

arterial. Hasta hace poco se consideraba que su efecto cronotrópico negativo era el resultado de su acción selectiva en el nódulo sinusal, por lo que se consideraba que era un fármaco no indicado para el control de la frecuencia cardíaca de los pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, estudios recientes han abierto la hipótesis de que la ivabradina enlentece la conducción auriculoventricular (AV) y podría tener un efecto beneficioso en dicho contexto³. El estudio propuesto por Fontenla et al.¹ se sustenta en la plausibilidad biológica (existen corrientes If en el nódulo AV), estudios experimentales en animales⁴ y pequeños ensayos en humanos⁵.

El proyecto BRAKE-AF abre nuevas expectativas si se tiene en cuenta que el arsenal terapéutico disponible para el control de la frecuencia de los pacientes con fibrilación auricular permanente es escaso e insuficiente en un porcentaje no despreciable de pacientes. De hecho, los bloqueadores beta, que son los fármacos más efectivos en este contexto, no logran un control adecuado de la frecuencia cardíaca en el 30% de los casos⁶. Por otro lado, los antagonistas de los canales del calcio están contraindicados en presencia de disfunción ventricular grave y la digoxina, además de tener un margen terapéutico estrecho, se ha asociado con un exceso de mortalidad⁷. Por ello, hay un grupo de pacientes que se ve abocado al implante de un marcapasos y ablación del nódulo AV para lograr un adecuado control de la frecuencia cardíaca⁸. La inclusión de nuevos fármacos con efecto cronotrópico negativo podría aumentar las posibilidades terapéuticas para minimizar el tratamiento invasivo.

El proyecto muestra solidez al apoyarse en 2 brazos diferenciales: uno experimental, en el que analizará el efecto del fármaco en el potencial de acción del nódulo AV, y un ensayo clínico de no inferioridad. El diseño del ensayo clínico, en el que se compara la eficacia de la digoxina frente a ivabradina, parece lógico teniendo en cuenta que la digoxina logra un peor control de la frecuencia cardíaca que los bloqueadores beta o los antagonistas de los canales de calcio. Como limitaciones del ensayo, cabe resaltar la falta de enmascaramiento, plenamente justificada teniendo en cuenta los efectos de la digoxina en el electrocardiograma de superficie y el hecho de que se incluya a pacientes con y sin disfunción ventricular. Se podría pensar que la ivabradina pueda tener un efecto diferente en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, por lo que, en función de los resultados del presente ensayo, podría plantearse un segundo estudio en este subgrupo.

Quedamos a la espera de la publicación de los resultados del proyecto BRAKE-AF para conocer las posibilidades terapéuticas de la ivabradina en este contexto.

Nuria Rivas-Gándara^{a,b,c,d,*} y Jaume Francisco-Pascual^{a,b,c,d}

^aUnidad de Arritmias, Servicio Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^cVall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nrivas@vhebron.net (N. Rivas-Gándara).

On-line el 9 de agosto de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Fontenla A, Lopez-Gil M, Tamargo-Mendez J, et al. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation Design of the BRAKE-AF project. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:368–375.
- Hidalgo F, Carrasco F, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine plus beta-blockers on long-term outcomes in patients hospitalized with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:1086–1088.
- Giuseppe C, Chiara F, Giuseppe R, et al. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: Effects on heart rate and exercise tolerance. *Int J Cardiol.* 2016;202:73–74.
- Verrier RL, Bonatti R, Silva AFG, 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;11:2288–2296.
- Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunaparn S, et al. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;224:252–255.
- Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1201–1208.
- Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:660–668.
- Ibáñez-Criado J, Quesada A, Cózar R, et al. Registro Español de Ablación con Catéter XVIII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2018). *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:1031–1042.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.002>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

¿Hay un nuevo fármaco disponible para el control de la frecuencia cardíaca de pacientes con fibrilación auricular permanente? Respuesta



Do we have a new drug for heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation? Response

Sr. Editor:

Agradecemos a los Dres. Rivas-Gándara y Francisco-Pascual el interés mostrado en el proyecto BRAKE-AF¹.

En efecto, tenemos indicios para creer que la ivabradina podría ser efectiva para controlar la frecuencia en fibrilación auricular (FA) permanente. Tras publicar su eficacia en un paciente con FA mal controlada², entendimos que para «convertir en realidad» esta hipótesis era necesario desarrollar un ensayo clínico³.

Aunque la FA permanente sea la forma de FA más prevalente en la población, es sorprendente que no se hayan desarrollado nuevos fármacos para el control de la frecuencia cardíaca en los últimos 30 años. El desarrollo industrial de fármacos antiarrítmicos es cada vez más escaso, probablemente porque conlleva inversiones de riesgo o poco rentables, lo que obliga a los clínicos a evaluar el efecto antiarrítmico de fármacos comercializados con otra indicación, como es el caso de la ranolazina⁴. En este sentido, es importante destacar que el BRAKE-AF se desarrolla únicamente con financiación pública y gracias al esfuerzo desinteresado de investigadores independientes: cardiólogos de varios hospitales y farmacólogos de la Universidad Complutense de Madrid.

Actualmente nuestro ensayo se encuentra en fase de reclutamiento, y soporta las dificultades inherentes a cualquier ensayo clínico sumadas al impacto por el reciente brote de COVID-19. Al igual que Rivas-Gándara y otros autores⁵, esperamos que el BRAKE-AF conteste en el futuro a la pregunta sobre si se dispone de un nuevo fármaco para el control de frecuencia cardíaca en FA. Si la respuesta es afirmativa, la siguiente cuestión será: «¿la ivabradina

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.002>,

podría mejorar el pronóstico de los pacientes con FA permanente?».

Adolfo Fontenla^{a,*,} Juan Tamargo Menéndez^{b,} María López Gil^a y Fernando Arribas^{a,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: drfontenla@gmail.com (A. Fontenla).

On-line el 9 de septiembre de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Fontenla A, Lopez-Gil M, Tamargo-Menendez J, et al. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation. Design of the BRAKE-AF project. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:368–375.
2. Fontenla A, Villagraz L, De Juan J, Lozano A, Giacoman S, Lopez-Gil M. Ivabradine as an alternative to AV node ablation in a patient with permanent atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1019–1020.
3. Fontenla A, Villagraz L, Lozano A, López-Gil M. Ivabradine as an atrioventricular node modulator. Promise or reality? *Response Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1024.
4. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm.* 2015;12:872–878.
5. Abdelnabi M, Ahmed A, Almaghraby A, Saleh Y, Badran H. Ivabradine and AF: Coincidence, Correlation or a New Treatment? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;8:300–303.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.004>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

El riesgo competitivo puede explicar en gran medida la disminución de los ingresos por enfermedad cardiovascular aguda durante la pandemia de COVID-19



Competing risk largely explains the drop in admissions for acute cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic

Sr. Editor:

Se ha comunicado una disminución de los ingresos por infarto agudo de miocardio (IAM), al igual que por otras enfermedades cardiovasculares, en los momentos de mayor impacto de la pandemia por la COVID-19. En España se ha observado una reducción del 40% en el número de angioplastias primarias realizadas¹ y, específicamente en Cataluña, se ha publicado una reducción del 50% en los ingresos por IAM². En otros países afectados por esta pandemia también se han documentado reducciones de alrededor del 40% de estos ingresos por afecciones cardiovasculares urgentes³.

Aunque se ha reconocido que puede haber distintas explicaciones para esta situación, como evitar la asistencia médica a causa del distanciamiento social, la disminución del diagnóstico del IAM con elevación del segmento ST y la existencia de otros riesgos competitivos con el contagio y la gravedad de la COVID-19², lo cierto es que parece haberse asumido como causa más probable que los pacientes hayan evitado acudir a los servicios de urgencias por miedo a la pandemia. De hecho, se han realizado campañas recomendando que se contacte con los servicios de urgencias si se padece alguna de estas enfermedades.

Si bien con los datos disponibles no es posible deducir el peso de cada uno de estos componentes —evitar la atención, déficit en el diagnóstico o riesgo competitivo—, creemos que los datos indican que la principal causa de esta disminución de las urgencias cardiovasculares es una situación de riesgo competitivo, aunque, obviamente, también se ha observado retraso en el diagnóstico, como nosotros hemos detectado⁴.

Puede decirse que «se produce una situación de riesgo competitivo cuando la aparición de un tipo de evento modifica la capacidad de observar el evento de interés»⁵. Esta situación suele darse cuando existen resultados alternativos, de modo que la aparición de un evento o resultado impide que pueda presentarse el otro resultado, que puede ser el de nuestro principal interés. Nos enfrentamos con frecuencia a esta situación en los estudios de seguimiento a largo plazo, sobre todo con los

pacientes en alto riesgo, en los que se analiza un evento distinto de la muerte. Estos pacientes tienen un gran riesgo de morir por distintos motivos a lo largo del seguimiento, y de ocurrir en primero, obviamente impedirá que el paciente llegue a presentar el evento de nuestro interés (IAM o ictus, por ejemplo). Por ello, en este tipo de estudios debe indicarse siempre la mortalidad total, dado que esta se comporta como un riesgo competitivo con nuestro objetivo fundamental⁶. En el caso de la COVID-19, el fallecimiento de un gran número de individuos por dicha enfermedad habría evitado que esos mismos sujetos sufrieran un IAM y hubieran terminado acudiendo al hospital.

Si se analizan los datos aportados por Romaguera et al.², se puede apreciar que, en comparación con el mismo periodo del año 2019, hay una reducción del 50% de los pacientes que acuden por un IAM a los hospitales catalanes en el periodo del 1 de marzo al 19 de abril de 2020, durante el pico de la pandemia (524 frente a 395), con una reducción de los ingresos diarios, que pasó de 10,5 a 7,9 (razón de tasas de incidencia, 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,66–0,86). Llama la atención que, en comparación con los atendidos en el mismo periodo de 2019, los pacientes que acuden durante la pandemia tienen tendencia a ser más jóvenes (media de edad, 63,4 ± 0,6 frente a 61,9 ± 0,7 años; p = 0,104) y con menor frecuencia mayores de 80 años (el 70 frente al 37%; p = 0,062). Es decir, los pacientes mayores, los de mayor mortalidad en la COVID-19, son los que no han ido al hospital, probablemente por haberse visto afectados y haber fallecido por dicha enfermedad.

Aunque se observa una tendencia a una mayor demora en la atención a los pacientes que contactan con el servicio de emergencias, no se detecta en los atendidos en los hospitales, aunque sí en el tiempo puerta-balón. Es decir, los pacientes que han decidido ir a los hospitales no se han demorado más que antes, aunque una vez en ellos, se tarda más en trasladarlos a hemodinámica, probablemente por la sobrecarga asistencial.

En resumen, aunque diversos factores han podido tener cierto papel en la reducción de los ingresos por IAM durante la pandemia de COVID-19, los datos indican que la mayor parte de esta disminución se ha debido a una situación de riesgos competitivos entre la mortalidad por la COVID-19 y la cardiopatía isquémica aguda. La pandemia nos ha ofrecido un experimento *in vivo*.

CONFLICTO DE INTERESES

M.Á. Arias es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la Revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.001>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.015>