

## Reducción de la frecuencia cardiaca. Otras oportunidades terapéuticas

José López-Sendón y Esteban López de Sá

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La frecuencia cardiaca es un factor de riesgo bien definido en estudios epidemiológicos. La frecuencia cardiaca basal se relaciona de forma directa con episodios isquémicos, muerte súbita, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica conocida como en la población normal. La reducción de la frecuencia cardiaca mediante entrenamiento físico o el empleo de bloqueadores beta, verapamilo, diltiazem o digoxina puede ser útil, pero presenta limitaciones relacionadas con contraindicaciones o intolerancia para lograr una dosis adecuada, generalmente por hipotensión o alteraciones de la conducción auriculoventricular. Ivabradina presenta un mecanismo de acción único y reduce la frecuencia cardiaca al bloquear los canales  $I_f$  del nódulo sinusal, sin efecto en el miocardio ni en los vasos sanguíneos. Esta opción abre nuevas oportunidades terapéuticas para el tratamiento de la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardiaca, prevención secundaria, taquicardia sinusal inapropiada y quizá para reducir el riesgo asociado con taquicardia sinusal en la población sana. Los resultados de varios ensayos clínicos permitirán definir mejor las nuevas indicaciones de este tipo de fármacos.

**Palabras clave:** Frecuencia cardiaca. Riesgo cardiovascular. Isquemia miocárdica. Insuficiencia cardiaca. Canales  $I_f$ . Ivabradina.

### Heart Rate Reduction. Therapeutic Alternatives

The heart rate has been clearly identified as a risk factor in epidemiological studies. There are direct relationships between the resting heart rate and the number of ischemic episodes, the incidence of sudden death, cardiovascular mortality and all cause mortality both in patients with known ischemic heart disease and in the general population. Heart rate reduction can be achieved by exercise training or by using beta-blockers, verapamil, diltiazem or digoxin. However, use of these drugs is limited by contraindications and by intolerance of effective doses, generally due to hypotension or atrioventricular conduction abnormalities. Ivabradine reduces the heart rate by a unique mechanism of action. It blocks  $I_f$  channels in the sinus node, without having any effect on the myocardium or blood vessels. Exploitation of this alternative mechanism opens the way for new approaches to the treatment of myocardial ischemia and heart failure, to secondary prevention, and to the treatment of inappropriate sinus tachycardia, with the possibility that it may also reduce the risk associated with sinus tachycardia in the healthy population. The results of several ongoing clinical trials will provide the information needed to identify the most appropriate applications for this new class of drug.

**Key words:** Heart rate. Cardiovascular risk. Myocardial ischemia. Heart failure.  $I_f$  channels. Ivabradine.

### INTRODUCCIÓN

La frecuencia cardiaca se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, factores de riesgo cardiovascular e incluso en la población sana<sup>1-9</sup>. Por el contrario, la disminución de la frecuencia cardiaca se relaciona con mejor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica y

en pacientes con insuficiencia cardiaca<sup>1,4,5</sup>. Es probable que la frecuencia cardiaca no sea sólo un marcador de pronóstico, sino que también ejerza un efecto deletéreo por varios mecanismos<sup>10</sup>: la frecuencia cardiaca es uno de los determinantes principales del consumo de oxígeno por el miocardio; el aumento de la frecuencia cardiaca acorta la diástole y reduce el aporte sanguíneo al miocardio, reduce el umbral de fibrilación ventricular, contribuye a la rotura de placas de ateroma y ejerce un efecto aterogénico.

La frecuencia cardiaca puede reducirse mediante varias estrategias terapéuticas, como el ejercicio físico y la administración de algunos fármacos, entre los que destacan los bloqueadores beta, verapamilo, diltiazem, amiodarona y digoxina. Las limitaciones de estas opcio-

Correspondencia: Dr. J. López-Sendón.  
Cardiología. Planta 1. Hospital Universitario la Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: jlsendon@terra.es

**ABREVIATURAS**

AV: aurículo-ventricular.

BEAUTIFUL: evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction.

EMA: European Medicines Agency.

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

Na: sodio.

SHIFT: systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial.

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

VIVIFY: evaluation of the intravenous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction.

nes terapéuticas se derivan de sus efectos secundarios, especialmente la hipotensión y los trastornos de conducción auriculoventricular, que impiden el uso de estos fármacos o el empleo de las dosis necesarias para conseguir una reducción adecuada de la frecuencia cardiaca.

La frecuencia cardiaca está determinada por la despolarización espontánea de las células del nódulo sinusal. Durante la diástole tiene lugar una despolarización lenta de la membrana de las células del nódulo sinusal hasta alcanzar un voltaje umbral que inicia un potencial de acción. La pendiente de la despolarización diastólica está determinada por la entrada de Na en la célula a través de los canales  $I_f$ ; a mayor entrada de Na, mayor es la despolarización espontánea y viceversa. El bloqueo de los canales  $I_f$  impide la entrada de Na y retrasa la despolarización diastólica, con lo que se reduce la frecuencia cardiaca<sup>11</sup>.

Ivabradina es un fármaco que bloquea selectivamente los canales  $I_f$  y reduce la frecuencia cardiaca sinusal sin otros efectos en el miocardio, el sistema de conducción y el sistema vascular<sup>10,11</sup>. En varios estudios en pacientes con cardiopatía isquémica crónica y angina estable, ivabradina se asoció con una mejoría de la capacidad funcional y reducción de la isquemia mejor que con placebo<sup>12</sup> y similar a la observada con atenolol<sup>13</sup> o amlodipino<sup>14,15</sup>. Sobre la base de estos estudios, ivabradina ha sido aprobada por la European Medicines Agency (EMA)<sup>16</sup> para el tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y se incluye en las recomendaciones terapéuticas de las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología en angina estable<sup>17</sup>. La investigación con ivabradina continúa activa en pacientes con diversas afecciones, y en este capítulo se revisan las posibles situaciones en las que su empleo podría ser de utilidad.

**SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

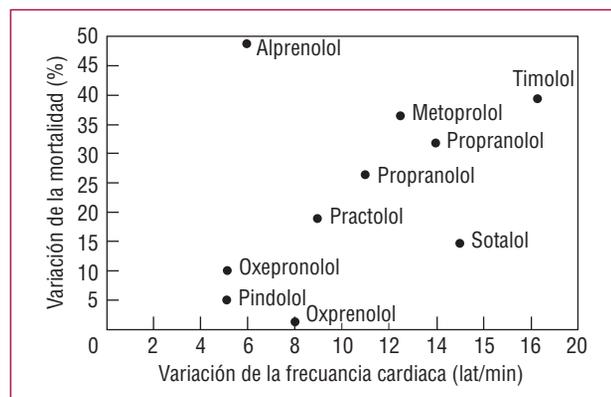
La frecuencia cardiaca es un factor relacionado con el pronóstico en pacientes con síndromes coronarios

agudos. Esta relación se conoce desde los estudios iniciales con bloqueadores beta en la era pretrombolítica<sup>1</sup> y se mantiene en los estudios contemporáneos como el TIMI y el GRACE, en los que la mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos recibe antiagregantes, estatinas, bloqueadores beta y revascularización miocárdica<sup>18</sup>. La reducción de la frecuencia cardiaca disminuye el consumo de oxígeno y aumenta el flujo coronario, dos factores fisiopatológicos de extraordinaria relevancia en pacientes con síndromes coronarios agudos. En pacientes con infarto agudo de miocardio, el efecto beneficioso de la administración de bloqueadores beta se debe al menos en parte a la reducción de la frecuencia cardiaca, y hay una relación directa entre el beneficio obtenido (área del infarto, reinfarcto y mortalidad) y la reducción de la frecuencia cardiaca<sup>1</sup> (fig.1).

Ivabradina se puede administrar por vía intravenosa para conseguir una reducción más precoz de la frecuencia cardiaca, sin el efecto inotrópico negativo e hipotensor asociado a los bloqueadores beta. El estudio VIVIFY analiza la eficacia y seguridad de ivabradina en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST tratados con ivabradina intravenosa en infusión continua durante 8 h comparada con placebo. Probablemente el posible beneficio de la reducción pura de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndromes coronarios agudos no se limite al infarto con elevación del segmento ST, y en nuevos estudios se debería seleccionar a pacientes con criterios de alto riesgo (taquicardia, insuficiencia cardiaca, hipotensión, diabetes, etc.).

**INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA**

En la insuficiencia cardiaca, se puede considerar el aumento de la frecuencia cardiaca como un mecanismo compensador relacionado con la activación neurohormonal del sistema adrenérgico, pero la taquicardia ejerce un efecto perjudicial al aumentar la demanda de oxí-



**Fig. 1.** Relación entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la mortalidad observada en los estudios de bloqueadores beta en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>2</sup>.

geno del miocardio y puede contribuir en el proceso de remodelado ventricular y apoptosis<sup>4</sup>. En numerosos estudios se ha demostrado que la frecuencia cardiaca es un factor pronóstico independiente en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida, y es notorio que la reducción relativa de la mortalidad guarda una relación directa con la modificación de la frecuencia cardiaca después de iniciado el tratamiento<sup>4</sup> (fig. 2). A mayor reducción de la frecuencia cardiaca, mayor disminución de la mortalidad; incluso cuando aumenta la frecuencia cardiaca también lo hace la mortalidad.

En el estudio SHIFT se analiza el posible beneficio de ivabradina respecto a placebo en 6.000 pacientes con insuficiencia cardiaca de cualquier etiología y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. Todos los pacientes reciben el tratamiento convencional recomendado en las guías de actuación terapéutica, incluidos bloqueadores beta en las dosis toleradas y si no hay contraindicación. La inclusión de pacientes ya ha comenzado y el seguimiento se prolongará durante 3 años.

En los períodos de descompensación de la insuficiencia cardiaca, con frecuencia es necesario el empleo de fármacos vasodilatadores e inotrópicos administrados por vía intravenosa. La taquicardia asociada al empleo de muchos de estos fármacos, especialmente en el caso de la dopamina y la dobutamina, puede tener un efecto nocivo que podría limitarse con el empleo simultáneo de ivabradina.

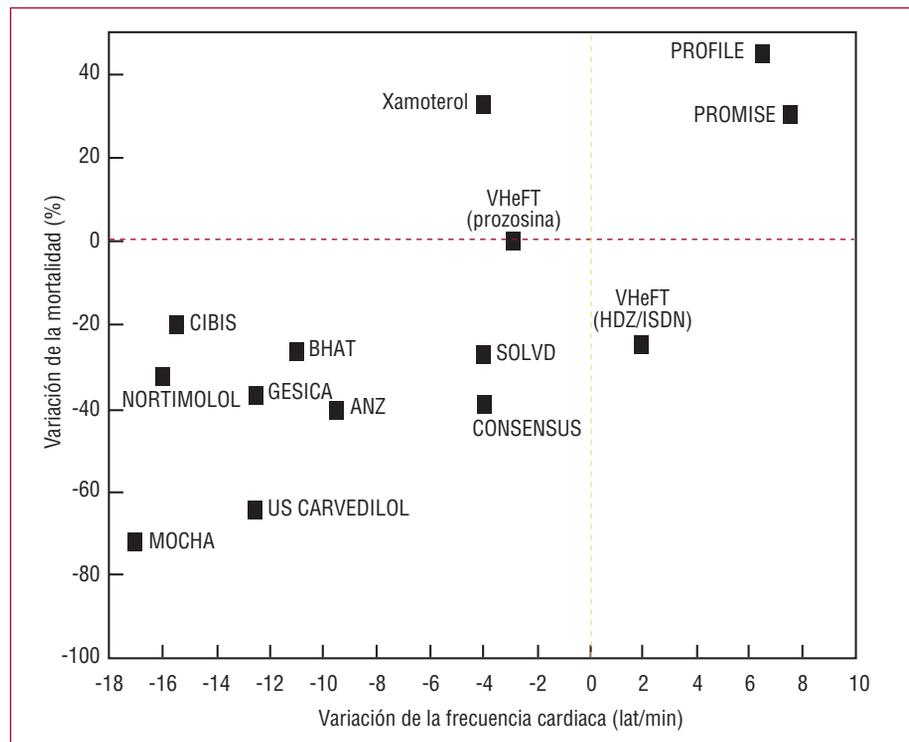
## INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA

En la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada, las alteraciones de la distensibilidad ventricular desempeñan un papel fisiopatológico importante que explica en parte las alteraciones hemodinámicas y los síntomas. Las alteraciones de la distensibilidad se agravan con la taquicardia, y la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina sin efecto en las propiedades lusitropicas podría ser de utilidad en estos pacientes. Estudios experimentales en animales han demostrado una mejoría de la función diastólica ventricular con ivabradina en comparación con bloqueadores beta<sup>19</sup>. Estas observaciones podrían servir de base para el diseño de ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica, situación clínica en la que las recomendaciones son empíricas, incluyendo el empleo de bloqueadores beta para reducir la frecuencia cardiaca.

Una situación similar podría encontrarse en pacientes con valvulopatías en las que se tolera mal la taquicardia, como la estenosis mitral o aórtica.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

En pacientes con cardiopatía isquémica, la frecuencia cardiaca guarda una relación directa con los episodios isquémicos, la muerte súbita, la muerte cardiovascular y la mortalidad total<sup>1-4,9,18</sup>. En pacientes con infarto de miocardio previo, el beneficio del tratamiento con bloqueadores beta es proporcional a la reducción de la frecuen-



**Fig. 2.** Relación entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la mortalidad observada en diversos estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica<sup>4</sup>.

cia cardiaca al principio del tratamiento. Los mecanismos implicados en el efecto beneficioso de la reducción de la frecuencia cardiaca pueden ser múltiples: reducción del consumo de oxígeno, aumento de la perfusión miocárdica, disminución de la aterogénesis<sup>20,21</sup> y de la rotura de placa de ateroma<sup>22</sup>, aumento de la circulación colateral<sup>23</sup> y mejoría de la función endotelial<sup>24</sup>. Estas observaciones justifican la investigación del posible efecto beneficioso de la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Una situación especial de riesgo está determinada por una fracción de eyección ventricular izquierda reducida. En el estudio BEAUTIFUL se compara el posible beneficio de ivabradina respecto a placebo en 10.000 pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y fracción de eyección  $\leq 39\%$ <sup>25</sup>. Los resultados de este estudio, cuyo período de inclusión ya ha terminado, permitirán conocer con exactitud las aplicaciones de ivabradina en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

## TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA

En ausencia de cardiopatía algunos pacientes presentan síntomas relacionados con taquicardia sinusal en reposo, con ejercicio ligero o taquicardia postural ortostática. La ausencia de hallazgos patológicos en esta población hace difícil el tratamiento, que se realiza de forma empírica con bloqueadores beta o antagonistas del calcio, que pueden exacerbar los síntomas debido al efecto inotrópico e hipotensor<sup>26</sup>. La reducción selectiva de la frecuencia cardiaca con ivabradina podría ser beneficiosa en estos pacientes.

## EXPLORACIONES CON IMAGEN

Algunas exploraciones cardiacas con imagen, como la resonancia magnética y la tomografía multicorte, ofrecen mejor calidad cuando la frecuencia cardiaca es baja, y en presencia de taquicardia se utilizan bloqueadores beta intravenosos, no exentos de efectos secundarios, principalmente hipotensión. La reducción selectiva de la frecuencia cardiaca en estos pacientes podría obtenerse con la administración intravenosa de ivabradina.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

En última instancia, la frecuencia cardiaca es un factor de riesgo bien reconocido en la población sana<sup>6-9,27</sup>. En estudios epidemiológicos clásicos, como el estudio de Framingham, la frecuencia cardiaca está claramente relacionada con el riesgo de mortalidad coronaria, muerte súbita y mortalidad total. Los mecanismos implicados son múltiples y básicamente los descritos en otros apartados de este capítulo. No existe ningún estudio de intervención en el que se analice el posible beneficio de la reducción de la frecuencia cardiaca con fines terapéuticos, por lo que es imposible establecer recomendaciones en el momento ac-

tual. En cierto modo, sucedió lo mismo con la hipertensión, la hipercolesterolemia y el tabaquismo y aún sucede con otros factores de riesgo, como las alteraciones del metabolismo de la glucosa que no cualifican como diabetes (respuesta anómala a la sobrecarga de glucosa, hiperinsulinemia). No obstante, la clara asociación de la frecuencia cardiaca con el riesgo cardiovascular justifica la realización de estudios de intervención, especialmente cuando concurren otros factores de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol.* 1986;57:F43-9.
2. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Chieman G, Nicod P, Henning H, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990;65:547-53.
3. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez Bernal F, Barlera S, Di Gregorio D, Latini R, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999;1 Suppl:H52-7.
4. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J.* 1999;1 Suppl:H64-9.
5. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation.* 2001;103:1428-33.
6. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993;125:1148-54.
7. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J.* 1986;7:279-88.
8. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res.* 2001;50:373-8.
9. Díaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
10. Ferrari R, Campo G, Gardini E, Pasanisi G, Ceconi C. Specific and selective I<sub>f</sub> inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. *Eur Heart J.* 2005;7 Suppl:H16-21.
11. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I<sub>f</sub> current inhibition with ivabradine. *Drugs.* 2004;64:1757-65.
12. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2003;107:817-23.
13. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-36.
14. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2004;25 Suppl:878.
15. López-Bescós L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and antianginal efficacy of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. A one-year randomized, double blind, multicenter trial. *Eur Heart J.* 2004;25 Suppl:876.

16. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
17. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J*. 2006;27:2341-81.
18. Eagle K, Lim M, Dabbous O, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al, for the GRACE registry investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
19. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:236-40.
20. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984;226:180-2.
21. Perski A, Olsson G, Landou C, Faire U, Theorell T, Hamsten A. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis; independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J*. 1992;123:609-16.
22. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate associated with coronary plaque disruption. *Circulation*. 2001;104:1477-82.
23. Patel S, Breall J, Diver D, Gersh BJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coronary Artery Dis*. 2000;11:467-71.
24. Fox K. Future perspectives of I<sub>f</sub> inhibition in various cardiac conditions. *Eur Heart J*. 2005;7:H33-6.
25. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I, for the BEAUTIFUL investigators. 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 Evaluation of the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) Study. *Am Heart J*. 2006; 162:860-6.
26. Yusuf S, Camm J. Sinus tachyarrhythmia and the specific bradycardic agents: a marriage made in heaven? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004;8:89-105.
27. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:1489-94.