in clinical practice. An additional consideration, at least as important as the type of model, is that the animals in that study were not randomized; rather, the animals were their own control. An effect of spontaneous improvement occurring after induction of ischemia and reperfusion of the infarction cannot therefore be ruled out.

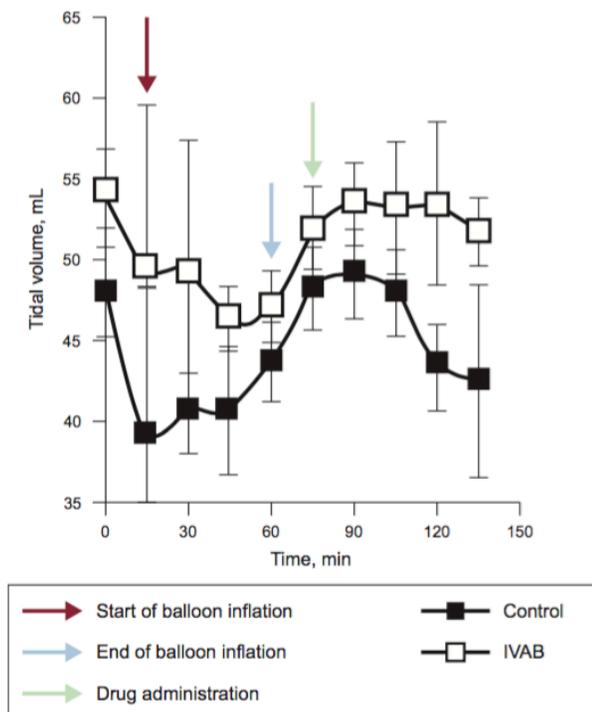
In conclusion, ivabradine administered in a porcine model of CS induced by ischemia/reperfusion can reduce HR without significantly compromising cardiac output and can therefore increase tidal volume. However, this reduction in HR does not appear to reduce filling pressures. Before randomized clinical studies are conducted, we believe broader knowledge is required, in particular with a view to establishing whether this pharmacological strategy is of any value in reducing oxidative stress and myocardial damage in CS after myocardial infarction.

**FUNDING**

This study received a grant from the Spanish Society of Cardiology project for Basic Research in Cardiology in 2015.



**Figure 1.** Change in hemodynamic parameters in ivabradine and control groups. Black arrows represent the start of coronary occlusion; blue arrows the end of occlusion; and red arrows the start of drug or placebo infusion. BP, blood pressure; bpm, beats per minute; CVP, central venous pressure; IVAB, ivabradine; PAP pulmonary artery pressure; PWP, pulmonary wedge pressure.



**Figure 2.** Change in tidal volume in ivabradine and control groups. IVAB, ivabradine.

### CONFLICTS OF INTEREST

Servier provided ivabradine in powder for intravenous administration free of charge.

Marina Pascual Izco,<sup>a</sup> Borja Castejón,<sup>b</sup> María José Piedras,<sup>b</sup> José Luis Zamorano,<sup>a</sup> Marcelo Sanmartín,<sup>a,\*</sup> and Carlos Zaragoza<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, Spain

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS)-Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

\*Corresponding author:

E-mail address: msanfer@me.com (M. Sanmartín).

Available online 28 March 2017

### REFERENCES

- Núñez-Gil IJ, Martín-Reyes R, Bardají A, et al. Ischemic heart disease and acute cardiac care 2015: a selection of topical issues. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:408–414.
- Roubille F, Lattuca B, Busseuil D, et al. Is ivabradine suitable to control undesirable tachycardia induced by dobutamine in cardiogenic shock treatment? *Med Hypotheses.* 2013;81:202–206.
- Verrier RL, Silva AFG, Bonatti R, et al. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:329–335.
- Pascual Izco M, Alonso Salinas G, Sanmartín Fernández M, et al. Clinical experience with ivabradine in acute heart failure. *Cardiology.* 2016;134:372–374.
- Barillà F, Pannarale G, Torremeo C, et al. Ivabradine in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a preliminary randomized prospective study. *Clin Drug Investig.* 2016;36:849–856.
- Bakkehaug JP, Naesheim T, Torgersen Engstad E, et al. Reversing dobutamine-induced tachycardia using ivabradine increases stroke volume with neutral effect on cardiac energetics in left ventricular post-ischaemia dysfunction. *Acta Physiol.* 2016;218:78–88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.03.009>

1885-5857/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## II. Comunicaciones en congresos asociadas al proyecto de investigación

### Comunicación 1



#### Safety and Efficacy of Ivabradine in Severe Acute Heart Failure

H. del Castillo<sup>1</sup>, M. Sanmartín<sup>1</sup>, M. Pascual<sup>1</sup>, M. Jiménez-Mena<sup>1</sup>, A. Camino<sup>1</sup>, M. Valverde<sup>1</sup>, P. Pastor<sup>1</sup>, L. Morán<sup>1</sup>, C. Moreno<sup>1</sup>, J.L. Zamorano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Cardiology Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**Background:** Ivabradine has shown to improve symptoms, rehospitalization and mortality in symptomatic patients with LVEF<35%. Acute heart failure patients could also benefit from heart rate reduction, as myocardial consumption and oxidative stress are directly related to tachycardia. Betablockers are contraindicated in cardiogenic shock and should not be initiated with predominant acute congestive signs or symptoms. Accordingly, we evaluated the role of ivabradine in acute HF patients with severely depressed LVEF.

**Methods:** Retrospective analysis of 24 consecutive patients treated for acute HF in ICU and LVEF < 35% in whom ivabradine was initiated during hospital stay between January/2011 and January/2014. All patients were in stable sinus rhythm and HF $\geq$ 70bpm. A total of 17 patients were ACS in Killip class III or IV, and 9 required IV inotropic treatment. The effects of ivabradine on HR and systolic BP are expressed in the table. There were no cases of severe bradycardia (HR<50bpm) or hypotension (BP<85 mmHg).

**Results:** Baseline mean HR was 96,3 bumps per minute (bpm), 6 hours after initiation of ivabradine mean HR was 88 bpm and 83,8 bpm 24h after first ivabradine intake.

Blood pressure values and heart rate reduction percentage are shown in table 1.

**Conclusions:** Treatment of ivabradine for HR reduction in acute systolic HF is well tolerated. It represents an attractive option for patients with tachycardia, especially catecholamine-related and should be appropriately evaluated in randomized trials.

	Baseline	6 hours	P	24 hours	P
HR (% reduction)		8,58	0,00024431	13%	0,007454139
Systolic BP	117,9	108,5		110,7	
Diastolic BP	70	64,2		662,6	

## Comunicación 2

# ACUTE CARDIOVASCULAR CARE2014

18-20 OCTOBER 2014  
GENEVA, SWITZERLAND



WWW.ESCARDIO.ORG/ACUTE2014

Abstract: P82

### Ivabradine in severe acute Heart Failure: A new indication?

#### Authors:

M Pascual Izco<sup>1</sup>, M Sanmartin<sup>1</sup>, H Del Castillo<sup>1</sup>, G L Alonso-Salinas<sup>1</sup>, M Valverde<sup>1</sup>, L Moran<sup>1</sup>, P Pastor<sup>1</sup>, A Camino<sup>1</sup>, M Jimenez-Mena<sup>1</sup>, J L Zamorano<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Cardiology - Madrid - Spain,

#### Topic(s):

Acute heart failure

#### Citation:

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care Abstract Supplement ( 2014 ) 3 ( S2 ), 7

Ivabradine has shown to improve symptoms, reduce rehospitalization and mortality in patients with severe chronic heart failure (HF). However, its indication is not clear in acute HF. Acute HF patients could also benefit from heart rate reduction, as myocardial consumption and oxidative stress are directly related to tachycardia. Moreover, betablockers are contraindicated in cardiogenic shock and should not be initiated with predominant acute congestive signs or symptoms. Accordingly, we evaluated the role of ivabradine in acute HF patients with severely depressed LVEF.

Methods: Retrospective analysis of 31 consecutive patients treated for acute HF in ICU and LVEF < 35% in whom Ivabradine was initiated during hospital stay between January/2011 and January/2014. All patients were in stable sinus rhythm and HR>70bpm. A total of 25 patients had ACS in Killip class III or IV, and 16 required IV inotropic treatment. After Ivabradine there were no cases of severe bradycardia or hypotension. The effects of Ivabradine on HR and systolic BP are expressed in the table.

Results: Baseline mean HR was 94 bpm, 6 hours after initiation of Ivabradine mean HR was 85 bpm (p<0.0001) and 83 bpm (p<0.0001) 24h after first Ivabradine intake. At discharge, mean HR was 74 bpm (p<0.0001).

Conclusions: Heart rate reduction with Ivabradine in acute systolic HF is well tolerated. It represents an attractive option especially when excessive catecholamine-related tachycardia and should be appropriately evaluated in randomized trials.

Table 1	Baseline	6 hours	p	24 hours	p	Discharge	p
HR (% reduction)		10%	<0.0001	11%	0,001	22%	<0.0001
Systolic BP	112			109	0,171		
Diastolic BP	66			63	0,076		

## Comunicación 3

Rev Esp Cardiol. 2014;67 Supl 1:534

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

## 6013-194 - USO DE IVABRADINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA: SEGURIDAD Y EFICACIA

Marina Pascual Izco, Hugo Ángel del Castillo Carnevali, Marcelo Sanmartín Fernández, Manuel Jiménez Mena, Asunción Camino López, María Valverde Gómez, Pablo Pastor Pueyo y José Luis Zamorano Gómez del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** La ivabradina ha demostrado mejorar los síntomas, el reingreso y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con FEVI < 35%. Su uso no está claro en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA). Datos preliminares sugieren una posible ventaja en relación con el menor consumo de oxígeno y estrés oxidativo que supone una reducción de la Fc (frecuencia cardiaca). Además, la impregnación catecolaminérgica en los pacientes con ICA puede producir una taquicardización exagerada con disminución de la eficiencia ventricular. Este estudio trata de evaluar la seguridad de la ivabradina en este contexto, así como su eficacia en reducir la Fc.

**Métodos y resultados:** Análisis retrospectivo de 31 pacientes ingresados en la Unidad Coronaria (UC) con el diagnóstico de ICA normotensiva o hipotensiva (25 de ellos con ICA y síndrome coronario agudo (SCA); 6 con ICA sin SCA) a los que se inició ivabradina como parte del tratamiento de la ICA entre enero/2011 y enero/2014. Se excluyó el fármaco en presencia de ritmo inestable o Fc < 75 lpm. De los 31 pacientes, un total de 16 requirieron catecolaminas. Sin embargo no se evidenciaron episodios de bradicardia extrema (< 50 lpm) o hipotensión significativa tras el inicio del fármaco (PAS basal 112 mmHg y 109 mmHg a las 24 h, p = 0,171). La Fc media antes de la administración de ivabradina fue de 94 lpm. Una vez iniciado el tratamiento, se observó una reducción absoluta de 9 lpm a las 6h (p < 0,0001), 11 lpm a las 24 h (p = 0,001) y 20 lpm al alta de la UC (p < 0,0001). Hubo un total de 2 fallecimientos durante el ingreso que se debieron a IC refractaria y que no parecían tener relación con el uso del fármaco.

	Basal	6 horas	p	24 horas	p	Alta	p
Reducción Fc (respecto basal)		10%	< 0,0001	11%	0,001	22%	< 0,0001
PA sistólica (mm Hg)	112			109	0,171		
PA diastólica (mmHg)	66			63	0,076		

**Conclusiones:** El uso de ivabradina en pacientes con ICA grave se muestra seguro y bien tolerado, además de eficaz en términos de reducción de Fc. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos hallazgos y evalúen el papel de la reducción de la Fc con este fármaco en la mejora pronóstica de la ICA.

## Comunicación 4



### **Ivabradine induces cardiac protection by decreasing Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer EMMPRIN through microparticle secretion in a swine model of coronary ischemia/reperfusion.**

#### **Authors:**

C. Zaragoza<sup>1</sup>, R. Ramirez-Carracedo<sup>2</sup>, M. Pascual<sup>3</sup>, P. Reventun<sup>2</sup>, I. Cuadrado<sup>2</sup>, I. Hernandez<sup>1</sup>, J. Diaz<sup>1</sup>, J.L. Zamorano<sup>3</sup>, M. Saura<sup>2</sup>, M. Sanmartin<sup>3</sup>, <sup>1</sup>Univ. Francisco de Vitoria/Univ. Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology - Madrid - Spain, <sup>2</sup>University of Alcalá, Systems Biology, Department of Physiology - Alcalá de Henares - Spain, <sup>3</sup>University Hospital Ramon y Cajal de Madrid, Department of Cardiology - Madrid - Spain,

#### **Topic(s):**

Cardiovascular development, anatomy and pathology

#### **Citation:**

European Heart Journal ( 2017 ) 38 ( Supplement ), 1345-1346

#### **Funding**

Ayuda de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) 2015

#### **Acknowledgements:**

**Introduction and objectives:** Heart failure patients may benefit from the treatment with ivabradine, by reducing heart rate (HR), preserving arterial blood pressure (BP), and cardiac output (CO). To achieve this effect, we hypothesized whether ivabradine may also inhibit extracellular matrix degradation in acute heart failure patients to prevent cardiac myocyte cell death, thus maintaining heart contractility.

**Methods and results:** In a porcine model of coronary ischemia reperfusion (IR), we evaluated the contribution of intravenous ivabradine (N=8; 0.5 mg/kg in 12 ml saline) or placebo (N=8; 12 ml saline) administration, analysing histological integrity of heart sections by eosin/haematoxylin and Masson staining, together with the expression of extracellular matrix (ECM) degrading metalloproteinase MMP-9, and the Matrix Metalloproteinase Inducer EMMPRIN in healthy, risk, and dead heart tissue, by immunohistochemistry and immunoblot. In addition, the amount and composition of plasma microparticles (MPs) released before, one hour after, and 7 days after pharmacological treatment was also investigated. Ivabradine, significantly preserved heart integrity, and reduced the expression of MMP-9 (8.6±1.7 times Placebo vs 2.5±0.92 times ivabradine) and highly glycosylated forms of EMMPRIN (HG-EMMPRIN. 2.35±0.7 times Placebo vs 0.45±0.2 times ivabradine), required for MMP activation, whereas the amount of circulating microparticles was reduced by day 7 after treatment with ivabradine (1.6x10<sup>5</sup>±2.6x10<sup>2</sup> Placebo vs. 7.2x10<sup>4</sup>±1.4x10<sup>2</sup>Ivabradine). Interestingly and although ivabradine reduced the amount of circulating MPs, the levels HG-EMMPRIN, and MMP-9, were significantly elevated respect to those found in the placebo group (5.2±0.2 times and 7.3±1.4 times respectively).

**Conclusions:** Ivabradine preserves the structural integrity of the heart, it reduces the presence of ECM degrading enzymes in the tissue, and increases the levels in circulating MPs. Taken together, our data point towards a new molecular target of cardiac protection exerted by ivabradine. Extensive investigation focused

to quantify EMMPRIN-loaded MP degradation will be required to validate our results in clinical studies.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 7010-9 - EFECTOS DE LA IVABRADINA SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN UN MODELO PORCINO DE SHOCK CARDIOGÉNICO

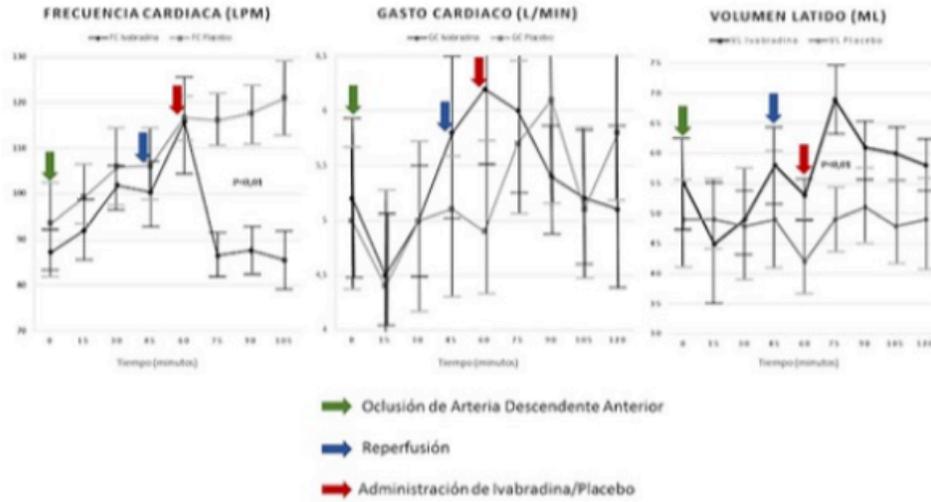
Marina Pascual Izco<sup>1</sup>, Borja Castejón Navarro<sup>2</sup>, Álvaro Osorio Ruiz<sup>3</sup>, Ignacio Hernández Navarro<sup>4</sup>, Irene Cuadrado Berrocal<sup>4</sup>, José Luis Zamorano Gómez<sup>3</sup>, Carlos Zaragoza Sánchez<sup>4</sup> y Marcelo Sanmartín Fernández<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>2</sup>Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, y <sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Unidad de Investigación Mixta Universidad Francisco de Vitoria/Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La reducción de la frecuencia cardiaca (FC) en los pacientes en *shock* cardiogénico (SC) podría ser beneficiosa al disminuir el consumo miocárdico de oxígeno y aumentar el tiempo de llenado diastólico. Puesto que el uso de bloqueadores beta en estas circunstancias está contraindicado, la ivabradina se postula como una opción atractiva. Algunos grupos utilizan la ivabradina para atenuar la taquicardización inducida por catecolaminas, pero su impacto sobre las variables hemodinámicas (HD) es todavía desconocido. El objetivo de este estudio fue, de forma previa a su aplicación en humanos, describir el efecto de la ivabradina sobre la FC y los parámetros HD en un modelo porcino de SC.

**Métodos:** Se incluyeron 14 cerdas Yorkshire a las que se ocluyó la arteria descendente anterior mediante el inflado de un balón de angioplastia durante 45 minutos. Se administró noradrenalina, dobutamina y suero salino hasta alcanzar una FC > 90 lpm y una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) > 18 mmHg. Los parámetros HD se registraron a través de catéteres insertados en aorta y yugular. Así, se monitorizó la presión arterial (PA), FC, gasto cardiaco (GC), presión arterial pulmonar (PAP), PCP y presión venosa central (PVC). Tras el desinflado del balón, se estabilizó al animal durante 15 minutos para su posterior aleatorización abierta a grupo control (n = 7) o ivabradina (n = 7). La ivabradina se administró por vía intravenosa a una dosis de 0,3 mg/kg.

**Resultados:** La administración de ivabradina se asoció, a los 15 minutos de su administración, a una reducción significativa de la FC (reducción absoluta:  $29 \pm 7$  lpm frente a  $4 \pm 5$  lpm,  $p = 0,018$ ) sin modificar la PA ( $100,14 \pm 3,67$  mmHg frente a  $107,83 \pm 6,22$  mmHg,  $p = 0,29$ ), la PAP ( $40,67 \pm 3,25$  mmHg frente a  $34,14 \pm 1,52$  mmHg,  $p = 0,08$ ), la PVC ( $13,33 \pm 1,12$  mmHg frente a  $11,29 \pm 1,41$  mmHg,  $p = 0,29$ ) o el GC ( $5,99 \pm 0,56$  l/min frente a  $5,69 \pm 0,58$  l/min,  $p = 0,71$ ). Se observó también en el grupo ivabradina un incremento significativo del volumen latido (VL) ( $68,59 \pm 4,27$  ml frente a  $48,73 \pm 3,99$  ml,  $p < 0,01$ ). No se observó, a la dosis seleccionada, ningún episodio de bradicardia significativa en el grupo ivabradina.



*Efecto de la ivabradina sobre los principales parámetros hemodinámicos.*

**Conclusiones:** La ivabradina administrada en un modelo porcino de SC permite reducir la FC y, en consecuencia, aumentar el VL sin reducir el GC. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar la eficacia de la ivabradina en este contexto.

## Comunicación 6



Specific Circulating Microparticle Components Secreted In Heart Failure Are New Targets Of Ivabradine

Author Block: Rafael Ramirez-Carracedo, Univ Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcon, Spain; Marina Pascual, Univ Hosp Ramon y Cajal, Madrid, Spain; Paula Reventun, Irene Cuadrado, Univ of Alcalá, Alcalá de Henares, Spain; Ignacio Hernandez, Javier Diez, Univ Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcon, Spain; Jose-Luis Zamorano, Marcelo Sanmartin, Univ Hosp Ramon y Cajal (IRYCIS), Madrid, Spain; Marta Saura, Univ of Alcalá, Alcalá de Henares, Spain; Carlos Zaragoza, Univ Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcon, Spain

Abstract:

Introduction: High resting heart rate (HR) is a risk factor in heart failure (HF) patients with reduced left ventricle ejection fraction. Patients secrete circulating microparticles loaded with substances related to cell death and repair. Ivabradine lowers HR, but preserves arterial blood pressure (BP), and cardiac output (CO) by still unclear mechanisms.

Hypothesis: The role of ivabradine in HF lead us to hypothesize whether it may play a role in heart

contractility through microparticle-mediated secretion of extracellular matrix degradation components. Methods: In a porcine model of balloon occlusion of the left anterior descending coronary artery, we evaluated the contribution of ivabradine (N=10; 0.5 mg/kg in 12 ml saline) or placebo (N=10; 12 ml saline) 6 days after procedure, by performing a morphological examination of the heart in histological sections with eosin/haematoxylin and Masson trichrome staining, together with immunohistochemistry and immunoblot detection of matrix metalloproteinase MMP-9, and the extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer EMMPRIN in the healthy, at risk, and necrotic areas of the heart. The amount and composition of plasma microparticles (MPs) released before, one hour after, and 6 days after procedure were also investigated.

Results: Ivabradine significantly reduced tissue levels of MMP-9 ( $8.6 \pm 1.7$  times Placebo vs  $2.5 \pm 0.92$  times ivabradine) and the highly glycosylated EMMPRIN (HG-EMMPRIN.  $2.35 \pm 0.7$  times Placebo vs  $0.45 \pm 0.2$  times ivabradine), required for MMP activation. By contrast, the circulating MPs were reduced by day 6 after treatment ( $1.6$  Ivabradine). Interestingly and although ivabradine lowered the amount of circulating MPs, encapsulated HG-EMMPRIN, and MMP-9, were elevated respect to the placebo group ( $5.2 \pm 0.2$  times and  $7.3 \pm 1.4$  times respectively).

Conclusions: Ivabradine preserves structural integrity of the heart, it reduces the presence of ECM degrading enzymes in the tissue, and increases the levels of encapsulated ECM degrading enzymes in circulating MPs. Our data point towards a new molecular target of ivabradine in cardiac protection. Investigation to characterize EMMPRIN-loaded MP degradation is required for clinical studies