



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Efecto hemodinámico de la ivabradina en 3 pacientes críticos con estenosis aórtica severa

#### Hemodynamic effect of ivabradine in three critical patients with severe aortic stenosis

La estenosis aórtica (EAO) es la enfermedad valvular más frecuente en la población europea. La afección degenerativa es la causa más frecuente en países occidentales y la principal indicación de cirugía valvular<sup>1,2</sup>.

La progresiva obstrucción de la válvula aórtica da lugar a una hipertrofia concéntrica que lleva a pérdidas de las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo (VI). El desarrollo de síntomas aumenta el riesgo de muerte súbita con una sobrevida de 2 a 3 años. Los únicos tratamientos que aumentan la sobrevida en la EAO severa sintomática son el reemplazo valvular y la implantación valvular aórtica percutánea<sup>1-4</sup> pero el 33% de estos pacientes y el 50% de los octogenarios españoles se oponen a la intervención o son desestimados por indicación médica<sup>5</sup>. Tampoco existe un tratamiento médico efectivo. Tal es así que se recomienda evitar o minimizar la utilización de medicación oral crónica por el riesgo de descompensación<sup>3,6</sup>, aconsejándose reducir el tratamiento previo al reemplazo aórtico. Sin embargo, fármacos desaconsejados o que demostraron no ser útiles<sup>3,7</sup> son utilizados como puente al tratamiento invasivo o como tratamiento compasivo cuando se desestima la intervención.

Las características de la ivabradina, cronotrópico negativo, la ausencia de inotropismo negativo, de vasoconstricción y de vasodepresión<sup>8</sup>, su seguridad ampliamente documentada<sup>9,10</sup> y los datos de beneficio en el volumen sistólico (VS) y la fracción de eyección (FEVI) en la insuficiencia cardíaca sistólica<sup>9</sup> nos llevó a su utilización en 3 pacientes en ritmo sinusal ingresados en la unidad de cuidados intensivos con EAO severa en situación crítica por la presencia de shock, previa firma del consentimiento informado ya que esta indicación no se encuentra en la ficha técnica.

El primer caso corresponde a una mujer de 84 años, diabética e hipertensa con antecedente de enfermedad coronaria severa. Ingresó por angor y presíncope. Se encontraba en tratamiento con atenolol de 50 mg/d, ramipril de 5 mg/d, antiagregantes, estatinas, insulina e hipoglucemiantes. El ecocardiograma mostró una EAO severa con un área por ecuación de continuidad (AEC) de 0,7 cm<sup>2</sup>. En la

coronariografía presentó enfermedad de 3 vasos, se realizó una revascularización completa y se desestimó la implantación percutánea de la válvula aórtica (Euroscore del 32,9%). A los 12 d postangioplastia reingresó por mareo, hipotensión arterial y angor sin elevación de enzimas cardíacas y evolucionó a shock cardiogénico. Nuevamente se desestimó la conducta invasiva y se modificó el tratamiento médico suspendiendo ramipril y cambiando atenolol por ivabradina de 15 mg/d. La paciente se estabilizó clínicamente y mejoraron los parámetros hemodinámicos clínicos y ecocardiográficos con aumento de la FEVI, mejoría del VS y del volumen minuto (VM) (tabla 1). Pasados 16 meses y en tratamiento con ivabradina la paciente se encuentra estable y sin reingresos.

El segundo caso corresponde a una mujer de 81 años, hipertensa, con bronquitis crónica y hemorragia digestiva con hemicolectomía derecha. Ingresó por hemorragia digestiva alta, anemia, insuficiencia respiratoria y shock. Se realizó una endoscopia digestiva alta resolviendo la hemorragia. En la exploración física se sospecha EAO, presentando en la ecocardiografía un AEC de 0,58 cm<sup>2</sup> e hipertensión pulmonar severa (Euroscore del 27,1%). La paciente desestimó el tratamiento invasivo. Por encontrarse hipotensa y con taquicardia sinusal se inició un tratamiento con ivabradina de 15 mg/d y se realizó un ecocardiograma antes y después de dicho tratamiento con mejoría del VS y de la FEVI (tabla 1). Actualmente, transcurridos 9 meses, continúa con ivabradina, se encuentra en clase funcional II y no ha requerido nuevos ingresos.

El tercer caso corresponde a una mujer de 72 años, hipertensa, diabética y con bronquitis asmática. Ingresó en parada respiratoria secundaria a edema agudo de pulmón, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se realizó un ecocardiograma, presentando EAO severa con un AEC de 0,88 cm<sup>2</sup>. Ya extubada presentó episodios de *torsade de pointes* por prolongación del intervalo QT que fue corregido con sulfato de magnesio y carvedilol de 12,5 mg/d. Continuó en situación crítica con hipotensión, oligoanuria e insuficiencia cardíaca. Se redujo la dosis de diuréticos y ramipril y se reemplazó el carvedilol por la ivabradina, llegando a dosis de 15 mg/d. Ya estabilizada se realizó una coronariografía, confirmando la EAO severa y presentando una lesión severa de la obtusa marginal (Euroscore del 11,1%). Se realizó un tratamiento quirúrgico. Durante su ingreso se realizaron ecocardiogramas para la monitorización hemodinámica (fig. 1) con mejoría de la FEVI, del VS y del VM (tabla 1).

**Tabla 1** Resultados ecocardiográficos de los 3 pacientes previo y posterior a ivabradina

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		
	Pre ivabradina	15 mg ivabradina	Pre ivabradina	15 mg ivabradina	Pre ivabradina	10 mg ivabradina	15 mg ivabradina
VM ml/min	1.390	1.710	1.899	1.618	2.158	2.220	2.337
VS ml	24,4	30,0	21,1	26,1	33,2	37,0	47,7
FC-RS l/m	57	57	90	62	65	60	49
FEVI %	76	82,8	72,6	76,3	65	67,5	74,4
Área Ao cm <sup>2</sup>	0,77	0,79	0,58	0,66	0,97	0,96	1,08
ITV Ao cm	129	151	175	167	109	124	127
ITV tsvi cm	31,7	38	36,5	39,6	34,3	38,6	44,2
GP mmhg	73	108	181	128	68	77,2	88,2
GM mmhg	41,5	69,6	125	84	44,9	53,0	61,1

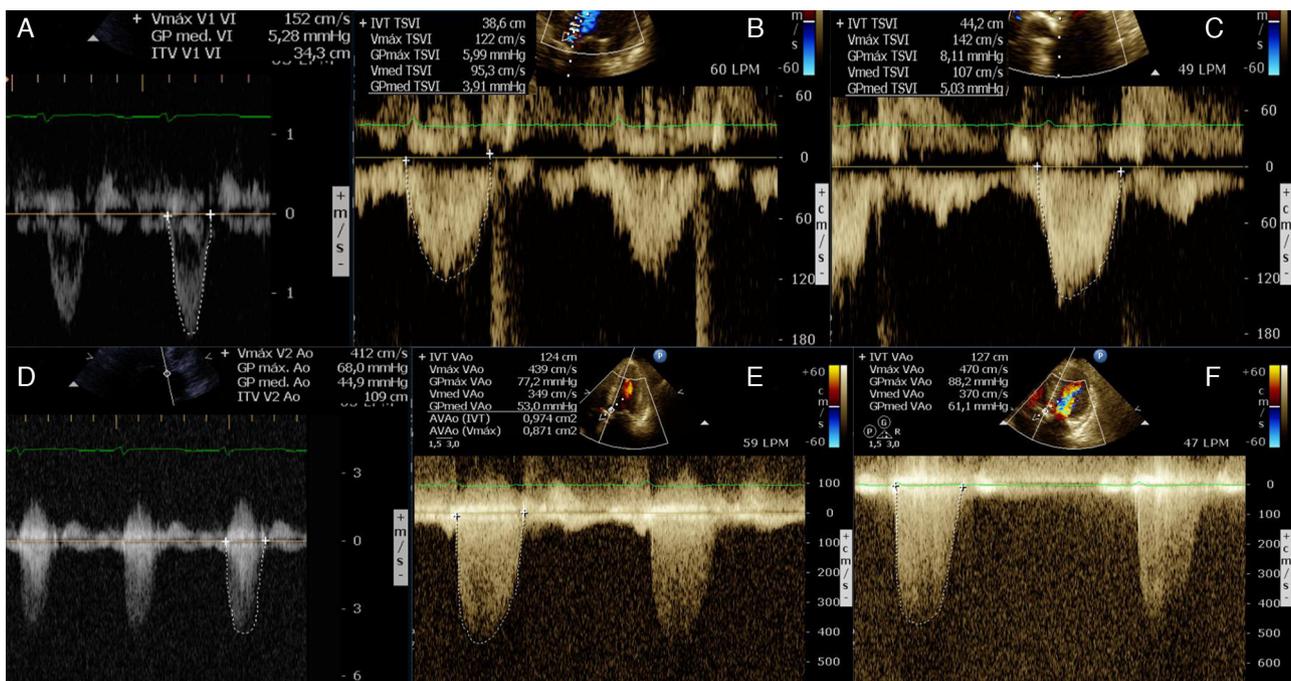
FC-RS: frecuencia cardíaca-ritmo sinusal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; GP: gradiente pico; ITV Ao: integral de velocidad de tiempo aórtica; ITV tsvi: integral de velocidad de tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo; VM: volumen minuto; VS: volumen sistólico.

La evolución clínica y los beneficios hemodinámicos registrados fueron sorprendentes. Si bien es difícil demostrar que estos resultados fueron secundarios a la ivabradina ya que no hay estudios de este fármaco en la EAo, se puede inferir que la reducción de la frecuencia cardíaca por efecto de la ivabradina en pacientes con poscarga fija elevada permite aumentar el volumen telediastólico del VI, mejorar su contractilidad, aumentar la FEVI, el VS y el gasto cardíaco (*Ley de Frank Starling*).

En estos 3 pacientes críticos con bajo gasto cardíaco, hipotensos y taicárdicos su utilización nos permitió reducir la frecuencia cardíaca sin el efecto inotrópico negativo e hipotensor de betabloqueantes y bloqueantes cálcicos. Dos

de las pacientes se encontraban en tratamiento con atenolol (primer caso) y carvedilol (tercer caso) y observamos cómo el cambio a la ivabradina mejoró la situación clínica y el rendimiento del VI en la primera paciente independientemente de la frecuencia cardíaca. En los 3 casos aumentó el volumen sistólico, ninguno requirió la utilización de inotrópicos ni tampoco presentaron efectos adversos secundarios a la ivabradina.

Estos resultados, que coinciden con los beneficios adjudicados a la ivabradina en la insuficiencia cardíaca sistólica recientemente descritos<sup>9</sup>, son dignos de estudio y pueden derivar en trabajos clínicos futuros, pudiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes con EAo severa sintomática



**Figura 1** Ecocardiogramas transtorácicos del tercer caso clínico. (A-D) previo ivabradina, (B-E) ivabradina de 10 mg/d, (C-F) ivabradina de 15 mg/d.

que no son sometidos a intervención invasiva o permitir la estabilización de aquellos que se van a beneficiar de dicha actitud.

## Bibliografía

1. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from cohort of 277 patients aged > or = 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:722-7.
  2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
  3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:230-68.
  4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al., PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
  5. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-23.
  6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2008;118:e523-661.
  7. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2111-5.
  8. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, Giudicelli JF, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H676-82.
  9. Tardiff JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011;32:2507-15.
  10. 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.* 2010;376:875-85.
- G. Cortez-Quiroga<sup>a,\*</sup>, C. Rus-Mansilla<sup>a</sup>, C. Durán-Torralba<sup>a</sup>, M. Fernández-Guerrero<sup>a</sup> y J. Curotto-Grasiosi<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> Unidad de Cardiología, Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, Andújar, España  
<sup>b</sup> Unidad de Cardiología, Hospital Militar Central 601, Buenos Aires, Argentina
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [gusacortez@gmail.com](mailto:gusacortez@gmail.com)  
 (G. Cortez-Quiroga).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.005>

## L-Carnitina en la hiperamoniemia inducida por ácido valproico

### L-Carnitine in valproic acid-induced hyperammonemia

La encefalopatía hiperamoniémica en pacientes no cirróticos es un cuadro poco frecuente pero potencialmente fatal. Sin embargo, si se reconoce en una fase inicial puede ser reversible<sup>1</sup>. Entre las causas posibles destaca el tratamiento con ácido valproico (VPA)<sup>1-5</sup>. Presentamos un caso de intoxicación por VPA con hiperamoniemia secundaria que fue tratado de modo precoz con L-carnitina.

Se trata de un varón de 40 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes familiares de epilepsia. Fue diagnosticado de epilepsia en el año 2003, presentando crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples y complejas. Desde entonces el paciente había recibido múltiples tratamientos antiepilépticos, retirados por alergia, intolerancia o falta de respuesta, con difícil control de la enfermedad. En febrero de 2012 requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante 15 días por status epiléptico convulsivo, precisando inducción de coma barbitúrico durante cinco días, con posterior control del cuadro. Su tratamiento antiepiléptico

al alta hospitalaria era VPA (1.500 mg/día), levetiracetam (3 g/día) y topiramato (300 mg/día).

Aproximadamente un mes después del alta hospitalaria, y a pesar del correcto cumplimiento del tratamiento pautado, el paciente volvió a ingresar en UCI por aumento de las crisis tónico-clónicas en el contexto de estrés emocional, sin respuesta al tratamiento inicial. Además de una situación de estrés emocional como posible desencadenante del cuadro, se evidenciaron niveles séricos de VPA dos veces por encima del límite supratrapéutico (222,9 µg/mL, rango normal 50-100 µg/mL) con hiperamoniemia (126 ng/dL, rango normal 25-75 ng/dL) y acidosis metabólica compensada. Las pruebas de función hepática fueron normales. Por este motivo, se decidió interrumpir el tratamiento con VPA durante 24 horas, iniciar tratamiento con clonacepam y continuar topiramato y levetiracetam. La hiperamoniemia fue tratada con L-carnitina (6 g en 50 ml de SF en 30 minutos) junto con hidratación y bicarbonato sódico. No se apreciaron efectos secundarios que pudieran estar relacionados con el tratamiento con L-carnitina. Estas medidas resultaron en una normalización de los niveles de amonio (62 ng/dL a las dos horas y 34 ng/dL a las nueve horas tras la administración de L-carnitina respectivamente), con una disminución inmediata de la frecuencia y severidad de las crisis. El paciente fue dado del alta de la UCI a las 48