

DOCTORANDO

Antonio José Fernández Romero

Departamento de Medicina

Lcdo. en Medicina y Cirugía General

Universidad de Sevilla

Facultativo Especialista en Cardiología

TESIS DOCTORAL

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN ENFERMEDAD
ARTERIAL CORONARIA ESTABLE: IVABRADINA FRENTE A
BETABLOQUEANTES**

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Rafael Vázquez García

Dr. Ernesto Díaz Infante

Director UGC Cardiología

Facultativo Especialista Cardiología

H. U. Puerta del Mar. Cádiz

H.U. Virgen Macarena. Sevilla

Sevilla, 16 de junio de 2014

AGRADECIMIENTOS

Debo un especial agradecimiento a mis dos tutores de tesis. Nos une una amistad cuyos principales valores son el respeto y la ayuda incondicional. Gracias a vosotros he podido culminar mi doctorado. Me siento orgulloso de teneros como amigos y compañeros. Son pocas las personas con tanta valía y capacidad de trabajo como vosotros. No sabéis cuánto os lo agradezco. Gracias, de corazón.

También quiero tener unas palabras de agradecimiento hacia el Prof. Jose María Cruz Fernández. Mis sentimientos de cariño hacia él son difíciles de describir. Siempre ha apostado por mí como un compañero más en la docencia de Cardiología a los estudiantes de Medicina. ¡Yo fui su pupilo, después fui su residente y ahora me trata como su compañero! Su calidad humana, docente y profesional hace que no lo considere mi profesor sino mi MAESTRO. Y, ser maestro es más que ser profesor. ¡Gracias, Maestro!

Gracias a todos mis compañeros del Hospital de Alta Resolución de Utrera y sobre todo al equipo de enfermería. Me siento cardiólogo gracias a Utrera y gracias al equipo que formamos.

Y por último, a lo que más quiero en esta vida: a mi familia. A mis padres, a mi esposa y a mis hijos. Ellos son mi vida, ellos son mi guía, yo no soy nada sin ellos.

DEDICATORIA

Desde hace años llevo esperando este momento para dedicar mi tesis doctoral al cardiólogo que quise como si fuera mi padre en la Cardiología.

Él me enseñó muchos valores en la vida, como un padre enseña a su hijo.

Él me enseñó a saber cuidar al paciente, como un padre cuida a su hijo.

Y curiosamente, él me enseñó a leer Holter.

Él sigue estando en mí, porque un hijo nunca olvida a su padre.

Al Dr. Federico Páxaro Vouillamoz

Te quiero, Fede.

Antoñito

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN

2.- HIPÓTESIS y OBJETIVOS

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.- RESULTADOS

5.- DISCUSIÓN

6.- LIMITACIONES

7.- RELEVANCIA CLÍNICA

8.- CONCLUSIONES

9.- ABREVIATURAS

10.- BIBLIOGRAFÍA

Apéndice: hoja de información al paciente y consentimiento informado

<u>ÍNDICE</u>	<u>página</u>
<u>1.- INTRODUCCIÓN</u>	
1.1.- Importancia de la Frecuencia Cardíaca	7
1.2.- Ritmo sinusal: corrientes iónicas y control por el Sistema Nervioso Autónomo	10
1.3.- Definición de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC)	14
1.4.- Aplicaciones de la VFC en distintos escenarios clínicos	15
1.5.- Factores influyentes en la VFC	25
1.6.- Métodos de medición y parámetros de la VFC	27
1.6. A) Medidas en el Dominio del Tiempo	29
1.6. B) Medidas en el Dominio de la Frecuencia	32
1.7.- Ivabradina	35
1.8.- Betabloqueantes	42
1.9.- Enfermedad arterial coronaria estable. Guías Europeas de Práctica Clínica para su manejo.	46
<u>2.- HIPÓTESIS y OBJETIVOS</u>	49
<u>3.- MATERIAL Y MÉTODOS</u>	
3.1.- Diseño del estudio	54
3.2.- Sujetos del estudio	
3.2.1.- Selección de pacientes	54
3.2.2.- Inclusión de pacientes	56

3.2.3.- Grupos de estudio	58
3.2.4.- Cálculo del tamaño muestral	60
3.3.- Sistemática de lectura de un Holter ECG 24 horas	61
3.4.- Base de datos	66
3.5.- Metodología estadística	69
<u>4.- RESULTADOS</u>	
4.1.- Características basales de los pacientes	71
4.2.- Parámetros del registro Holter	75
4.3.- Parámetros de la VFC	
4.3.1.- En el Dominio del Tiempo	79
4.3.2.- En el Dominio de la Frecuencia	86
4.4.- Seguimiento de los pacientes	92
4.5.- Del objetivo secundario	
Subanálisis en los pacientes diabéticos	93
<u>5.-DISCUSIÓN</u>	105
<u>6.-LIMITACIONES</u>	119
<u>7.- RELEVANCIA CLÍNICA</u>	121
<u>8.- CONCLUSIONES</u>	123
<u>9.- ABREVIATURAS</u>	126
<u>10.- BIBLIOGRAFÍA</u>	129
<u>Apéndices: Hoja de información al paciente y consentimiento informado</u>	145

SECCIÓN 1

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- IMPORTANCIA DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La frecuencia cardíaca (FC) es una variable finamente regulada ya que juega un papel crucial en la salud y en la enfermedad. Está claramente demostrado que una FC elevada en reposo es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular¹ tras los resultados de numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos^{2,3,4}; tanto en la población general⁵, como en hipertensos⁶, diabéticos o con cardiopatía isquémica⁷.

En los estudios de Framingham⁸ y Göteborg⁹ se demostró una relación entre la frecuencia cardíaca y muerte súbita cardíaca.

En 1993 se publicó un trabajo⁶ en relación a 4530 sujetos hipertensos, sin cardiopatía isquémica, entre 35 y 74 años de edad del estudio Framingham y ya se establece que la frecuencia cardíaca debe ser considerada un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular.

Un importante estudio de Ariel Díaz¹⁰, siguió durante 15 años a casi 25000 pacientes procedentes del registro “Coronary Artery Surgery Study”, y demostraron que, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, una frecuencia cardíaca basal elevada es un predictor de mortalidad total y cardiovascular e independiente de otros factores de riesgo y a todos los rangos de frecuencia superiores a 60 lpm (figura 1).

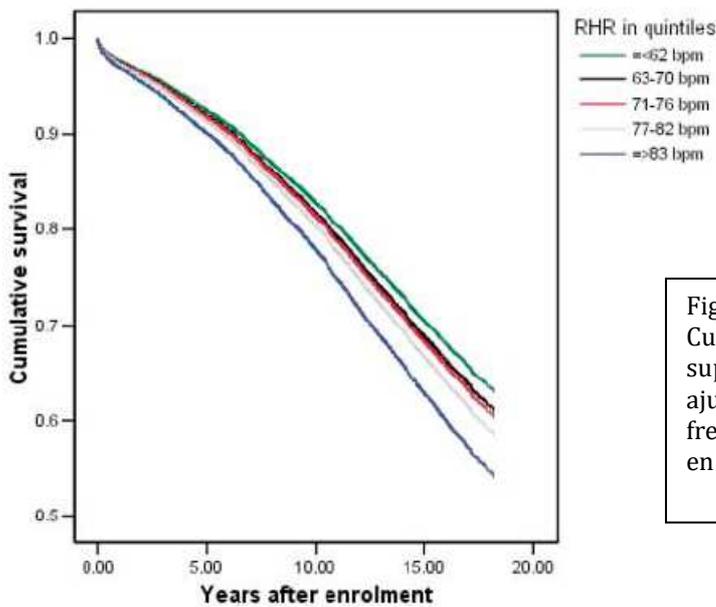


Figura 1. Curvas de supervivencia ajustada a la frecuencia cardiaca en reposo (RHR).

Un trabajo más reciente fue realizado sobre pacientes incluidos en el ensayo DIAMOND¹¹ (Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide). Siguió durante 10 años a más de 1500 pacientes con insuficiencia cardiaca y otros tantos con infarto de miocardio previo. En el análisis multivariado de Cox se demostró que la frecuencia cardiaca en reposo se asocia de manera independiente a un riesgo incrementado de la mortalidad total; resultando esta relación más fuerte en los pacientes infartados que en el grupo de insuficiencia cardiaca, especialmente a corto plazo.

En la figura 2 se puede apreciar el aumento de mortalidad (total, cardiovascular y de causa coronaria) registrado en este estudio conforme mayor es la frecuencia cardiaca basal de los pacientes.

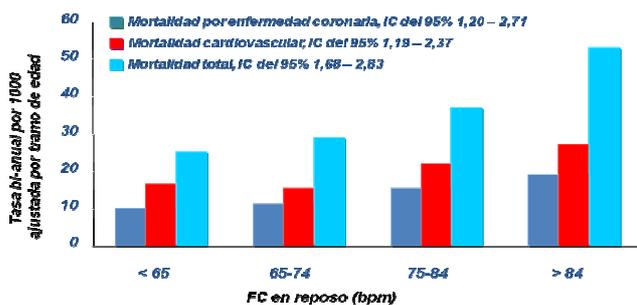
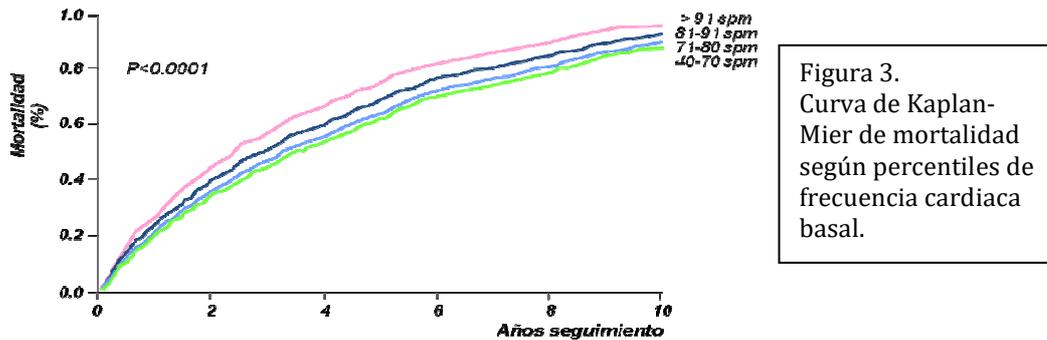


Figura 2. Diagrama de barras de la mortalidad total, cardiovascular y coronaria según percentiles de frecuencia cardiaca basal.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

En la figura 3 se representan las curvas de Kaplan-Mier de este estudio y se aprecia cómo las curvas de mortalidad por rango de frecuencia cardiaca se van separando conforme avanzan los años de seguimiento de la población.



Adentrándonos en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, la FC es el principal determinante de las demandas miocárdicas de oxígeno y del aporte coronario sanguíneo. Las demandas miocárdicas de O_2 suben con el aumento de la FC. Y por otro lado, si aumenta la FC se acorta la diástole que es la fase donde se perfunden las arterias coronarias y con ello disminuye el flujo sanguíneo coronario; facilitándose así la aparición de isquemia miocárdica.

La FC elevada también se ha correlacionado con la progresión de la placa de ateroma y con su rotura al aumentar el estrés hemodinámico al que se someten las arterias coronarias epicárdicas durante la sístole ¹². Por otro lado, hace ya 30 años se publicó en la revista Science ¹³ la relación inversa entre aterosclerosis y baja frecuencia cardiaca.

1.2.- RITMO SINUSAL: corrientes iónicas y control por el Sistema Nervioso Autónomo

El ritmo cardiaco normal es el ritmo sinusal, es decir, aquel controlado por el nodo sinoauricular, gracias a la especiales características del potencial de acción de estas células consideradas como el marcapasos fisiológico del corazón.

Estas células tienen la propiedad del automatismo cardiaco, debido a que en su potencial de acción poseen una despolarización diastólica continua (fase 4 del potencial de acción, ver figura 4) que desplaza el potencial de membrana desde el final de la repolarización hacia su valor umbral, para así iniciar un nuevo potencial de acción. En esta fase influyen diversas corrientes: la corriente marcapasos de entrada de iones Na^+ y K^+ (corriente I_f) y las corrientes de entrada de calcio a través de los canales tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$) y tipo T ($I_{\text{Ca,T}}$).

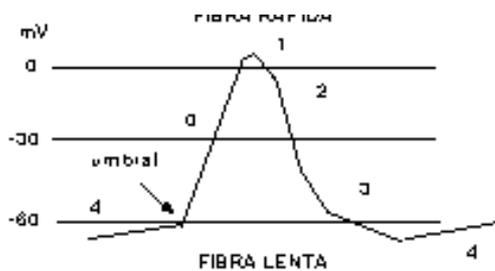


Figura 4.
Potencial de acción de las células del nodo sinoauricular.

La corriente I_f presenta varias características diferenciadoras de otras corrientes iónicas cardiacas y por eso le dieron el nombre de “graciosa” (funny)¹⁴: permite la entrada de Na^+ y K^+ ; se activa al hiperpolarizar el potencial de membrana y se regula por la concentración intracelular de AMPc (facilita la apertura de las proteínas del canal).

Aunque el automatismo cardíaco es intrínseco por todas estas corrientes, la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco están claramente influenciados por el sistema nervioso autónomo. Éste regula la frecuencia cardíaca y la despolarización diastólica continua, como a continuación se explica.

La influencia del sistema simpático es debida a la norepinefrina liberada en los terminales postganglionares simpáticos, la cual activa a los receptores β -adrenérgicos que provoca un aumento de la concentración celular de AMPc y éste provoca que el potencial de acción de reposo llegue a valores menos negativos (hipopolarización) y por otro lado, aumenta la amplitud de la corriente I_f conllevando una aceleración de la pendiente de la fase de despolarización diastólica del potencial de acción (figura 5).

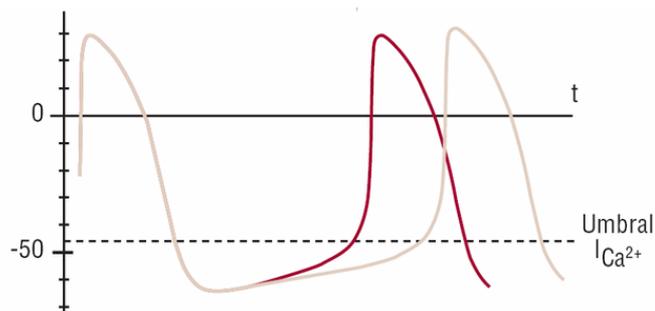


Figura 5.
Influencia del aumento del tono simpático (en rojo oscuro) sobre el potencial de acción de las células del nodo sinoauricular

En cambio, la influencia del sistema parasimpático es debida a la acetilcolina (ACh) liberada en los terminales parasimpáticos, la cual estimula los receptores muscarínicos M2, conllevando un incremento de la conductancia de la membrana al K^+ : el potencial de acción en reposo llega a valores más negativos; y por otro lado, la acetilcolina inhibe la hiperpolarización activada por la corriente marcapasos I_f , y como consecuencia se aplanan la inclinación de la fase 4 del potencial de acción con el consecuente enlentecimiento de la frecuencia de descarga sinusal (figura 6).

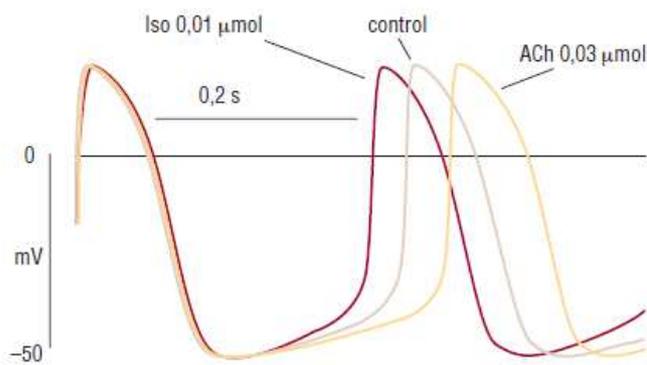


Figura 6. Influencia del aumento de concentración de Acetilcolina sobre el potencial de acción de las células del nodo sinoauricular.

Extrínsecamente, también influyen hormonas circulantes, así como reflejos barorreceptores y cardiorespiratorios ¹⁵.

La actividad simpática aumentada puede ser arritmogénica como consecuencia de la liberación de Norepinefrina y Epinefrina. Asimismo, la hiperactividad simpática participa en la génesis de arritmias en todos sus mecanismos: aumento del automatismo normal y anormal, actividad desencadenada y anomalías en el impulso cardíaco ¹⁶.

Por el contrario, el tono vagal es cardioprotector al oponerse a la liberación de norepinefrina presináptica, hiperpolariza el potencial de reposo por aumento de la permeabilidad a K^+ y disminuye la pendiente de la fase 4 del potencial de acción. En consecuencia, la hiperactividad parasimpática aumentada parece prevenir muchas arritmias cardíacas ¹⁷.

Existe una constante interacción entre la actividad simpática y parasimpática. En reposo, el tono vagal prevalece y las variaciones de la frecuencia cardíaca son muy dependientes de esta modulación. La influencia del tono parasimpático parece ser mayor que al efecto del tono simpático probablemente por dos mecanismos independientes: por mediación colinérgica se induce una menor liberación de la noradrenalina liberada en respuesta a la actividad simpática y, por una atenuación colinérgica de la respuesta a un estímulo adrenérgico ¹⁸.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

La frecuencia cardiaca presenta característicamente un ritmo circadiano: aumenta por la mañana (por el aumento de la actividad simpática), disminuye por la noche en la fase no REM (por predominio del tono vagal) donde sólo se interrumpe bruscamente en la fase REM por interrupción del tono vagal.

La presencia de la denominada “arritmia sinusal respiratoria fisiológica” es una medida de salud cardiovascular. Estos cambios rítmicos de la frecuencia cardiaca durante la respiración son mediados por el Reflejo de Hering-Breuer, mediante el cual en la inspiración aumenta la frecuencia cardiaca porque se inhibe el tono eferente vagal y aumenta el simpático.

1.3.- DEFINICIÓN DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC)

La VFC es la cuantificación de las oscilaciones de la longitud del ciclo sinusal: es la medida de la variación de un ciclo cardiaco normal con el siguiente latido normal en ritmo sinusal.

La distancia entre latido y latido dentro del ritmo sinusal cardiaco no es constante; pues bien, a esas fluctuaciones de la distancia entre los latidos consecutivos sinusales se conoce como VFC.

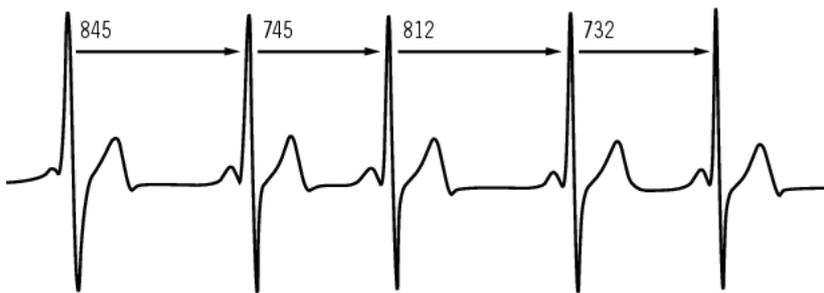


Figura 7. Ejemplo gráfico de las fluctuaciones de las distancias entre latido y latido (en este caso en un ECG con intervalo PR corto sin onda de preexcitación)

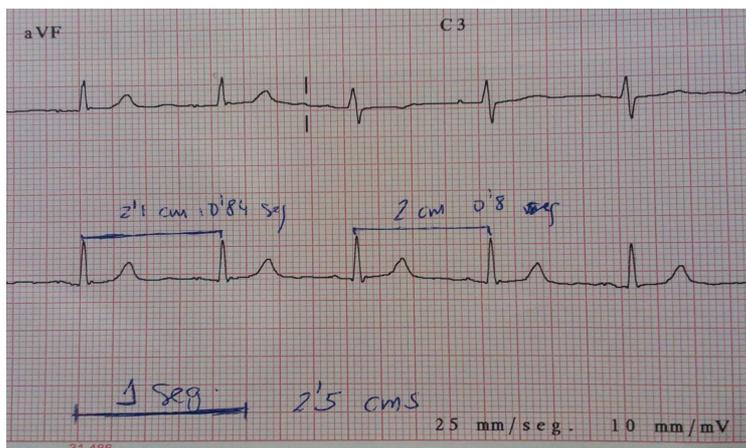


Figura 8. Ejemplo de cálculo real de la variación en la distancia entre 2 ondas R de origen sinusal.

VFC no debe ser confundida con la frecuencia cardiaca ya que es un término que puede llevar a error ¹⁹, aunque ambos parámetros están directamente relacionados.

La VFC constituye un método de valoración no invasiva de la regulación del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) a nivel del nodo sinusal, ya que éste juega un

papel principal en el control de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca como mencionamos anteriormente ²⁰.

1.4.- APLICACIONES DE LA MEDICIÓN DE LA VFC EN DISTINTOS ESCENARIOS CLÍNICOS

En las últimas décadas se ha desarrollado ampliamente el análisis de la VFC en diferentes patologías: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, trasplante cardiaco, neuropatía diabética, hipertensión arterial, enfermedades neurológicas, insuficiencia renal, prolapso valvular mitral, en rehabilitación cardiaca y tras la administración de ciertos fármacos; pero aún no existen estudios esclarecedores que determinen la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los diferentes parámetros de la VFC para mortalidad y morbilidad en diferentes grupos de pacientes ²¹; por lo que aún queda por dar el paso de la investigación clínica de la VFC a que sea un parámetro de valor clínico.

La implicación clínica de la VFC está claramente reconocida en sólo 3 condiciones clínicas:

- Como predictor de riesgo de arritmias o muerte súbita cardiaca en pacientes postinfarto agudo de miocardio. En la fisiopatología de la arritmogénesis y muerte súbita cardiaca tras el infarto de miocardio se implica fuertemente un desbalance autonómico con incremento de la actividad simpática y disminución del tono vagal ²².
- Predictor de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Cardiaca ²³
- Como marcador de neuropatía diabética ²⁴.

A continuación veremos más detenidamente el papel de la VFC como un factor de riesgo de morbimortalidad en distintas situaciones patológicas.

A) EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)

Tras un IAM ocurre una denervación autonómica del miocardio, con un predominio del sistema nervioso simpático y descenso de la función vagal, conllevando un descenso de la VFC y un aumento de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita cardíaca durante las primeras semanas del evento coronario ²⁵. Esta disminución de la supervivencia en pacientes postIAM con VFC baja se ha demostrado ser independiente de los clásicos factores de riesgo: disfunción sistólica ventricular izquierda, el aumento de ectopia ventricular y la presencia de postpotenciales tardíos.

Incluso se ha demostrado que la VFC baja es más potente predictor de eventos arrítmicos y de muerte súbita en postIAM reciente que incluso la Fracción de Eyección de Ventriculo Izquierdo (FE VI) (si bien, ambos tienen poder similar de predicción en cuanto a mortalidad cardíaca total) ²⁶. En cambio, una vez ya en la fase crónica del infarto de miocardio, la FE VI es predictor más potente.

No se sabe claramente si la VFC disminuida forma parte del mecanismo de incremento de la mortalidad en el postIAM o es un simple marcador de mal pronóstico. La VFC baja no es sólo un reflejo de la hiperactividad simpática sino que también refleja una depresión de la actividad vagal, la cual tiene una estrecha relación con la génesis de arritmias ventriculares y muerte súbita.

La primera aplicación de la VFC en pacientes con cardiopatía isquémica fue descrita en 1978 por Wolf y col ²⁷. Calcularon la varianza de los intervalos RR en una

simple tira de ritmo del ECG de admisión en la Unidad Coronaria y observó que los pacientes postinfarto de miocardio con baja VFC presentaban mayor mortalidad intrahospitalaria.

El primer “gran estudio” que demostró la asociación de una mayor mortalidad postinfarto agudo de miocardio con una VFC disminuida, fue el de Kleiger y col ²⁸ en 1987, basado en 808 pacientes del MPIP (Multicenter Post Infarction Program). Los datos sugieren un riesgo relativo de mortalidad 5.3 veces mayor en los pacientes con una baja VFC.

Estos resultados fueron confirmados por los estudios posteriores de Farrel y Bigger, realizados a comienzos de la década los 90. Los datos de Farrel y col ²⁹, probaron que una VFC disminuida no sólo predecía una mayor mortalidad total postinfarto, sino también identificaba pacientes con un mayor riesgo de eventos arrítmicos mayores, incluyendo muerte súbita y taquicardia ventricular monomórfica sostenida sintomática. En el estudio de Bigger y col ³⁰ se demostró una mayor mortalidad súbita y total postinfarto entre los pacientes del MPIP, que mostraban una VFC disminuida, estimada mediante análisis espectral de la misma.

Finalmente, en el recientemente publicado estudio multicéntrico ATRAMI ³¹ (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), que incluyó a 1284 pacientes postinfarto de miocardio, se demostró que tanto la disminución de la VFC como una sensibilidad barorefleja deprimida, se asociaban con un significativo incremento de la mortalidad total postinfarto. En estos pacientes, el riesgo de mortalidad cardíaca era de un 17% en los casos con SDNN < 70 mseg, mientras que la cifra de mortalidad cardíaca a 2 años rondaba el 2% si SDNN >100 mseg.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Como veremos más adelante, la SDNN es una de las principales variables de la VFC y corresponde a la desviación estándar de todos los intervalos RR (raíz cuadrada de la varianza de los intervalos RR).

La disminución del SDNN en las primeras 24h postIAM está significativamente relacionada con el pico de CPK, con la clase Killip y con la disfunción ventricular sistólica³².

Se ha intentado establecer puntos de corte de los parámetros de VFC en el contexto del IAM para estimar el riesgo:

En un metaanálisis de 3489 pacientes postIAM estudiados para VFC¹⁹, aquellos con SDNN < 70 mseg tenían una tasa global de mortalidad del 21,7%, comparado con el 8,1% de mortalidad para SDNN > 70 mseg. Es decir, tenían casi 4 veces más posibilidades de morir en los próximos 3 años aquellos infartados con SDNN < 70 mseg.

Otros estudios marcan como punto de corte un SDNN < 50 ms. El estudio de Kleiger y col³³ clasificaron el riesgo de mortalidad a 31 meses postIAM en un 34,4% si tenían SDNN < 50 ms; en 13,8% para SDNN entre 50 y 100 ms; mientras que el riesgo era del 9% si SDNN > 100 ms.

También podemos tomar como punto de corte para mayor riesgo en pacientes postIAM, un valor de rMSSD > 17,5 mseg según lo publicado por Stein³⁴.

rMSDD (Root-mean squared successive difference) equivale a la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias de los intervalos RR elevados al cuadrado.

En otro trabajo, determinaron que el valor predictivo positivo para predecir Muerte Súbita fue del 17% para rMSDD, del 20% para SDNN, 29% para FE VI < 40% y del 40% para SDNN baja + FE VI < 40%³⁵.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

La VFC tras un IAM disminuye precozmente, pero la recuperación no es completa hasta los 6-12 meses después del mismo ³⁶. De hecho, la VFC medida al año del IAM también predice la mortalidad posterior.

Por consenso general, la VFC en postIAM debe ser valorada a los 7 días del ingreso por IAM ²⁵.

Con los estudios previamente mencionados, el valor predictivo de la VFC en la estratificación de riesgo postinfarto de miocardio ha quedado bien establecido: una baja VFC tras un IAM es un predictor independiente de mortalidad en general y de muerte súbita cardíaca ^{37, 38}.

B) EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE

Hay muy pocos datos sobre el estudio de la VFC en pacientes con cardiopatía isquémica tipo angina estable.

En el 2001 se publica en el JACC a cargo de Kop y col ³⁹, un trabajo sobre 19 varones con angina de pecho estable a los que se les colocaba un Holter ECG de 48 horas, y se les provocaba isquemia miocárdica con ejercicio o con estrés mental. Comprobaron que los componentes de Alta Frecuencia de la VFC (HF) decrecían desde 60 minutos antes de la isquemia (por 4 minutos antes los componentes de LF); permaneciendo bajos los valores de la VFC tras 20 minutos de recuperar el descenso del ST.

Más adelante estudiaremos en profundidad el significado de estas variables.

LF y HF son dos medidas de las VFC en el Dominio de la Frecuencia, lo cual representa cuántos ciclos de un determinado suceso ocurren en un periodo de tiempo determinado. HF (alta frecuencia) comprende las frecuencias entre 0,15 y 0,4 Hz y es

un marcador de actividad parasimpática; mientras que LF (baja frecuencia) comprende las frecuencias entre 0,04 y 0,15 Hz y corresponde a un marcador de actividad simpática.

Recientemente, en 2012, Pivatelli y col. han llevado a cabo un estudio ⁴⁰ analizando la VFC en 77 pacientes sometidos a coronariografía (por dolor torácico, excluyendo los síndromes coronarios agudos). Encuentran que aquellos pacientes que tenían obstrucciones coronarias tenían valores más bajos de SDNN, rMSDD, pNN50 y HF que aquellos sin lesiones coronarias.

Un interesante trabajo de Evrengul y col ⁴¹ correlaciona los valores de la VFC con la reducida recuperación de la frecuencia cardíaca tras ergometría, comparando personas sanas con pacientes con cardiopatía isquémica estable. Los pacientes isquémicos tenían peor recuperación de la frecuencia cardíaca, lo que significa un reducido tono parasimpático. Asimismo, estos pacientes isquémicos tenían valores significativamente más bajos de HF (indicador de actividad vagal), de SDNN, rMSDD y pNN50; mientras que tienen valores más altos (correlación negativa) con LF (actividad simpática) y la relación LF/HF.

También se ha demostrado que los pacientes con angina de pecho estable, sin infarto previo y sin fármacos que afecten al nodo sinusal tienen valores similares a personas sanas en SDNN, SDANN y LF/HF. En cambio, tenían valores menores de HF, LF, SD, rMSDD y pNN50. Indicando por tanto que este grupo de pacientes son de buen pronóstico ⁴².

En conclusión, en pacientes con cardiopatía isquémica estable no hay ningún estudio relevante que relacione el estudio de la VFC con la morbimortalidad cardiovascular.

Asimismo, no hay ningún trabajo en la literatura que compare la influencia sobre la VFC de distintos fármacos antianginosos.

C) EN TRASPLANTE CARDIACO

Está demostrado que los pacientes trasplantados del corazón tienen una VFC baja, similar a pacientes con IAM que tuvieron arritmias ventriculares malignas durante el ingreso; lo cual es una evidencia indirecta que la denervación autonómica miocárdica juega un papel evidente en la génesis de las arritmias malignas. En este mismo estudio de Rodríguez y col, observaron que los pacientes con IAM, pero que no tuvieron arritmias durante el ingreso, tenían mejor VFC que los pacientes trasplantados ⁴³.

La aparición en algunos pacientes trasplantados de componentes espectrales, refleja la reinervación cardiaca, que habitualmente es de origen simpático y suele ocurrir precozmente ó en 1-2 años ⁴⁴.

D) EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con Insuficiencia Cardiaca Congestiva (ICC) tienen un disbalance del Sistema Nervioso Autonómico, con predominio del tono Simpático, lo cual contribuye a la progresión de la misma IC y empeora la supervivencia por arritmias ventriculares malignas y por muerte súbita cardiaca ⁴⁵.

Un esclarecedor trabajo polaco sobre la relación entre VFC e ICC encuentra los siguientes resultados ⁴⁶:

-Se observan menores valores de SDNN y SDANN en pacientes con peor clase funcional de la NYHA y en los que tenían Taquicardias Ventriculares en el Holter ECG.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

-Se observan menores valores de SDNN y rMSSD si eran diabéticos, pero no había diferencias en el estudio de VFC entre pacientes hipertensos o no hipertensos.

-Los valores de VFC eran iguales en pacientes con IC de causa isquémica que entre aquellos con miocardiopatía dilatada no isquémica.

Por otro lado, en un estudio de pacientes con ICC sin tratamiento con IECAs ⁴⁷ se apreciaba un menor poder espectral en LF y TF con la peor clasificación NYHA del paciente. La disminución de LF guardaba una relación directa con la disminución de la FE VI.

Así que la VFC baja es un potente predictor independiente de peor pronóstico en ICC crónica, pero también en la IC inestabilizada y en la severa.

En el estudio de Aronson ⁴⁸, según la curva de Kaplan-Mier y la regresión multivariante de Cox, los predictores independientes de riesgo de muerte fueron: SDNN, SDANN, LF y VLF.

El trabajo de Ponikowski y col ⁴⁹, llega a afirmar que se debe recomendar el estudio de VFC en pacientes con ICC para estratificar el riesgo e intensificar el tratamiento si procede, ya que determinaron como predictores independientes de muerte en pacientes con ICC: mayor grado NYHA, menor FE VI, menor consumo de oxígeno, presencia de TV en el Holter, menor SDNN, menor SDANN y menor componente espectral LF. En este trabajo, la curva de supervivencia de Kaplan-Mier fue de un 78% para pacientes con SDNN < 100 mseg, comparado con el 95% de supervivencia en pacientes con SDNN > 100 mseg.

Finalmente, el estudio UK-Heart demostró que una VFC disminuida se asociaba a un incremento de la mortalidad total y por fallo de bomba en pacientes con Insuficiencia Cardíaca ²³.

E) EN NEUROPATÍA DIABÉTICA

Se ha demostrado que si un diabético tiene una VFC baja (sin cardiopatía isquémica previa) puede ser un signo que precede a la expresión clínica de la neuropatía disautonómica (DAN), la cual es una complicación frecuente y seria en personas diabéticas.

Esta DAN se caracteriza por la precoz degeneración neuronal de pequeñas fibras nerviosas, tanto simpáticas como parasimpáticas. Sus manifestaciones clínicas con la hipotensión postural, taquicardia persistente, atonía vesical y diarrea nocturna.

La neuropatía autonómica cardiovascular se asocia frecuentemente con un incremento de riesgo de isquemia miocárdica, arritmias ventriculares, intolerancia al ejercicio y mortalidad. De hecho, cuando aparece esta neuropatía, la mortalidad estimada a los 5 años es del 50%, por lo que su detección precoz subclínica invita a reforzar el tratamiento y estrechar la vigilancia a aquellos diabéticos con baja VFC ⁵⁰.

F) EN ADULTOS SANOS

Investigadores del estudio Framingham han publicado las medidas de la VFC en 736 ancianos, y su relación con todas las causas de enfermedad durante un seguimiento de 4 años, concluyendo que la VFC da una información pronóstica independiente de los tradicionales factores de riesgo ⁵¹.

Stein y Kleiger en otros de sus estudios, también demostraron que la VFC disminuida tiene valor predictivo de mortalidad entre adultos sanos. ⁵²

En 2002 se publica un trabajo de Sosnowski y col ⁵³ donde establecen los límites normales de la VFC en la población sana. Estos estudios son obtenidos de un número

reducido de pacientes, así que deben ser considerados como aproximados y no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Aunque más adelante se explican los diferentes parámetros de la VFC, a continuación se hace mención de los valores normales que establece este artículo en la tabla 1:

Variable	Unidades	Valores normales (media ± DE)
Medidas en el dominio del tiempo en análisis de 24 h		
SDNN	ms	141 ± 39
SDANN	ms	127 ± 35
RMSSD	ms	27 ± 12
Índice triangular VFC	ms	37 ± 15
Medidas en el dominio de la frecuencia analizadas en registro de 5 min en reposos en decúbito supino		
Total power	ms ²	3.466 ± 1.018
LF	ms ²	1.170 ± 416
HF	ms ²	975 ± 203
LF	un	54 ± 4
HF	un	29 ± 3
LF/HF relación		1,5-2,0

Tabla 1. Valores normales (media ± desviación estándar) de los distintos parámetros de la VFC obtenidos en el trabajo de Sosnowski en una población sana.

En una población coreana se ha comprobado una relación inversa entre la escala de riesgo Framingham y SDNN, rMSDD, pNN50, LF y HF ⁵⁴ .

En conclusión, los parámetros de VFC también tienen poder predictivo de incremento de riesgo de enfermedad cardíaca a 10 años en población sana ⁵⁵ .

G) VFC EN OTRAS SITUACIONES

Existen estudios relacionando la VFC con otras patologías cardiovasculares: Hipertensión Arterial, Miocardiopatía Hipertrófica ⁵⁶... pero aún son objeto de

investigación sin que puedan derivarse conclusiones diagnósticas ni pronósticas de las mismas en el momento actual.

1.5.- FACTORES INFLUYENTES SOBRE LA VFC

A) FÁRMACOS

Se observa un aumento de la VFC en pacientes bajo tratamiento con IECAs y con betabloqueantes.

- Los **BETABLOQUEANTES (BB)** mejoran el pronóstico tras un infarto de miocardio por su influencia sobre el Sistema Nervioso Simpático. En las primeras semanas del tratamiento con BB tras un IAM, se aumentan los valores de SDNN, SDANN y LF/HF (sin diferencias entre atenolol y metoprolol, aunque el atenolol conseguía reducir más la frecuencia cardiaca y conseguía mayor rMSDD⁵⁷).

- En pacientes con infarto de miocardio antiguo y sin insuficiencia cardiaca, el tratamiento crónico con **IECAs** se ha demostrado que restaura más la normalidad del tono autonómico cardiaco porque baja la relación LF/HF y eleva HF. Este estudio comparaba la VFC de un Holter ECG al inicio del tratamiento y a los 12 meses⁵⁸.

- El efecto de la **AMIODARONA** sobre la VFC no está claro. En el ensayo clínico EMIAT⁵⁹ donde incluían pacientes postIAM con FE <40% que eran randomizados a tratamiento convencional versus adición de amiodarona, sólo el grupo que tenía más bajos valores de VFC (SDNN < 50 mseg) se beneficiaban a posteriori del tratamiento con amiodarona.

- La **FLECAINIDA Y PROPAFENONA** disminuyen las medidas de VFC en el Dominio del Tiempo en pacientes con arritmias ventriculares.

Propafenona redujo mucho más los componentes de LF que los de HF, reduciendo significativamente por tanto la relación LF/HF.

Flecainida disminuye la VFC en pacientes postinfarto de miocardio. Como sabemos, la flecainida está contraindicada en el IAM por aumento de mortalidad en el ensayo clínico CAST⁶⁰.

- No hay datos en la bibliografía actual del efecto de la **IVABRADINA** sobre la VFC en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tampoco existen estudios que comparen el efecto sobre la VFC de ivabradina versus betabloqueantes en pacientes con cardiopatía isquémica. En 2012 se publica en la reconocida revista Heart un estudio a doble ciego entre betabloqueantes e ivabradina en diabéticos no cardiópatas. Llegan a la conclusión que con igual reducción de frecuencia cardiaca, la VFC aumentaba consistentemente más con los betabloqueantes y sólo mejoraba un poco la SDNN con la ivabradina, sin diferencias estadísticamente significativas⁶¹.

B) REHABILITACIÓN CARDIACA

Existen multitud de trabajos que demuestran el efecto beneficioso de un programa de Rehabilitación Cardiaca (RHC) y Prevención Secundaria en pacientes postinfartados, de tal manera que disminuye la muerte súbita y la mortalidad cardiovascular entre otros muchísimos efectos beneficiosos.

En el año 1996, se publica en el European Heart Journal a cargo de Malfatto⁶² un estudio sobre la modulación del tono autonómico sobre la VFC en pacientes sometidos a un programa de ejercicio físico tras un IAM. Estudió la VFC antes de comenzar un programa de RHC, a las 8 semanas del mismo y tras 1 año de su fin; y lo

comparó con un grupo control de postinfartados no sometidos a RHC (estudiando la VFC en fechas analógicas al grupo de estudio). Ambos grupos partían con valores similares de VFC. La VFC no varió nada ni a las 8 semanas ni al año en el grupo que no realizaba rehabilitación; y sin embargo, en el grupo con RHC se apreciaba un incremento del SDNN en un 25%, del rMSSD en 69%, pNN50 en 120% y reducía el LF/HF en un 30%: manteniéndose dichos cambios al año de evolución.

Otro estudio del mismo autor ⁶³ compara los efectos de la RHC en 3 grupos: un grupo de pacientes rehabilitados en tratamiento con BB, otro grupo de rehabilitados sin BB y un tercer grupo de pacientes no rehabilitados pero que sí toman BB. En el grupo con BB pero sin RHC, no varió la VFC comparándolo con los valores basales, mientras que sí aumentó la VFC en los otros grupos rehabilitados, siendo mayor aún la mejoría en el grupo de pacientes rehabilitados bajo tratamiento con BB. Así que, tras un IAM, la asociación de BB con RHC induce un balance simpaticovagal favorable acelerando la recuperación a un normal control autonómico.

Carunchio y colaboradores ⁶⁴ también estudiaron la VFC mediante un registro Holter de 24 horas, comparando un grupo que hizo un programa de RHC con un grupo control (todos eran pacientes postIAM no complicado y sin isquemia residual). No hubo diferencias significativas en SDNN y en LF pero sí en pNN50, HF y en la relación LF/HF.

Por lo tanto, se concluye que el entrenamiento físico modifica el balance simpático-vagal del ritmo cardiaco hacia un incremento persistente del tono parasimpático, lo cual es bien conocido que lleva a un mejor pronóstico y protege contra eventos arrítmicos ⁶⁵.

1.6.- MÉTODOS DE MEDICIÓN Y PARÁMETROS DE LA VFC

La metodología del estudio de la VFC fue establecida por la Special Report Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y de la NASPE ⁶⁶.

Lo más utilizado en la práctica clínica para la medida de la VFC es la lectura de un registro electrocardiográfico de 24 horas (Holter ECG 24 horas), lo cual resulta laborioso ya que requiere un análisis muy preciso de todos los latidos sinusales, excluyendo los latidos extrasistólicos y los artefactos.

No obstante, se ha demostrado que tiene valor una estimación de la VFC en corto tiempo (registro ECG de 5 minutos, en reposo y sin extrasístoles) para preseleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán del estudio largo de 24 horas ⁶⁷. Este método de estudio corto selecciona aquellos pacientes con baja VFC, siendo seguro y eficiente para elegir pacientes con mayor probabilidad de eventos cardiacos durante el seguimiento ⁶⁸.

La VFC puede cuantificarse de dos formas: calculando índices basados en operaciones estadísticas sobre los intervalos RR (Análisis en el Dominio del Tiempo), o mediante el análisis espectral de un conjunto de intervalos RR (Análisis en el Dominio de la Frecuencia). Ambas determinaciones se correlacionan.

Los más usados en la práctica clínica son los parámetros en Dominio de Tiempo con un Holter ECG de 24 horas.

A) MEDIDAS EN EL DOMINIO DEL TIEMPO:

Son las variables más simples de determinar y las más fáciles de entender.

Estas medidas se basan en la cuantificación de las variaciones de la duración de los ciclos cardiacos durante unos determinados intervalos de tiempo.

Para su análisis hay que señalar correctamente todos los complejos QRS de un registro ECG continuo y se analizan los intervalos RR (también denominados NN): intervalo entre dos complejos QRS adyacentes resultantes de despolarizaciones sinusales.

A.1.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Hay 6 medidas en dominio de tiempo, dependiendo si nos basamos en los intervalos RR o si nos basamos en las diferencias entre intervalos RR adyacentes. Estas variables pueden derivarse del estudio del registro ECG total, o bien referirse a segmentos más cortos del registro (así se puede estudiar y comparar la VFC durante el sueño o la vigilia; en reposo o con el ejercicio, o por ejemplo antes y después de una medicación).

1.- SDNN:

Desviación estándar de todos los intervalos RR (corresponde a la raíz cuadrada de la varianza de los intervalos RR).

Esta variable refleja todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el periodo de registro.

Se expresa en milisegundos (ms)

Es el parámetro de la VFC de mayor valor pronóstico²⁵.

Las siguientes 2 variables se calculan a partir de segmentos de 5 minutos del periodo de monitorización total de 24 horas:

2. - SDANN:

Desviación estándar de la media de los intervalos RR, medidos cada 5 minutos durante todo el registro (expresado en ms).

Esta variable valora los cambios de la frecuencia cardiaca más a largo plazo, es decir, valora aquellos cambios que se repiten con ciclos mayores de 5 minutos (y por lo tanto, tiende a ignorar los cambios de la frecuencia cardiaca que ocurren a corto plazo, como son las debidas a la arritmia sinusal respiratoria).

3.- SDNN índice (denominado ASDNN en nuestro trabajo):

Es la media de las derivaciones estándar de todos los intervalos RR tomados cada 5 minutos sobre un registro de 24 horas (expresado también en ms).

Esta variable es justo la contraria a la anterior, ya que mide las fluctuaciones que se repiten con ciclos menores de 5 minutos (como las provocadas por la arritmia sinusal respiratoria) e ignora los cambios a largo plazo.

Las variables derivadas de las diferencias entre los intervalos RR sucesivos son las 3 siguientes:

4. - RMSDD: (Root-mean squared successive difference)

Equivale a la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias de los intervalos RR elevados al cuadrado. Se mide en ms.

5.- NN50:

Número de pares de intervalos RR adyacentes con diferencias inferiores a 50 mseg. Se mide en %

6.- pNN50:

Es el NN50 dividido entre el número total de intervalos RR.

De estas variables, rMSDD y pNN50²⁵ son las que reflejan la actividad parasimpática.

A.2) MÉTODOS GEOMÉTRICOS:

Corresponden al Índice Triangular de VFC y a la interpolación triangular del histograma de los intervalos RR.

Estas dos variables no han sido analizadas en nuestro estudio.

Tabla 1. Medidas en el Dominio del Tiempo		
Variable	Unidad	Descripción
SDNN	Ms	SD de los intervalos NN
SDANN	Ms	SD de los intervalos NN medios cada 5'
SDNN index	Ms	Promedio de las SD de los intervalos NN cada 5'
RMSSD	Ms	Raíz cuadrada del promedio de las diferencias (al cuadrado) de los intervalos NN.
NN50	Ms	Nº de intervalos con diferencias sucesivas > 50 ms.
pNN50	%	NN50/nº total de intervalos NN.
Trian. Index	—	Nº total de intervalos NN / altura del histograma.
TINN	Ms	Base del triángulo ajustado por mínimos cuadrados.

Tabla 2. Variables de la VFC en el Dominio del tiempo, unidad de medida y explicación.

B) MEDIDAS EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA

Es otro método para describir fenómenos rítmicos, en términos de frecuencia. Es decir, establece cuántos ciclos de un determinado suceso ocurren en un periodo de tiempo determinado.

Se usa la unidad Herz (Hz) para medir la frecuencia: 1 Hz es igual a 1 ciclo por segundo, por lo tanto si la FC fuera fija en 60 latidos por minuto, le correspondería 1 Hz; pero como la FC es variable, podemos registrar múltiples espectros de frecuencia.

El análisis por Dominio de Frecuencia usa fórmulas matemáticas complejas para comprender cómo la varianza total está distribuida en diferentes componentes de la frecuencia.

La señal de VFC contiene distintos componentes rítmicos definidos que conllevan una significación fisiológica, y nos encontramos con los siguientes componentes espectrales:

B.1) ALTA FRECUENCIA: (*High Frequency: HF*): comprende las frecuencias entre 0,15 y 0,4 Hz (es decir, variaciones que se repiten cada 2,5 a 6,6 seg).

En este rango están incluidos los componentes asociados a variaciones originadas por la respiración (este ritmo es debido a los cambios de la presión intratorácica y a las variaciones mecánicas causadas por la respiración). Estas variaciones están vagalmente mediadas y están generalmente aceptadas como un marcador de actividad parasimpática.

B.2.) BAJA FRECUENCIA (*Low Frequency: LF*): comprende las frecuencias entre 0,04 y 0,15 Hz (variaciones cíclicas que se repiten cada 10-20 seg).

En este rango intervienen tanto influencias simpáticas como parasimpáticas. Sin embargo, un incremento en esta banda se observa como consecuencias de maniobras de activación simpática (como el estrés mental), así que es aceptado por muchos autores que este componente LF es un marcador de activación simpática.

El poder espectral de LF disminuye con el empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en pacientes con ICC⁴⁷, con una relación directamente proporcional con el descenso de la FE VI.

B.3) MUY BAJA FRECUENCIA (VLF), comprende las frecuencias entre 0,003 y 0,04 Hz (variaciones cíclicas que se repiten cada ciertos minutos u horas).

La explicación fisiológica de este parámetro está mucho menos definida, se influye sustancialmente por los cambios de postura o por la actividad física.

Se ha observado un incremento de la VLF en pacientes con ICC.

B.4) ULTRA BAJA FRECUENCIA (ULF): comprende las frecuencias <0,003 Hz. Sus moduladores son desconocidos, postulándose al Sistema Renina Angiotensina o mecanismos termorreguladores.

Todas las variables en dominio de Frecuencia se expresan en ms^2 , pero LF y HF también pueden hacerlo también en unidades normalizadas (un), que representan el valor relativo de cada uno de los componentes en proporción al valor total del componente VLF.

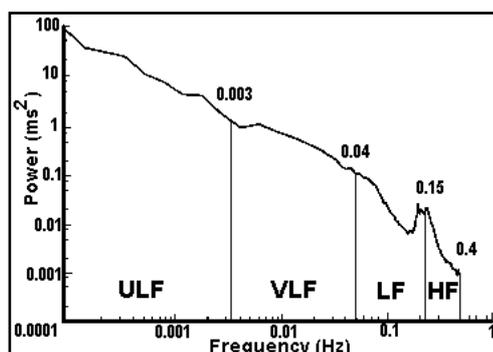


Figura 9:
Representación gráfica de los distintos parámetros de la VFC en el Dominio de la Frecuencia, acorde con el rango de frecuencia (Hz) que engloban.

Tabla II. Medidas en el Dominio de la Frecuencia (registros de 24 h)			
Variable	Unidad	Descripción	Rango de Frecuencia
Total Power	ms ²	Varianza de todos los intervalos NN	0.0-0.4 Hz
ULF	ms ²	Ultra Low Frequency power	0.0-0.003 Hz
VLF	ms ²	Very Low Frequency power	0.003-0.04 Hz
LF	ms ²	Low Frequency power	0.04-0.15 Hz
HF	ms ²	High Frequency power	0,15-0,4 Hz

Tabla 3: Descripción de las variables de la VFC en el Dominio de la Frecuencia y sus unidades.

B.5) RELACIÓN LF/HF: Los componentes LF y HF también se pueden expresar en forma de su cociente, siendo un indicador del balance simpático-vagal bien definido. Valores altos de este cociente sugieren un predominio de la actividad simpática, mientras que valores bajos apuntarían a un predominio vagal.

Variable	Nervio-s Eferente-s	Modulador Fisiológico
ULF	Vago / Simpático	Sistema Renina-Angiotensina
VLF	¿?	¿?
LF	Vago / <u>Simpático</u>	Actividad de Baroreceptores
HF	Vago	Respiración
LF/HF	Vago / <u>Simpático</u>	Actividad de Baroreceptores

Tabla 4. Variables de la VFC en el Dominio de la Frecuencia y sus moduladores fisiológicos.

1.7.- IVABRADINA

La ivabradina es un fármaco antiisquémico que ejerce su efecto inhibiendo selectiva y específicamente (y dependiente de la concentración) la corriente I_f de las células marcapasos del nodo sinoauricular, provocando un aplanamiento de la pendiente de la fase 4 (despolarización diastólica espontánea) del potencial de acción⁶⁹ y con ello una reducción de la frecuencia cardiaca (figura 10).

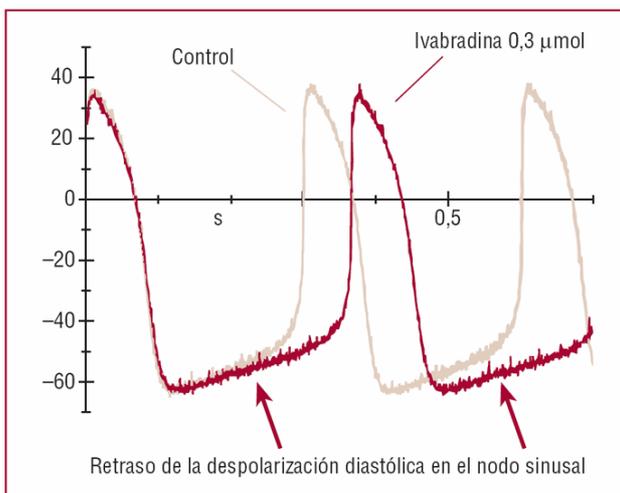


Figura 10. Efecto de la ivabradina sobre la fase 4 del potencial de acción de las células del nodo sinoauricular.

Ivabradina no bloquea las otras corrientes iónicas implicadas en el automatismo del nodo sinoauricular, no modifica la velocidad de conducción intracardiaca, ni la duración del potencial de acción ni los periodos refractarios (auricular ni ventricular).

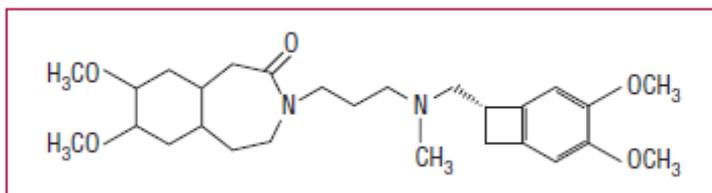


Figura 11. Estructura química de la ivabradina

Para que la ivabradina produzca el bloqueo de la corriente I_f , debe atravesar la membrana y penetrar en el interior de las células del nodo sinusal. Una vez allí alcanza la boca interna de su receptor (HCN), se une a él en el interior del poro y así impide el paso de iones a través de él⁶⁹(figura 12). Por lo tanto, el bloqueo sólo tiene lugar

cuando el canal está abierto (es decir, al hiperpolarizar el potencial de membrana y cuando se incrementa la frecuencia cardiaca).

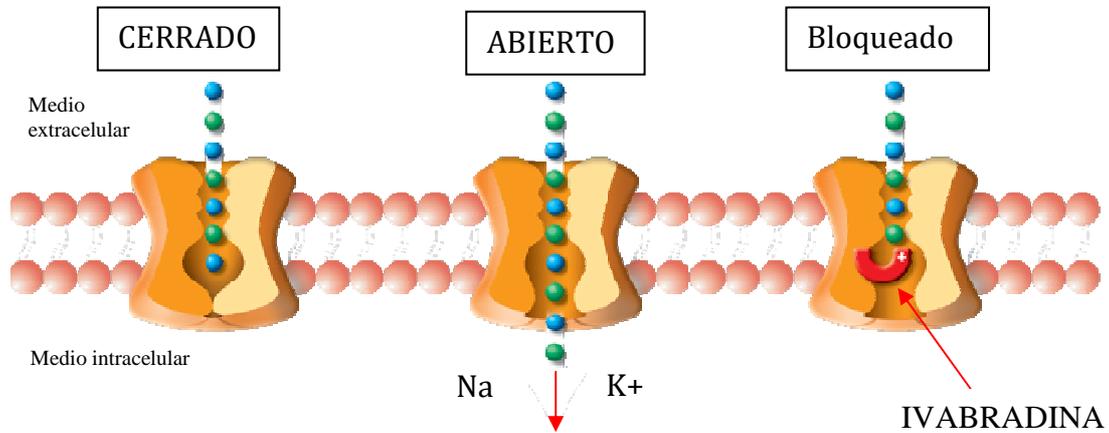


Figura 12. Representación gráfica de un canal If del nodo sinusal dentro de la bicapa de fosfolípidos de la membrana celular y el modo de interacción de ivabradina sobre el canal.

La ivabradina produce una bradicardización “inteligente” por dicho motivo: es mayor cuando el paciente presenta mayor taquicardia (porque posee más canales abiertos) y es menor cuando el paciente esté con frecuencia cardiaca menor, con lo cual se reduce el riesgo de producir bradicardia.

Con esta bradicardización consigue su mecanismo antiisquémico ya que por un lado disminuye las demandas de oxígeno por parte del miocardio y por otro, aumenta la oferta de oxígeno al prolongar la fase de diástole, momento en el cual se perfunden las arterias coronarias (figura 13).

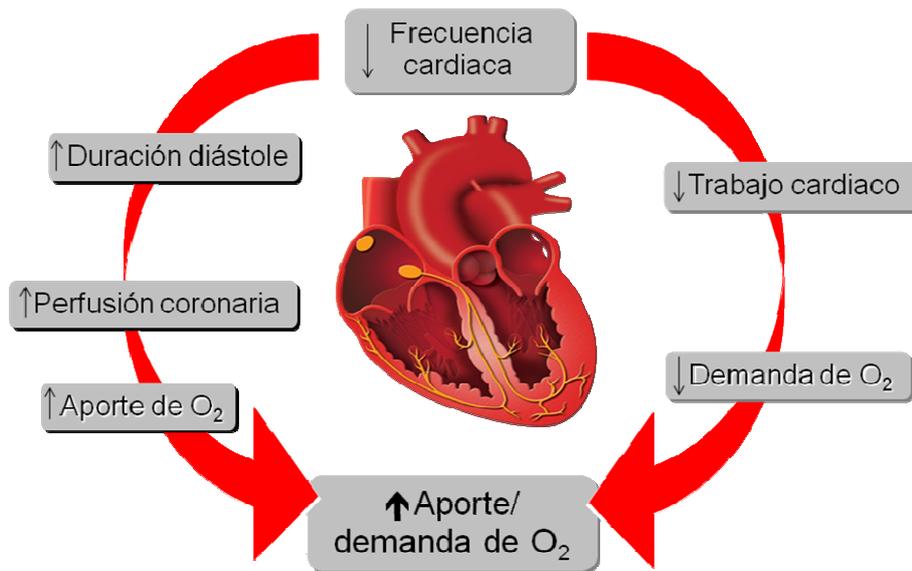


Figura 13. Mecanismos fisiológicos por los que la ivabradina produce una disminución de la demanda miocárdica de oxígeno y a su vez, un aumento del aporte de oxígeno al miocardio.

Ivabradina no tiene efectos sobre el nodo auriculoventricular, ni sobre la contractilidad cardíaca, ni sobre la presión arterial. Por lo tanto, ivabradina es el único fármaco cronotrópico negativo puro.

La ivabradina debe mejorar la VFC por su efecto bradicardizante, ya que la frecuencia cardíaca y la VFC tienen una relación inversa. No obstante, a fecha de hoy aún no existe ningún trabajo que haya estudiado el efecto de la ivabradina sobre la VFC en pacientes con cardiopatía isquémica.

Este fármaco se aprueba por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) en octubre de 2005 y se comercializa en España a partir de abril de 2007. Su primera indicación era para pacientes con angina de pecho estable con intolerancia o contraindicaciones para el uso de betabloqueantes ya que por aquel entonces ivabradina sólo disponía de los resultados de un ensayo clínico donde se comparaba su efectividad contra atenolol. Era el ensayo INITIATIVE⁷⁰, donde se randomizaron a 939 pacientes con angina de pecho estable a tratamiento con ivabradina (dosis inicial de 5 mg cada

12h, subiendo hasta 7,5 mg e incluso 10 mg cada 12 h) versus tratamiento con atenolol (llegando hasta una dosis de 100 mg al día). En este estudio se comprueba igual eficacia antianginosa (fue un estudio de no inferioridad), con una tendencia a mayor tiempo de ejercicio alcanzado en la prueba de esfuerzo en cinta rodante a favor de ivabradina, así como el tiempo en aparecer 1mm de descenso del segmento ST durante la misma (figuras 14 y 15), y con menor tasa de efectos secundarios que el grupo de betabloqueantes.

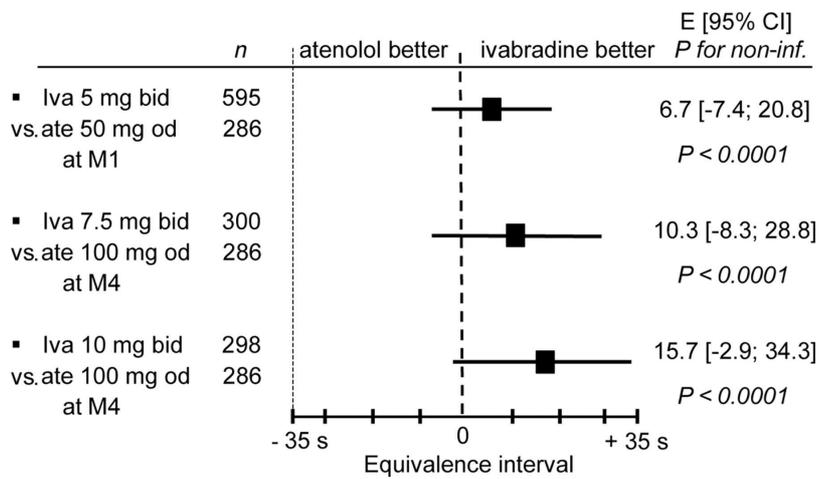


Figura 14. Ensayo clínico INITIATIVE. Comparación de la duración total del ejercicio en la prueba de esfuerzo entre ivabradina y atenolol en pacientes con angina de pecho.

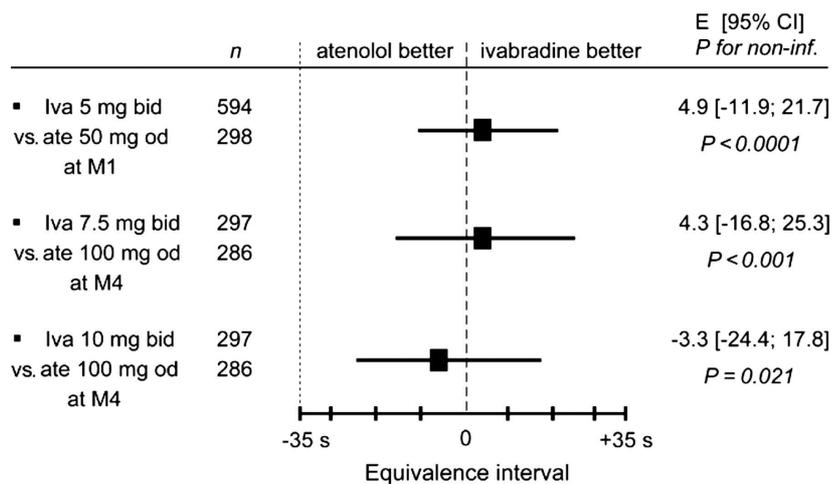


Figura 15. Ensayo clínico INITIATIVE. Comparación del tiempo de ejercicio hasta alcanzar 1mm de descenso patológico del segmento ST en la prueba de esfuerzo.

En esos momentos, se llevaban a cabo otros dos grandes ensayos clínicos con ivabradina cuyos resultados provocaron el cambio en la ficha técnica del producto, incorporando la posibilidad de adición de ivabradina a betabloqueantes en pacientes con angina de pecho estable y ritmo sinusal a más de 60 sístoles por minuto basalmente. A continuación resumo dichos dos trabajos.

El ensayo clínico BEAUTIFUL ⁷¹ es el primer ensayo de morbimortalidad con ivabradina. Se incluyeron a 10917 pacientes con una cardiopatía isquémica crónica compleja ya que debían ser pacientes isquémicos documentados pero con disfunción ventricular sistólica (FE < 40%) y en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca > 60 spm. Fue un ensayo a doble ciego contra placebo donde el 87% de los pacientes tomaban betabloqueantes. El endpoint primario era un combinado de muerte cardiovascular, reingreso por IAM y reingreso por nueva o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. La adición de ivabradina al tratamiento previo no modificó este endpoint primario compuesto (hazard ratio 1,00; IC 95%: 0,91-1,1 con p=0,94), si bien había una tendencia a la mejoría en el subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca sinusal >70 spm (hazard ratio 0,91; IC 95%: 0,81-1,04 con p=0,17).

Sin embargo, sí se demostró que la adición de ivabradina redujo los endpoints secundarios como: ingresos hospitalarios por IAM fatales y no fatales (hazard ratio 0,64; IC 95%: 0,49-0,95 con p=0,001) y nuevas revascularizaciones coronarias (hazard ratio 0,70; IC 95%: 0,52-0,93 con p=0,016).

Subestudios posteriores de este ensayo comprobaron que los pacientes más beneficiados de la asociación de ivabradina fueron aquellos con frecuencia cardiaca sinusal basal > 70 spm y los que continuaban con angina de pecho clínica en el momento de la inclusión.

Un año más tarde, en 2009, se publican los resultados del ensayo clínico ASSOCIATE ⁷² en el que se refuerza la eficacia y seguridad de la asociación de ivabradina a betabloqueantes. En este ensayo se incluyeron a 889 pacientes con angina de pecho estable bajo tratamiento con atenolol 50 mg al día y se procedía a una aleatorización a doble ciego con placebo o ivabradina: iniciándose a dosis de 5 mg cada 12 horas durante 2 meses y titulando a 7,5 mg cada 12 horas (se consiguió en el 90% de los pacientes) durante 2 meses más. No es un estudio de morbimortalidad sino de eficacia antianginosa ya que el endpoint primario era el cambio en la duración total del ejercicio durante una prueba de esfuerzo desde la inclusión en el estudio hasta la visita final a los 4 meses. Los resultados de este ensayo concluyen que la adición de ivabradina a 50 mg de atenolol es segura (sólo hubo un 1,1% de retiradas por bradicardia sinusal entre los pacientes a los que se añadió ivabradina) y eficaz, ya que aumentó significativamente la duración total del ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina, hasta la angina limitante y el tiempo hasta que se alcanza 1 mm de descenso del segmento ST (figura 16).

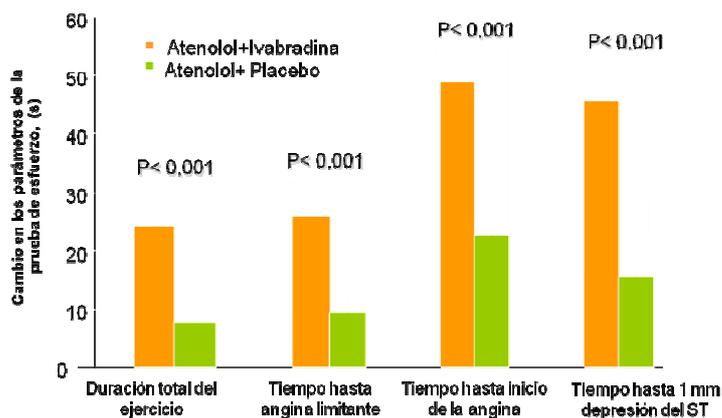


Figura 16. Diagramas de barras comparativo entre ivabradina (naranja) y placebo (verde) asociado a atenolol en el ensayo ASSOCIATE, en cuanto a distintos parámetros de la prueba de esfuerzo

Posteriormente, la ivabradina se adentra en el campo de la insuficiencia cardiaca y publica el ensayo clínico SHIFT ⁷³ en 2010, donde se incluyeron a 6505 pacientes con insuficiencia cardiaca grados II a IV de la NYHA, bajo tratamiento farmacológico con

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

betabloqueantes a las dosis máximas toleradas (junto con el resto del tratamiento farmacológico indicado en insuficiencia cardiaca) y con frecuencia cardiaca sinusal basal ≥ 70 spm y FE VI $\leq 35\%$. Se obtuvieron unos resultados muy positivos a favor de ivabradina: se obtuvo una reducción del riesgo del 18% en cuanto al endpoint primario (combinado de muerte y hospitalización por empeoramiento de IC) (HR 0,82, $p < 0,0001$) lo que supone un NNT al año de 26. La mortalidad por causa cardiovascular se redujo en el grupo de ivabradina, pero sin significación estadística ($p < 0,092$); pero sí se redujo significativamente la muerte por IC (3% vs 5%; HR 0,74, $p = 0,014$).

Con todos estos ensayos clínicos en cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca se está reforzando la teoría de considerar a la frecuencia cardiaca como un marcador pronóstico independiente de morbimortalidad cardiovascular. De hecho, las actuales guías de enfermedad arterial coronaria estable ⁷⁴ publicadas en septiembre de 2013 señalan como un objetivo principal alcanzar una frecuencia cardiaca sinusal ≤ 60 spm.

1.8.- BETABLOQUEANTES

Junto a los fármacos inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, los betabloqueantes son la familia terapéutica que más ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Los betabloqueantes inhiben la actividad simpática al impedir la interacción de las catecolaminas endógenas a los receptores beta-adrenérgicos de la membrana celular que forman parte del sistema de la adenilato ciclasa (figura 17). Con este bloqueo finalmente se impide la formación de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) y con ello, las acciones que a continuación detallaré a nivel del inotropismo, cronotropismo, etc ⁷⁵.

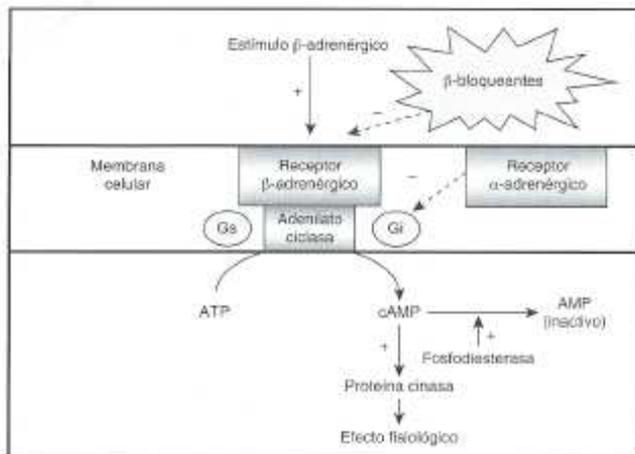


Figura 17.
Mecanismo de acción de los beta-bloqueantes.

Los receptores betaadrenérgicos se dividen en dos tipos: los β_1 predominan en el corazón y tejido adiposo; mientras que los β_2 predominan en el músculo liso.

Los betabloqueantes ejercen su efecto cronotrópico negativo por varios mecanismos: disminución del automatismo del nodo sinusal, disminuye la velocidad de conducción y aumenta la refractariedad en el tejido de conducción; y por último, enlentece la conducción en el nodo auriculoventricular.

Además poseen un efecto inotrópico negativo. Por este motivo, inicialmente fue difícil aceptar a los betabloqueantes como pilar del tratamiento para la insuficiencia cardiaca, pero esta disminución de la contractilidad miocárdica intrínseca queda matizada por diversos fenómenos neurohormonales simultáneos ⁷⁶. Por todo esto consiguen disminuir la demanda miocárdica de oxígeno. Y por otro lado, al enlentecer la frecuencia cardiaca consiguen un alargamiento de la diástole y con ello del periodo de perfusión coronaria y su redistribución en la zona subendocárdica, aumentando así la oferta miocárdica de oxígeno ⁷⁷ y por todo ello, constituyen el primer escalón terapéutico antianginoso.

Además, a su efecto antianginoso también parece contribuir su ligera capacidad antiagregante, la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la mejora del metabolismo cardiaco. En contraposición, tienen un ligero efecto vasoconstrictor coronario que se contrarresta con los anteriores efectos beneficiosos para un paciente con insuficiencia coronaria.

Todos los betabloqueantes han demostrado disminuir el número de crisis de anginas de pecho (así como la isquemia silente) y mejorar el umbral antianginoso ⁷⁸. Se prefiere el uso de los cardioselectivos para disminuir los efectos adversos. La dosis óptima es la que mantiene al paciente una FC en reposo entre 50 y 60 lpm.

Las reacciones adversas de los betabloqueantes son la principal causa del uso a dosis inadecuadas de los mismos y que sólo el 32% de los pacientes tratados con betabloqueantes alcancen una FC < 60 spm en reposo ⁷⁹.

Aparte de estas propiedades, hemos de añadir los efectos antiarrítmicos de los betabloqueantes: constituyen la clase II de la clasificación clásica de Vaugham-Williams (también tienen cierto efecto de clase Ia como estabilizante de membrana).

Específicamente el sotalol tiene un efecto de clase III por prolongación del potencial de acción transmembrana ⁸⁰.

A nivel vascular, el bloqueo de los receptores β_2 aumenta las resistencias vasculares periféricas por tres mecanismos: por el bloqueo del efecto vasodilatador que ocasiona la estimulación de estos receptores, por el efecto vasoconstrictor de los receptores α -adrenérgicos que ahora quedan no antagonizados y por el efecto compensatorio ante la caída del gasto cardiaco. A pesar de este efecto vasoconstrictor, los betabloqueantes reducen la presión arterial por el descenso del gasto cardiaco y por otros motivos: por la inhibición presináptica simpática, por la reducción de la eferencia simpática central y por la inhibición de la liberación de Renina por las células yuxtaglomerulares.

Ya por último, sólo reflejar otros efectos sistémicos de los betabloqueantes (a través del bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos), que entre los anteriores, en muchas ocasiones pueden limitar el uso de los mismos por intolerancia clínica: broncoconstricción, disminuye la neoglucogénesis y la glucogenolisis a nivel hepático, disminuye la lipólisis a nivel del tejido adiposo e inhibe la liberación de insulina a nivel pancreático. También pueden producir depresión e insomnio en la esfera del sistema nervioso central. Todos estos efectos los reflejo en la siguiente tabla.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Localización	Receptores involucrados	Efecto fisiológico
Corazón		
- Nódulo sinusal	$\beta_1 > \beta_2$	Aumento frecuencia descarga
- Nódulo AV	$\beta_1 > \beta_2$	Aumento velocidad conducción
- Tejido conducción	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución refractariedad Aumento velocidad conducción
- Miocardio contráctil	$\beta_1 > \beta_2$	Aumento automatismo Aumento contractilidad
Músculo liso		
- Arterias coronarias	β_1 y β_2	Dilatación
- Venas	$\beta_2 > \beta_1$	Dilatación
- Bronquial	β_2	Broncodilatación
- Biliar	β_2	Relajación
- Genitourinario	β_2	Relajación
Terminación adrenérgica	β_1	Liberación noradrenalina
Hígado	β_2	Glucogenólisis Neoglucogénesis
Tejido adiposo	$\beta_2 > \beta_1$	Lipólisis
Riñón	β_1	Secreción renina
Páncreas	β_2	Liberación insulina

Tabla 5. Efectos β -adrenérgicos según el receptor que sea estimulado y localización del mismo

Los betabloqueantes tienen su indicación principal (indicación I con nivel de evidencia A) en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, en la insuficiencia cardíaca y/o con disfunción sistólica ventricular.

Sin embargo, no han conseguido demostrar reducir la mortalidad cardiovascular en aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria estable pero sin las anteriores premisas ⁸¹.

No obstante, las potentes evidencias científicas en los pacientes con insuficiencia cardíaca o postinfarto de miocardio (donde han demostrado un efecto preventivo sobre las complicaciones tardías de un infarto de miocardio ⁸²) han llevado a colocarlos en el primer escalón terapéutico de las guías clínicas de actuación en angina como a continuación vamos a ver.

1.9.- ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA ESTABLE. GUÍAS EUROPEAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA SU MANEJO

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en España; siendo la cardiopatía isquémica la que ocasiona mayor número de muertes (31%) ⁸³ según el Ministerio de Sanidad y Consumo.

La cardiopatía isquémica representa diversos trastornos basados en un desequilibrio entre la oferta coronaria de oxígeno y las demandas miocárdicas del mismo. La angina de pecho crónica estable es la manifestación clínica más frecuente de la cardiopatía isquémica y es la primera manifestación de esta enfermedad en al menos el 50% de los pacientes tal como demostró el registro EuroHeartSurvey de angina estable ⁸⁴. Además, en este registro europeo se demuestra que casi dos tercios de los pacientes con angina de pecho siguen presentando clínica de angina a pesar del tratamiento con múltiples antianginosos.

Betabloqueantes e ivabradina están indicados para el tratamiento de la enfermedad arterial crónica estable: indicación clase I con nivel de evidencia A para los betabloqueantes e indicación clase IIa con nivel de evidencia B para la ivabradina (tabla 6), según las actuales guías clínicas europeas publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología en septiembre de 2013 ⁷⁴.

Angina/ischaemia^d relief			
Short-acting nitrates are recommended.	I	B	3, 329
First-line treatment is indicated with β-blockers and/or calcium channel blockers to control heart rate and symptoms.	I	A	3, 331
For second-line treatment it is recommended to add long-acting nitrates or ivabradine or nicorandil or ranolazine, according to heart rate, blood pressure and tolerance.	IIa	B	177, 307, 3, 199, 284, 286, 308, 319-321, 328, 364
For second-line treatment, trimetazidine may be considered.	IIb	B	313, 315
According to comorbidities/tolerance it is indicated to use second-line therapies as first-line treatment in selected patients.	I	C	-
In asymptomatic patients with large areas of ischaemia (>10%) β-blockers should be considered.	IIa	C	-
In patients with vasospastic angina, calcium channel blockers and nitrates should be considered and beta-blockers avoided.	IIa	B	3, 365

Tabla 6. Tabla de fármacos antianginosos de las Guías de enfermedad arterial coronaria estable publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología en 2013.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Los betabloqueantes se sitúan en el primer escalón terapéutico tanto en las guías actuales como en las guías de angina estable del 2006⁸⁵ (figuras 18 y 19). En cambio, ivabradina queda relegada a un segundo escalón terapéutico cuando el paciente no tolere los betabloqueantes o tengan contraindicación para los mismos; aunque también se aconseja su uso asociado a betabloqueantes en el caso que el paciente mantenga una frecuencia cardiaca sinusal por encima de 60 sístoles por minuto en reposo.

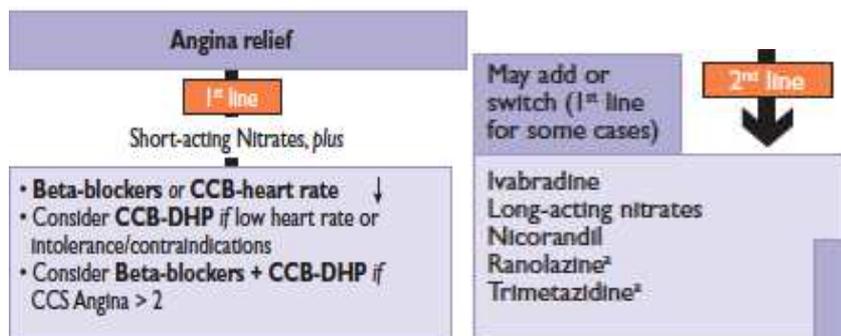


Figura 18. Algoritmo terapéutico en el tratamiento antianginoso en las actuales Guías de enfermedad arterial coronaria estable de la Sociedad Europea de Cardiología. CCB: calcioantagonistas. DHP: dihidropiridínicos.

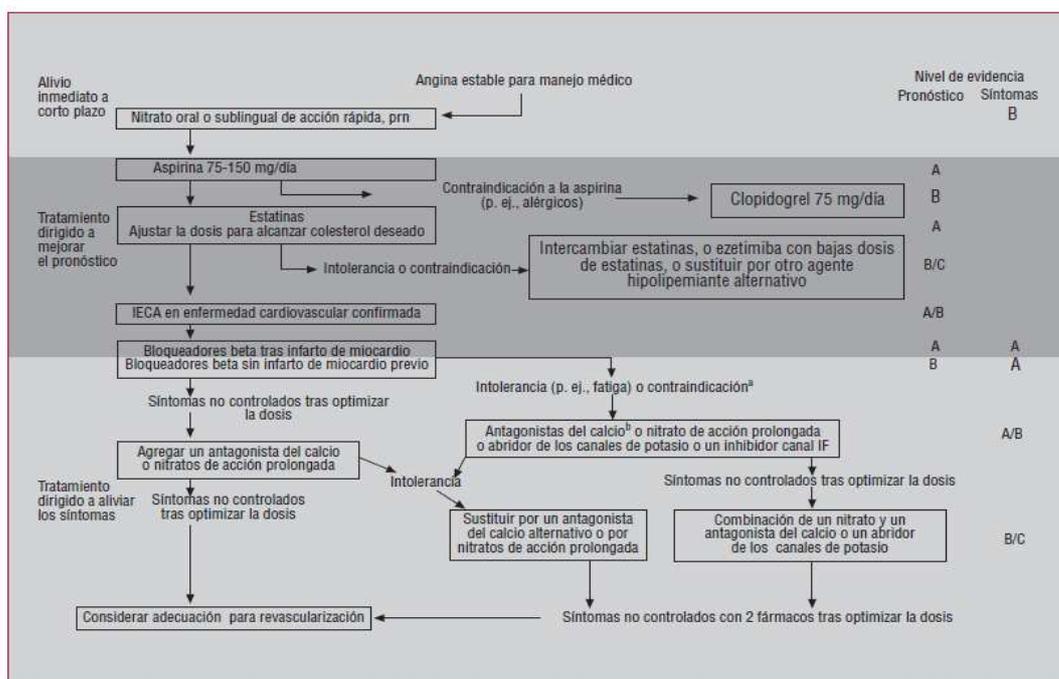


Figura 19. Algoritmo terapéutico en las Guías de angina de pecho estable de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en 2006.

SECCIÓN 2

HIPÓTESIS Y

OBJETIVOS

2.- HIPÓTESIS

En dos cohortes similares de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, aquellos tratados con ivabradina tienen mejor VFC (es decir, mayor) que aquellos bajo tratamiento con betabloqueantes.

La hipótesis se fundamenta en que la ivabradina podría mejorar la VFC más que los betabloqueantes porque respeta más el equilibrio entre simpático y parasimpático en el control de la frecuencia cardíaca del nodo sinusal.

La ivabradina puede contrarrestar en cierta medida el efecto del tono simpático sobre la fase 4 del potencial de acción, y así mismo, potenciar el efecto del tono parasimpático sobre esta misma fase ya que ambos provocan un aplanamiento de la pendiente de la fase de despolarización diastólica ¹⁸.

Por otro lado, la ivabradina sólo actúa sobre el cronotropismo cardíaco a nivel del nodo sinusal sin efectos a otros niveles: no afecta al nodo auriculoventricular, ni al inotropismo cardíaco, ni a la presión arterial. Estos otros efectos pueden limitar el uso a dosis plena de los betabloqueantes o provocar mecanismos contrarreguladores en el balance simpático/parasimpático que limiten la mejoría sobre la VFC que deben ejercer los betabloqueantes ⁷⁸.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar si existen diferencias significativas en la VFC entre pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable tratados con ivabradina versus betabloqueantes.

OBJETIVO SECUNDARIO

Realizar un subanálisis exploratorio comparativo de la VFC dentro de la población diabética tratados con ivabradina versus betabloqueantes.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Parece apropiado adentrarse en el estudio de este parámetro por varios motivos:

1.- Porque no se han realizado estudios de la VFC en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable; siendo esta cardiopatía de las más frecuentes en la práctica clínica habitual.

2.- Porque tampoco se han realizado estudios que comparen los efectos sobre la VFC de dos fármacos antiisquémicos con efectos cronotrópicos negativos.

3.- Para definir el efecto de la ivabradina sobre la VFC.

FUNDAMENTO DEL PROYECTO DE TESIS

Este proyecto se fundamenta en un estudio piloto que realizamos durante el año 2011 sobre la influencia en la VFC de distintos fármacos antiisquémicos con acción cronotrópica negativa en pacientes con cardiopatía isquémica crónica de la consulta de Cardiología del Hospital Alta Resolución de Utrera.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Se incluyeron a 4 grupos de pacientes:

- bajo tratamiento con ivabradina,
- bajo tratamiento con betabloqueantes,
- bajo tratamiento con ivabradina + betabloqueantes,
- bajo tratamiento con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (Verapamil o Diltiazem).

Se completó una base de datos con 123 pacientes (entre febrero y noviembre de 2011). Se obtuvieron los siguientes resultados en el estudio comparativo de los valores de la VFC entre los distintos grupos:

- Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de ivabradina versus el grupo de betabloqueantes ($p=0,017$ para el análisis comparativo sobre SDNN).

- También hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de ivabradina cuando se comparó con el grupo de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos.

- Por último, el grupo de pacientes tratados con ivabradina poseía mejores valores de VFC pero sin significación estadística respecto al grupo de ivabradina + betabloqueantes.

No obstante, en este estudio preliminar fueron incluidos pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, la cual está demostrado que afecta negativamente a la VFC por ser un estado clínico donde la actividad simpática está aumentada.

Asimismo, también se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de control de la frecuencia cardíaca media de los registros Holter de 24 horas entre los distintos grupos.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

En base a este estudio preliminar fue diseñado el actual, pero estudiando solo la comparación entre ivabradina y betabloqueantes y excluyendo a pacientes con insuficiencia cardíaca.

SECCIÓN 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio comparativo, observacional, longitudinal y prospectivo en pacientes que de manera consecutiva acudían a la consulta externa de Cardiología del Hospital de Alta Resolución de Utrera para revisión programada de su cardiopatía isquémica crónica desde febrero de 2011 hasta octubre de 2013.

3.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

3.2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES: criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes seleccionados para el estudio debían cumplir los criterios clínicos de inclusión y ninguno de exclusión que se muestran en las tablas 7 y 8:

<u>CRITERIOS CLÍNICOS DE INCLUSIÓN</u>
Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria estable (al menos 1 de estos requisitos): <ul style="list-style-type: none">- Síndrome Coronario Agudo hace más de 3 meses.- Revascularización coronaria previa hace más de 3 meses.- Clínica de angina de pecho crónica estable, con pruebas de detección de isquemia miocárdica positivas.
Edad > 18 años
En Ritmo Sinusal durante el ECG de superficie realizado en la consulta
En tratamiento farmacológico con ivabradina o betabloqueantes a dosis estable en las últimas 4 semanas previa a la inclusión en el estudio. La dosis de estos fármacos debe ser su dosis máxima, o la máxima tolerada por el paciente, o aquella dosis que permitía una estabilidad clínica del paciente y ECG de superficie en reposo < 60 spm en la consulta de Cardiología.
Tabla 7. Criterios clínicos de inclusión en el estudio

<u>CRITERIOS CLÍNICOS DE EXCLUSIÓN</u>
Diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (Infarto Agudo de Miocardio o Angina Inestable) en los 3 meses previos
Insuficiencia Cardíaca (grados II a IV de la NYHA)
Disfunción Sistólica Ventricular Izquierda (FEVI <50%)
Antecedente previo de Fibrilación Auricular
Antecedente de Disfunción del nodo sinusal y/o Bloqueo Auriculoventricular de 2º- 3º
Pacientes con Marcapasos definitivo y/o Desfibrilador Automático Implantable
Pacientes bajo tratamiento con antiarrítmicos (a excepción de los betabloqueantes)

Tabla 8. Criterios clínicos de exclusión en el estudio

La decisión de tratar con betabloqueantes o ivabradina correspondió a mi criterio clínico como cardiólogo responsable de su seguimiento, pero siempre cumpliendo con las recomendaciones de las guías clínicas de angina de pecho estable y de enfermedad arterial coronaria estable de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en 2006⁸⁵ y 2013⁷⁴ respectivamente.

Tras la revisión de todos los historiales clínicos, a continuación se exponen los motivos que justificaron el cambio de betabloqueantes a ivabradina a los 31 pacientes de este grupo:

- 9 pacientes (29%) por disfunción sexual debido a los betabloqueantes.
- 7 pacientes (22,6%) por astenia debido a los betabloqueantes.
- 7 pacientes (22,6%) por hipotensión arterial provocada o agravada por los betabloqueantes.
- 6 pacientes (19,4%) por claudicación intermitente arterial severa.

- 2 pacientes (6,4%) por asma bronquial no controlada mientras estaban bajo tratamiento con betabloqueantes.

Los β -bloqueantes utilizados fueron atenolol, bisoprolol y carvedilol. En la tabla 9 se especifica qué dosis se consideró como baja, media o alta en cada uno de ellos.

	Dosis BAJA	Dosis MEDIA	Dosis ALTA
ATENOLOL	25 mg al día	50 mg al día	≥ 100 mg al día
CARVEDILOL	6,25 mg/12h	12,5 mg/12h	25 mg/12h
BISOPROLOL	2,5 mg/24h	5 mg/24h	10 mg/24h

Tabla 9. Dosificación de los 3 betabloqueantes usados en este estudio.

Para la ivabradina, se consideró como dosis baja 5 mg/12h; mientras que el uso de 7,5 mg/12h fue considerada como dosis alta.

3.2.2. INCLUSIÓN DE PACIENTES

A estos pacientes seleccionables se les explicaba el propósito del estudio y se les entregaba una hoja de información y consentimiento informado para el mismo, las cuales adjunto en el apartado Apéndice.

Tras la aceptación por parte del paciente y firma del consentimiento informado, el equipo de enfermería del Hospital Alta Resolución de Utrera se encargó de colocar al paciente los electrodos del Holter (equipo Marquette, modelo Mars, de 3 canales) en el mismo acto de la consulta. A las 24 horas de su colocación, se les retiraba el dispositivo y se grababa el registro en el PC.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Se realizó un análisis detallado de todos los registros Holter, filtrando todos los artefactos existentes que no permitirían una correcta y fidedigna valoración de la VFC. Tras este estudio individualizado de cada uno de los registros Holter, se procedió a excluir aquellos pacientes previamente seleccionados que poseían aquellos criterios de exclusión preestablecidos por resultados en el Holter ECG 24 horas, los cuales se detallan en la tabla nº 10:

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN POR RESULTADOS EN EL HOLTER ECG 24 h
- Tiempo excluido por el software para el análisis de VFC >15%
- Extrasístoles Supraventriculares y/o Ventriculares > 5% del total de latidos
- Hallazgo de bloqueos auriculoventriculares mayores de primer grado o sinoauriculares durante el registro
- Hallazgo de Taquiarritmias supraventriculares o ventriculares sostenidas (>30s) durante el registro de 24 h.
- Registros Holter con escasa fiabilidad para el estudio de VFC por poseer gran cantidad de artefactos que no hagan posible una correcta señalización de los complejos QRS

Tabla 10. Criterios de exclusión por resultados en el Holter ECG de 24 horas

Las recomendaciones para la lectura de la VFC en un registro Holter de 24 horas datan de 1989, publicado en el Journal of American Collegue of Cardiology por la American Collegue of Cardiology y la American Heart Association ⁶⁶. La Sociedad Europea de Cardiología ¹⁸ y la Sociedad Española de Cardiología ⁸⁶ no añaden nada nuevo en sus guías de práctica clínicas a lo escrito en el anterior documento.

Ni estas recomendaciones ni en ninguna bibliografía se hacen referencia a qué parámetros del Holter ECG deben ser considerados como criterios de exclusión para el análisis de la VFC. Se hace referencia a que el estudio de la VFC en un registro corto de ECG de 5 minutos no debe contener extrasístoles cardíacas. Sin embargo, para un registro Holter de 24 horas no se marca ningún punto de corte. De hecho, se señala que el software de VFC de la máquina elimina aquellos periodos de taquiarritmias y hace una interpolación matemática de los latidos pre y postextrasistólico (aquellos con diferencia $>$ del 20% con la distancia media entre dos latidos) para no alterar los valores de la VFC. Lo único que se remarca es la imperiosa necesidad de señalar correctísimamente todos los complejos QRS, debiendo catalogarse estos como: normales, extrasístoles (supraventriculares o ventriculares), aberrantes o artefactos.

Aunque en la literatura no se recoge ninguna referencia, se decidió excluir aquellos pacientes en los que el software del Holter eliminó $>$ del 15% del tiempo registrado para valorar la VFC. Asimismo, de forma empírica se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran $>$ 5% de extrasístoles respecto al total de latidos.

3.2.3- GRUPOS DE ESTUDIO

Los pacientes seleccionados fueron divididos en 2 grupos:

GRUPO 1: pacientes bajo tratamiento con ivabradina como único fármaco cronotrópico negativo para su enfermedad arterial coronaria crónica y estable.

GRUPO 2: pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes como único fármaco cronotrópico negativo para su enfermedad arterial coronaria crónica y estable.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Cumpliendo todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión clínicos, fueron seleccionados 88 pacientes: 37 dentro del grupo de ivabradina y 51 en el grupo de betabloqueantes.

Siete pacientes fueron excluidos por poseer > 15% del tiempo excluido para el análisis de VFC. Por otro lado, cuatro pacientes más fueron excluidos por poseer más de un 5% de extrasístoles respecto al total de latidos cardiacos en el registro de 24 horas.

Finalmente, del total de 88 pacientes seleccionados, fueron incluidos 77 en el estudio: 31 en el grupo de ivabradina y 46 en el grupo de betabloqueantes. Ellos constituyeron la muestra final, superando el tamaño mínimo muestral que se calculó estadísticamente.

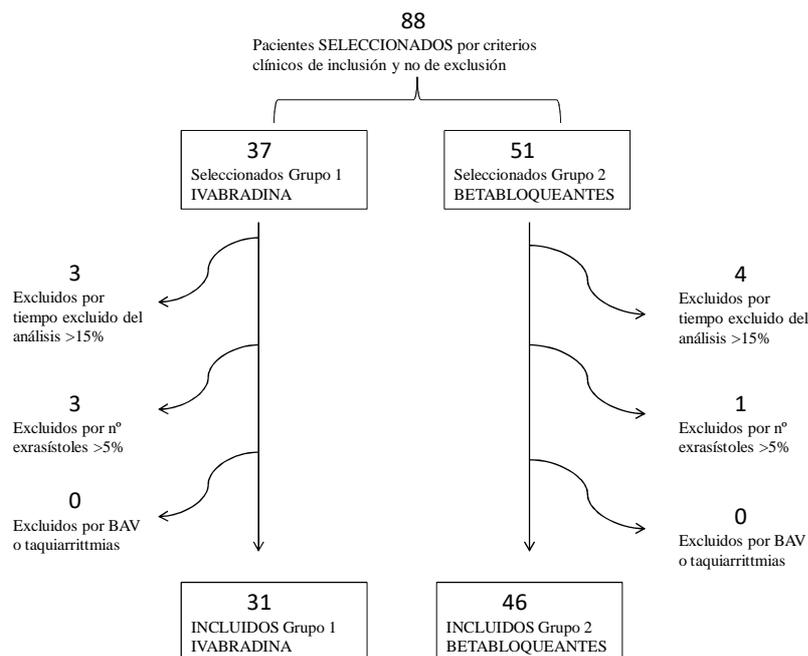


Figura 20. Secuencia desde la selección de pacientes hasta la inclusión final en el estudio tras la exclusión por resultados patológicos en el Holter

3.2.4.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró como clínicamente significativa una diferencia de 30 ms en el SDNN.

La SDNN es el parámetro de la VFC más demostrado en la literatura científica como predictor independiente de riesgo cardiovascular. Nos basamos en estudios de pacientes con IAM, donde se marcaron como puntos limítrofes de pronóstico valores de SDNN < 70 ms y > 100 ms. En concreto, se trata del estudio multicéntrico ATRAMI³¹ (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), que incluyó a 1284 pacientes postinfarto agudo de miocardio y en donde se demostró que el riesgo de mortalidad cardiaca era de un 17% en los casos con SDNN < 70 mseg, mientras que la cifra de mortalidad cardiaca a 2 años rondaba el 2% si SDNN era > 100 mseg.

El tamaño muestral estimado fue de 28 pacientes para cada grupo, considerando esta diferencia de 30 ms en la SDNN como clínicamente significativa, para un error alfa de 0,05 y una potencia estadística del 90%.

3.3.- SISTEMÁTICA DE LECTURA DEL HOLTER ECG 24 HORAS

Tras la retirada de los electrodos del Holter al paciente y el paso de la información al software, éste realizaba una lectura propia de los distintos parámetros de la VFC. A continuación, se llevó a cabo un estudio pormenorizado, latido a latido, de todo el registro siguiendo los siguientes pasos:

- En primer lugar un análisis de todas las morfologías de los complejos QRS que interpreta el equipo: latidos normales (se marcan como “N”), supraventriculares (“S”), ventriculares (“V”), aberrantes (“A”) y artefactos (“X”). Este paso es fundamental para cualquier lectura de Holter, pero aún más para el análisis de la VFC tal como marcan las guías de lectura de VFC. En este paso se corrigen múltiples errores que el propio dispositivo Holter comete: no contabilización de latidos, enumerar erróneamente a latidos normales como ventriculares, supraventriculares o artefactos, y viceversa.

En la figura 21 se muestra un ejemplo de mala interpretación de extrasístoles ventriculares por el Software, en donde hubo que eliminar dicha morfología catalogada como “V” (Ventricular) cambiándola a “X” (artefacto)..

mal contabilizado artefactos como extrasístoles ventriculares

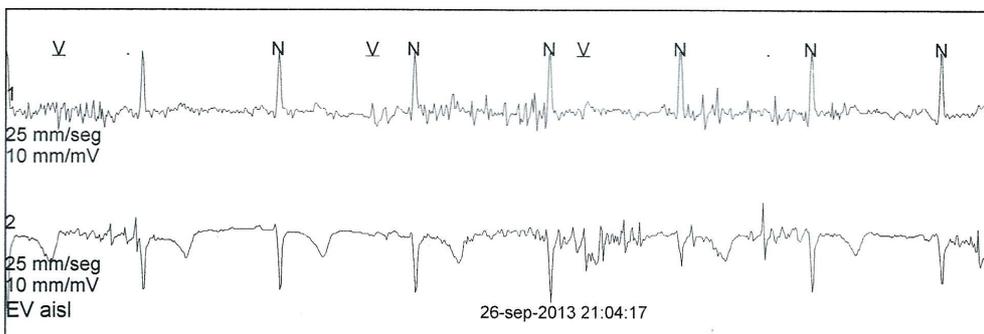


Figura 21. Errónea interpretación de extrasístoles ventriculares por parte del software.

- Posteriormente se corrige la frecuencia cardiaca máxima y mínima, así como la distancia máxima y mínima entre 2 complejos QRS.

El software del Holter suele dar muchos errores en este apartado siendo prácticamente el 100% de los casos en los que se contabilizó mal debido a artefactos. En la figura 22 se muestra un ejemplo en donde un artefacto fue registrado como latido normal dando origen a un error en la contabilización de la frecuencia cardiaca máxima.

mal contabilización de FC máxima por contar 1 latido de más

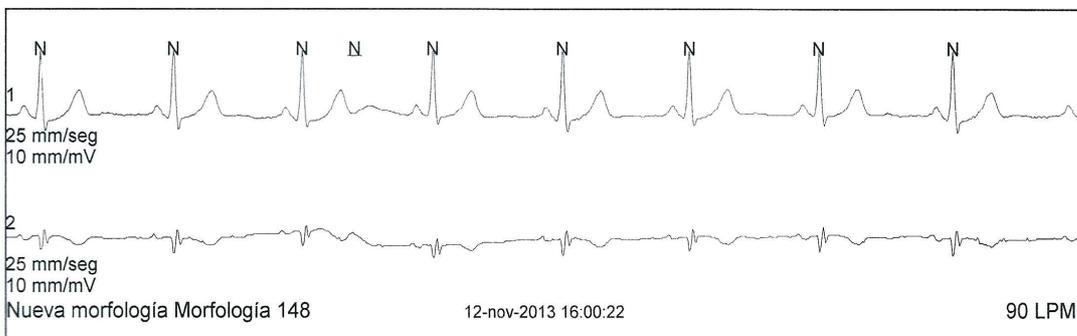


Figura 22. Ejemplo de mala contabilización de la frecuencia cardiaca máxima.

- A continuación, se afina el estudio de las taquicardias supraventriculares o ventriculares analizados por el software en el registro de eventos (figura 23)

racha supraventricular

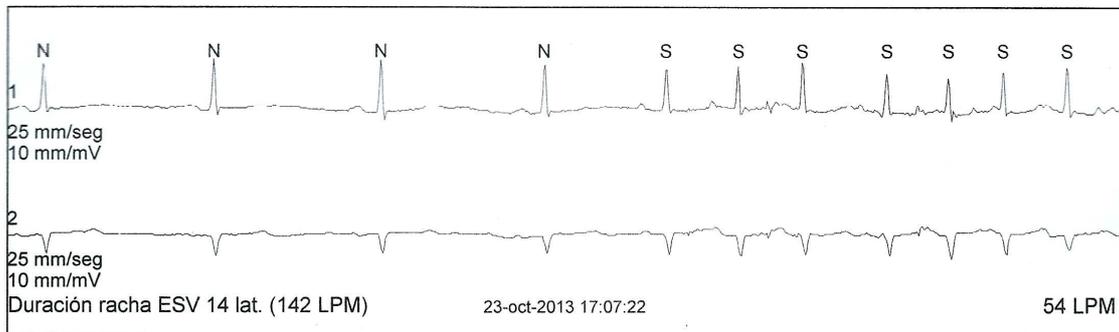


Figura 23. Hallazgo de una racha de taquicardia supraventricular no sostenida detectada durante el estudio de la VFC de una paciente incluida en nuestro estudio.

- Se lleva a cabo un análisis de detección de episodios de fibrilación auricular.
- Para concluir, y en cada uno de los pasos anteriormente explicados, se procedía a verificar que han sido analizados todos los latidos cardiacos del registro de 24 horas. Durante el estudio de los tres puntos anteriores, se debe proceder a incluir latidos que el software no haya analizado, o eliminar latidos falsos que el software haya determinado erróneamente, como se muestra a continuación en la figura 24

latido mal contabilizado, es un artefacto

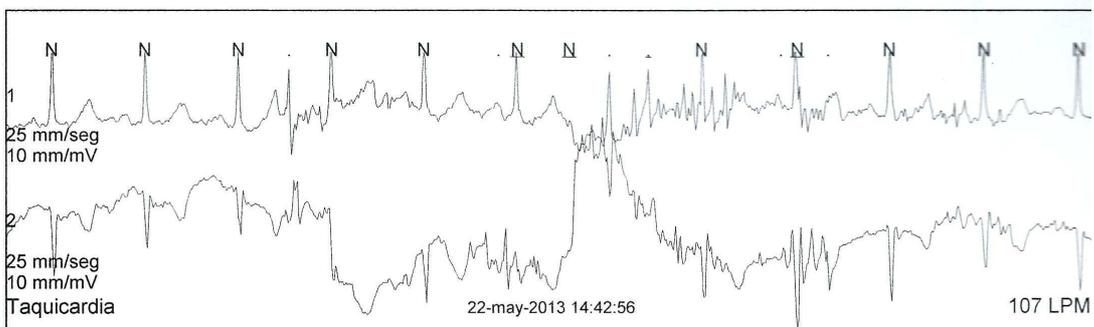


Figura 24. Interpretación errónea de un artefacto como un latido normal y no contabilización del siguiente QRS normal.

Este exhaustivo y meticuloso estudio conllevó las siguientes modificaciones:

1.- Corrección manual de la frecuencia cardíaca mínima y máxima del registro.

Para ello, hubo que comprobar la contabilización de 3 latidos previos y posteriores al de referencia que marca el software.

2.- Corrección manual de la distancia máxima y mínima entre 2 ondas R (como se muestra en la figura 25).

RR MAL POR NO CONTABILIZAR 2 LATIDOS

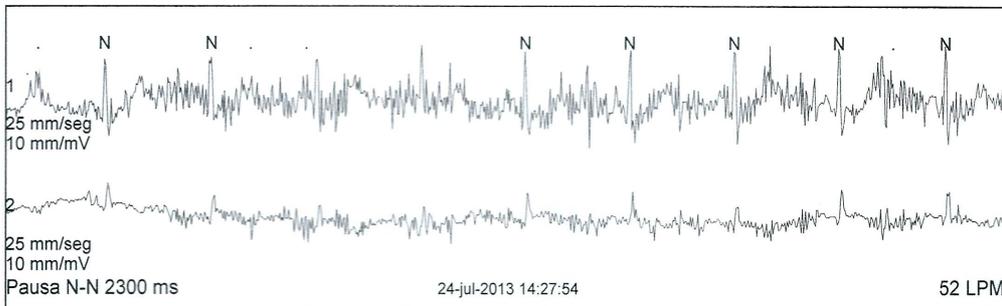


Figura 25. Falsa interpretación de la distancia RR máxima por el software al no valorar varios QRS normales.

3.- Cambio de identificación de latidos considerados por el equipo como normales a artefactuados y viceversa. E igualmente con latidos considerados como extrasístoles supraventriculares o ventriculares (figura 26).

artefacto contabilizado como latido normal y no al revés

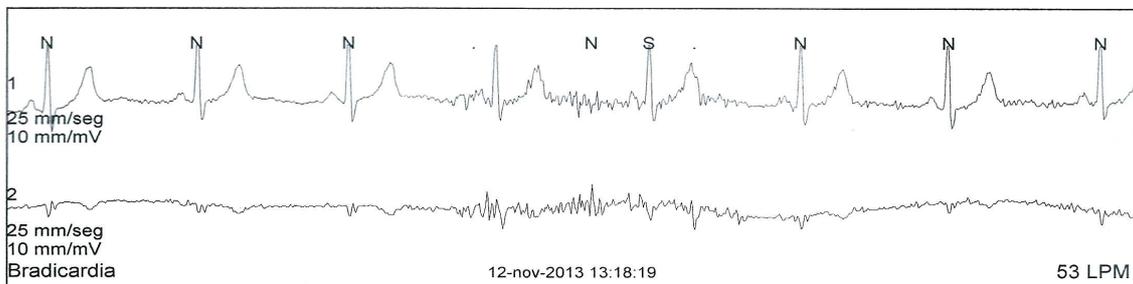


Figura 26. Errónea interpretación de latidos normales y supraventriculares por parte del software del Holter

4.- Inclusión para la contabilidad de nuevos latidos no analizados previamente por el equipo (como en la figura 27)

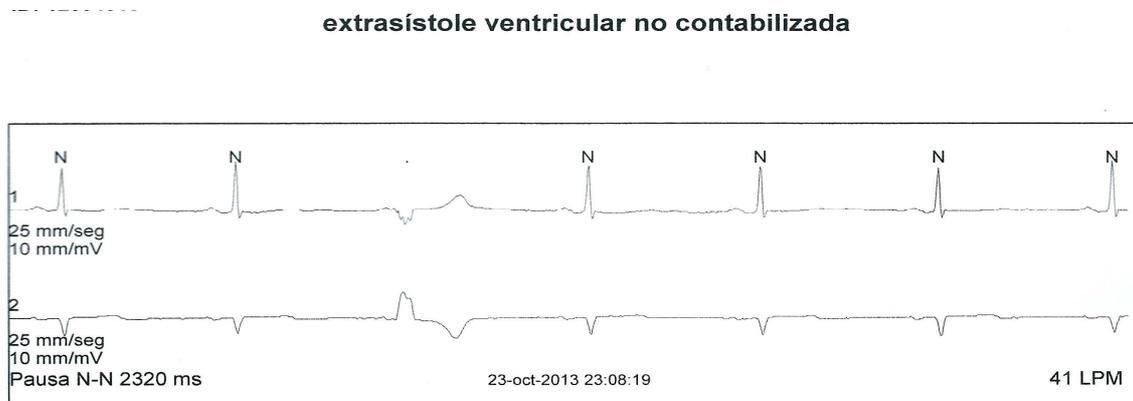


Figura 27. No contabilización por parte del software de una extrasístole ventricular.

3.4.- BASE DE DATOS

Se creó una base de datos SPSS 18.0 con las siguientes variables:

A) VARIABLES CLÍNICAS

- 1.- Grupo (1 para ivabradina, 2 para betabloqueantes)
- 2.- Sexo (1 para masculino, 2 para femenino)
- 3.- Edad (variable cuantitativa, en años)
- 4.- Diabetes Mellitus (0 para no, 1 para sí)
- 5.- Hipertensión Arterial (0 para no, 1 para sí)
- 6.- Dislipemia (0 para no, 1 para sí)
- 7.- Tabaquismo (0 para no, 1 para sí, 2 para exfumador/a)
- 8.- Infarto de Miocardio previo (0 para no, 1 para sí)
- 9.- Angina de pecho en el momento de la inclusión (0 para no, 1 para sí)
- 10.- Revascularización Coronaria previa (0 para no, 1 para sí)
- 11.- Revascularización Coronaria completa (0 para no, 1 para sí)
- 12.-Tipo Revascularización coronaria (0 para no, 1 para Intervencionismo Coronario Percutáneo, 2 para Bypass coronario, 3 para ambas)
- 13.- Arteria Coronaria Derecha afectada (0 para no, 1 para sí)
- 14.- Arteria Coronaria Derecha revascularizada (0 para no, 1 para sí).

B) VARIABLES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- 15.- Tratamiento antitrombótico (0 para nada, 1 para antiagregación, 2 para doble antiagregación, 3 para anticoagulación oral, 4 para antiagregación + anticoagulación)

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

- 16.- Estatinas (0 para no, 1 para sí)
- 17.- Ezetimibe (0 para no, 1 para sí)
- 18.- Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina (0 para no, 1 para sí)
- 19.- Ivabradina (0 para no, 1 para sí)
- 20.- Dosis Ivabradina (1 para dosis baja: 5 mg/12h; 2 para dosis alta: 7,5 mg/12h)
- 21.- Betabloqueantes (0 para no, 1 para sí)
- 22.- Dosis Betabloqueantes (1 para dosis baja, 2 para dosis media, 3 para dosis alta)
- 23.- Antagonistas del Calcio Dihidropiridínicos (0 para no, 1 para sí)
- 24.- Nitratos (0 para no, 1 para sí)
- 25.- Ranolazina (0 para no, 1 para sí)
- 26.- Trimetazidina (0 para no, 1 para sí)
- 27.- Diuréticos (0 para no, 1 para sí)
- 28.- Inhibidores de la Aldosterona (0 para no, 1 para sí)

C) VARIABLES DEL REGISTRO HOLTER ECG 24 HORAS

- 29.- Frecuencia Cardíaca Mínima (latidos por minuto)
- 30.- Frecuencia Cardíaca Media (latidos por minuto)
- 31.- Frecuencia Cardíaca Máxima (latidos por minuto)
- 32.- N° QRS totales en el registro de 24 horas
- 33.- N° extrasístoles supraventriculares totales
- 34.- N° extrasístoles ventriculares totales
- 35.- Tiempo excluido del análisis (%)

36.- NN Media (ms)

D) VARIABLES DE VFC

37.- SDNN (ms)

38.- SDANN (ms)

39.- ASDNN (ms)

40.- rMSDD (ms)

41.- pNN50 (%)

42.- VLF (un)

43.- LF (un)

44.- HF (un)

45.- LF/HF (un)

E) VARIABLES DE EVENTOS

46.- Eventos arrítmicos en el Holter (0 para no, 1 para sí)

47.- Tipo de evento arrítmico en el Holter (descriptivo)

48.- Seguimiento desde colocación del Holter a última visita cardiológica (meses).

49.- Eventos clínicos cardiovasculares en el seguimiento (0 para no, 1 para sí)

50.- Tipo de evento cardiovascular (descriptivo)

3.5.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se efectuaron los siguientes análisis estadísticos:

- 1) Determinación de los valores de normalidad de cada variable determinada, en ambos grupos de pacientes. Para las variables con distribución normal utilizaremos la media \pm desviación estándar; mientras que se utilizará la mediana y el rango intercuartílico (percentil 25, percentil 75) para los parámetros que no tengan una distribución normal.
- 2) Comparación de los valores medios de cada parámetro de VFC entre el grupo 1 (ivabradina) y el grupo 2 (betabloqueantes), con el fin de demostrar si existen diferencias estadísticamente significativas. Esta comparación se efectuó mediante el test de t de Student para las variables que muestren una distribución normal, y mediante el test no paramétrico U de Mann Whitney para las variables que no estén normalmente distribuidas.

Se considerará que existen diferencias estadísticamente significativas si p es $<0,05$

- 3) Las comparaciones en cuanto a las características clínicas basales entre ambos grupos se realizaron con el método de Chi cuadrado para variables dicotómicas.
- 4) Aquellas medidas de la VFC que se asocien estadísticamente con la aparición de eventos clínicos en la cardiopatía isquémica estable serán analizadas mediante el análisis de regresión logística para identificar cuál de ellas es un predictor independiente de eventos.

SECCIÓN 4

RESULTADOS

4) RESULTADOS

4.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Como se muestra en la tabla 11, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de las dos muestras.

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	Grupo Ivabradina (n= 31)	Grupo Betabloqueantes (n= 46)	p
Edad media (años)	61 ± 10	62 ± 11	0,47
Género ♂	24 (77,4%)	30 (65,2%)	0,31
Diabetes Mellitus	13 (41,9%)	14 (30,4%)	0,34
Hipertensión Arterial	22 (70,9%)	30 (65,2%)	0,44
Dislipemia	22 (70,9%)	28 (60,9%)	0,47
Infarto de Miocardio previo	15 (48,4%)	24 (52,2%)	0,82
Angina de pecho clínica	24 (77,4%)	31 (67,4%)	0,44
Revascularización coronaria	25 (80,6%)	39 (84,8%)	0,76
Revascularización coronaria incompleta	17 (58,6%)	22 (50%)	0,48
Afectación de ACD	21 (67,7%)	23 (50%)	0,2

Tabla 11. Características clínicas basales en ambos grupos y análisis estadístico comparativo

4.1.1.- EDAD Y GÉNERO

Esta variable cuantitativa mostró una distribución normal.

No hubo diferencias significativas entre la edad media de ambos grupos: grupo de ivabradina 61 ± 10 años [45-84] versus grupo ivabradina 62 ± 11 años [38-86] con $p=0,47$.

Tampoco hubo diferencias significativas en el género de los pacientes entre los grupos de nuestra muestra, aunque con ligero porcentaje mayor de varones en el grupo de ivabradina (77,4% vs 65,2%).

4.1.2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes diabéticos (41,9% en el grupo de ivabradina vs 30,4% en el grupo de betabloqueantes; con $p= 0,34$), ni hipertensos (70,9% en el grupo de ivabradina vs 65,2% en el grupo de betabloqueantes; con $p= 0,44$), ni dislipémicos (70,9% en el grupo de ivabradina vs 60,9% en el grupo de betabloqueantes; con $p= 0,47$).

4.1.3.- ANTECEDENTES PATOLÓGICOS CARDIOVASCULARES

El porcentaje de pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo fue similar en ambos grupos (48,4 % en el grupo de ivabradina versus 52,2 % en el grupo de betabloqueantes; con $p = 0,8$).

En ambos grupos existió un alto porcentaje de pacientes que habían sido sometidos a revascularización coronaria: 80,6% en el grupo de ivabradina versus 84,8% en el grupo de betabloqueantes, pero sin diferencias significativas entre ellas ($p= 0,76$).

Dentro de los pacientes revascularizados coronariamente, tampoco hubo diferencias entre los que poseían una revascularización incompleta: 58,6% en el grupo de ivabradina versus 50% en el grupo de betabloqueantes, con $p = 0,49$.

También se analizó si los pacientes tenían afectada de manera significativa la arteria coronaria derecha (ACD), por ser la arteria coronaria que con más frecuencia irriga al nodo sinusal y auriculoventricular. Aunque es cierto que esta aseveración depende de la arteria coronaria dominante en cada paciente (derecha o izquierda), tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo referente a la afectación de la ACD.

4.1.4.- PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COADYUVANTE

A continuación, en la tabla 12 se exponen los resultados y análisis comparativo de parámetros analíticos y del tratamiento farmacológico coadyuvante que poseían los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio.

Otras Variables	Grupo Ivabradina (n = 31)	Grupo Betabloqueantes (n = 46)	P
ISRAA (%)	22 (71%)	38 (82,6%)	0,27
Antagonistas del Calcio Dihidropiridínicos (%)	9 (29%)	15 (32,6%)	0,81
Nitratos (%)	12 (38,7%)	22 (47,8%)	0,49
Ranolazina (%)	2 (6,5%)	6 (13%)	0,46
Trimetazidina (%)	1 (3,2%)	2 (4,3%)	1,00
Diuréticos (%)	5 (16,1%)	8 (17,4%)	1,00

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Estatinas (%)	30 (96,8%)	46 (100%)	0,40
Ezetimibe (%)	8 (25,8%)	5 (10,9%)	0,12
Inhibidores de la Aldosterona (%)	0 (0%)	4 (8,7%)	0,14
Glucemia basal (mg/dl)	109 (93 - 119)	108 (98 - 137)	0,16
Hb1Ac en diabéticos (%)	6,8 ± 1,02	7,3 ± 1,25	0,32
Colesterol Total (mg/dl)	155 (139,5 - 174,5)	150 (133,25 - 176)	0,68
Colesterol LDL (mg/dl)	84 (64 - 94,50)	82 (66,50 - 95)	0,6
Colesterol HDL (mg/dl)	46 (38,50 - 58,50)	41 (35,50 - 48)	0,03
Triglicéridos (mg/dl)	123 (94 - 147,50)	128 (93,50 - 166)	0,16

Tabla 12. Tratamiento farmacológico y parámetros bioquímicos en ambos grupos.

Se observó unos valores de HDL significativamente menores en el grupo de betabloqueantes, siendo el único parámetro analítico que mostró una diferencia estadísticamente significativa.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tratamientos farmacológicos concomitantes entre ambos grupos.

Hubo un alto porcentaje de uso de inhibidores del eje renina angiotensina (71% en el grupo de ivabradina versus 82,6% en el grupo de betabloqueantes), lo cual está acorde con las guías de actuación clínica en este grupo de pacientes.

Fue elevado el uso de nitratos (38,7% versus 48,7% respectivamente), como es habitual en una población con cardiopatía isquémica estable.

En el grupo de ivabradina hubo un paciente que no toleró estatinas, y el 25% de pacientes de este grupo recibían tratamiento con ezetimibe.

4.2. RESULTADOS EN LOS PARÁMETROS DEL REGISTRO HOLTER

FRECUENCIA CARDIACA MEDIA

La frecuencia cardiaca media siguió una distribución normal (prueba de Levene para igualdad de varianzas con $p=0,16$), con una media de 64 ± 7 lpm [53 - 77] para el grupo de ivabradina versus 68 ± 9 lpm [53 - 85] para el grupo de betabloqueantes.

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,06$), hubo una tendencia al mejor control de la FC media en el grupo de ivabradina, como se aprecia claramente en la figura 28.

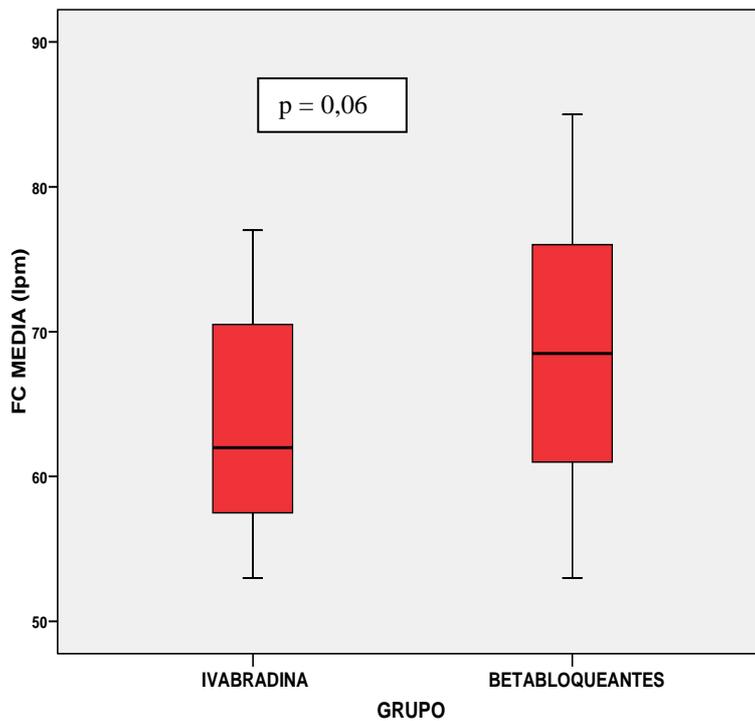


Figura 28

Diagrama de cajas de Box de la frecuencia cardiaca media entre ambos grupos durante el registro Holter de 24h.

FRECUENCIA CARDIACA MÍNIMA

La frecuencia cardiaca mínima sigue una distribución normal (prueba de Levene para igualdad de varianzas con $p=0,315$), con una media de 43 ± 6 lpm [34 – 57] para el grupo de ivabradina, versus 48 ± 7 lpm [37 – 62] para el grupo de betabloqueantes.

La FC mínima media alcanzada con ivabradina fue significativamente más baja que con betabloqueantes ($p=0,01$)

En la figura 29 se muestra el diagrama de cajas con la distribución de la frecuencia cardiaca mínima.

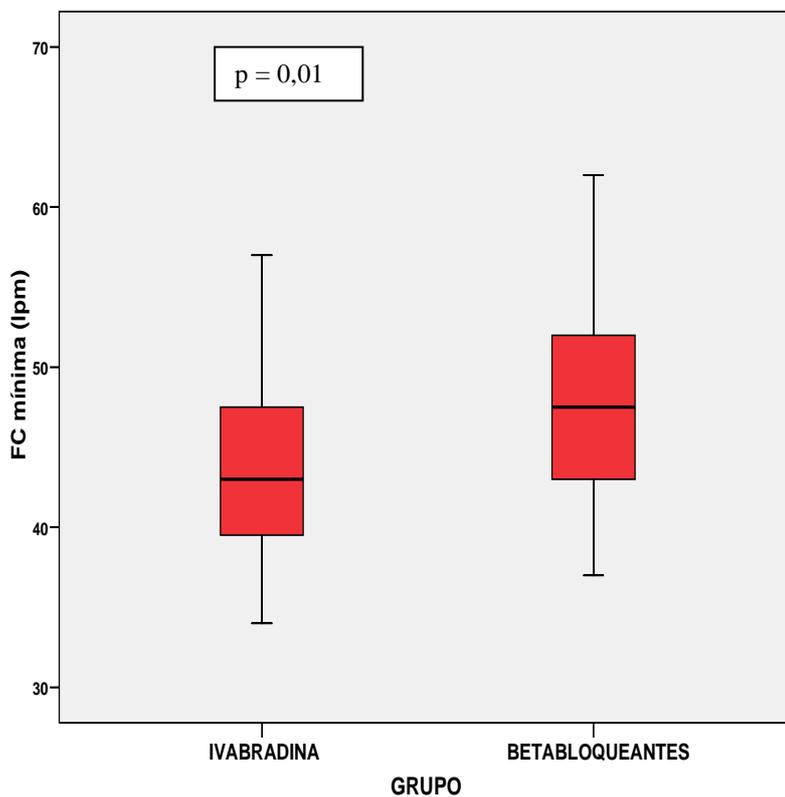


Figura 29.

Diagrama de cajas de la frecuencia cardiaca mínima entre ambos grupos obtenidas en el registro Holter ECG de 24 horas.

FRECUENCIA CARDIACA MÁXIMA

La Frecuencia Cardíaca Máxima también siguió una distribución normal con una media de 106 ± 14 lpm [80 – 132] para el grupo de ivabradina versus 112 ± 23 lpm [75 - 162] para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,45$) (figura 30)

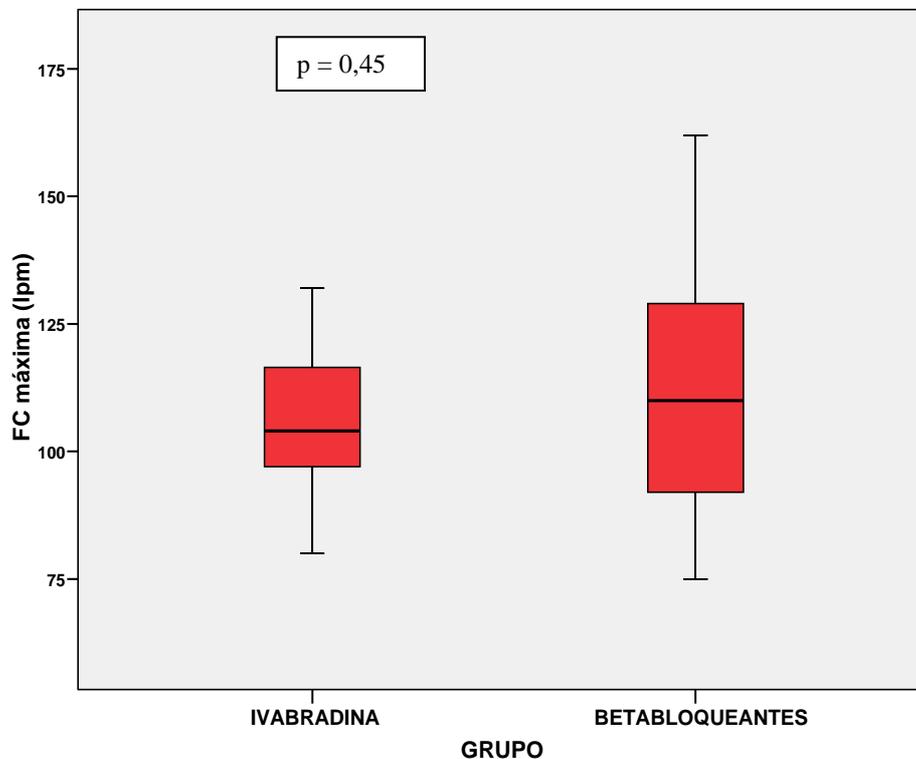


Figura 30.

Diagrama de cajas de la frecuencia cardíaca máxima registrada en el Holter ECG de 24 horas en ambos grupos.

NN MEDIA

NN Media se refiere a la media de las distancias entre dos latidos sinusales correlativos. Se expresa en milisegundos (ms).

Sigue una distribución normal con una media \pm desviación estándar de 951 ± 95 ms [781 - 1117] para el grupo de ivabradina, versus 907 ± 124 ms [700 - 1130] para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,08$) (Figura 31).

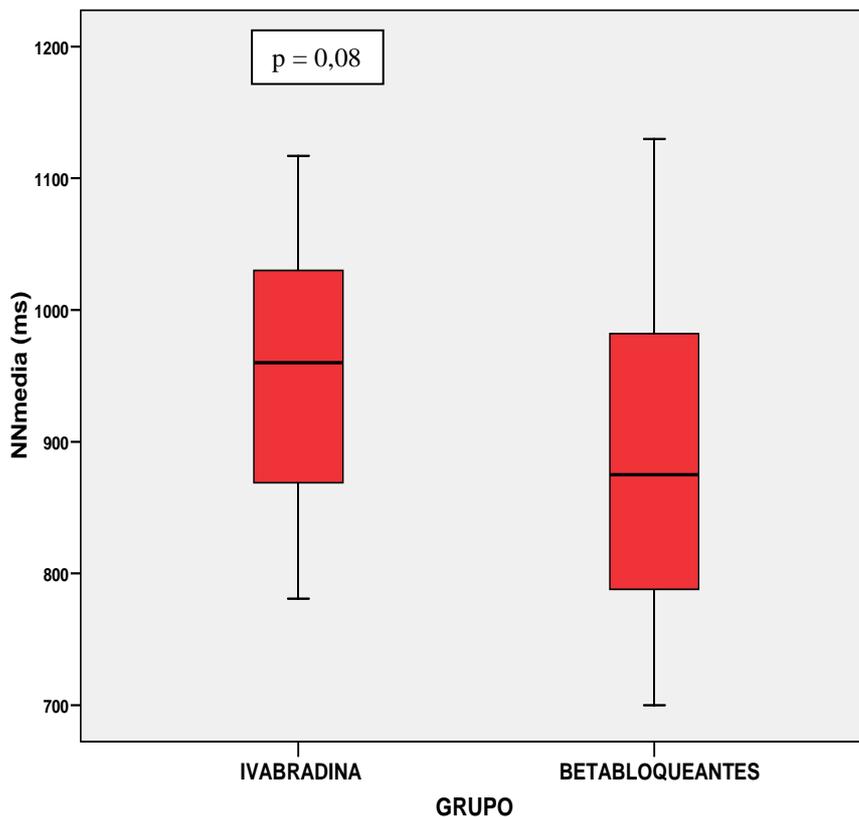


Figura 31.
Diagrama de cajas para la comparación de la NN Media entre ambos grupos.

4.3.- RESULTADOS EN LOS PARÁMETROS DE LA VFC

4.3.1.- PARÁMETROS EN EL DOMINIO DEL TIEMPO:

SDNN

SDNN corresponde a la desviación estándar de todos los intervalos RR (raíz cuadrada de la varianza de los intervalos RR). Se expresa en milisegundos (ms).

Las muestras estudiadas siguen una distribución normal para este parámetro (prueba de Levene para la igualdad de varianzas con $p=0,71$); con una media \pm desviación típica de 148 ± 35 ms [78 - 226] para el grupo de ivabradina, versus 115 ± 32 ms [67 - 186] para el grupo de betabloqueantes.

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ambos grupos. El grupo de pacientes tratados con ivabradina presenta mayores valores de SDNN respecto al grupo de betabloqueantes (como se muestra en la figura 32), lo cual es un dato favorable en la VFC.

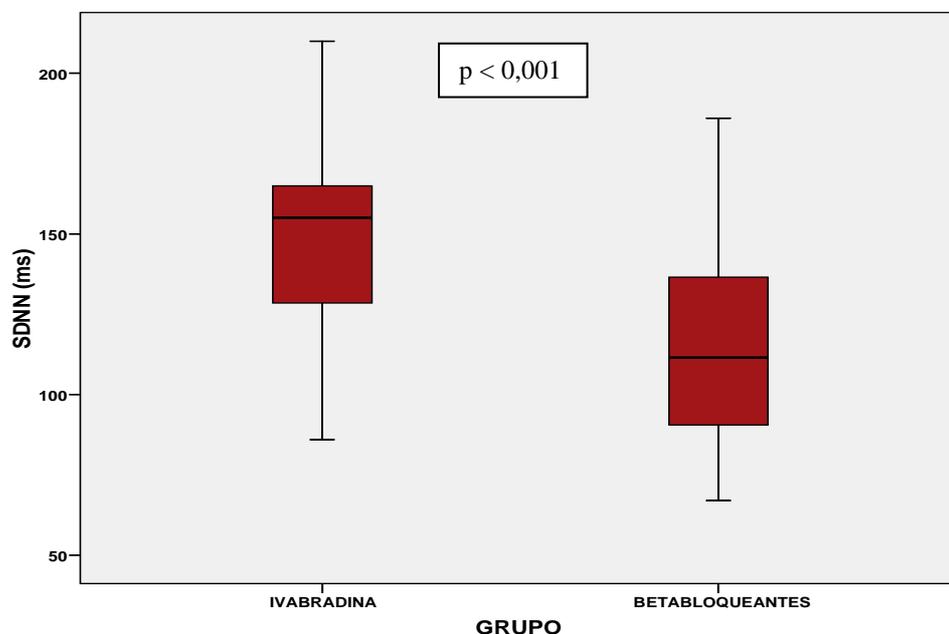


Figura 32.

Diagrama de cajas para la comparación de la SDNN entre ambos grupos

A continuación, en la figura 33 se representan los histogramas de frecuencia de distribución de SDNN para cada uno de los grupos. En estas gráficas se puede observar que en el grupo de ivabradina hay mucho mayor porcentaje de distribución de pacientes con SDNN >100 ms que en el grupo de betabloqueantes, desplazándose la representación de la curva gaussiana hacia la derecha (hacia valores más elevados de SDNN).

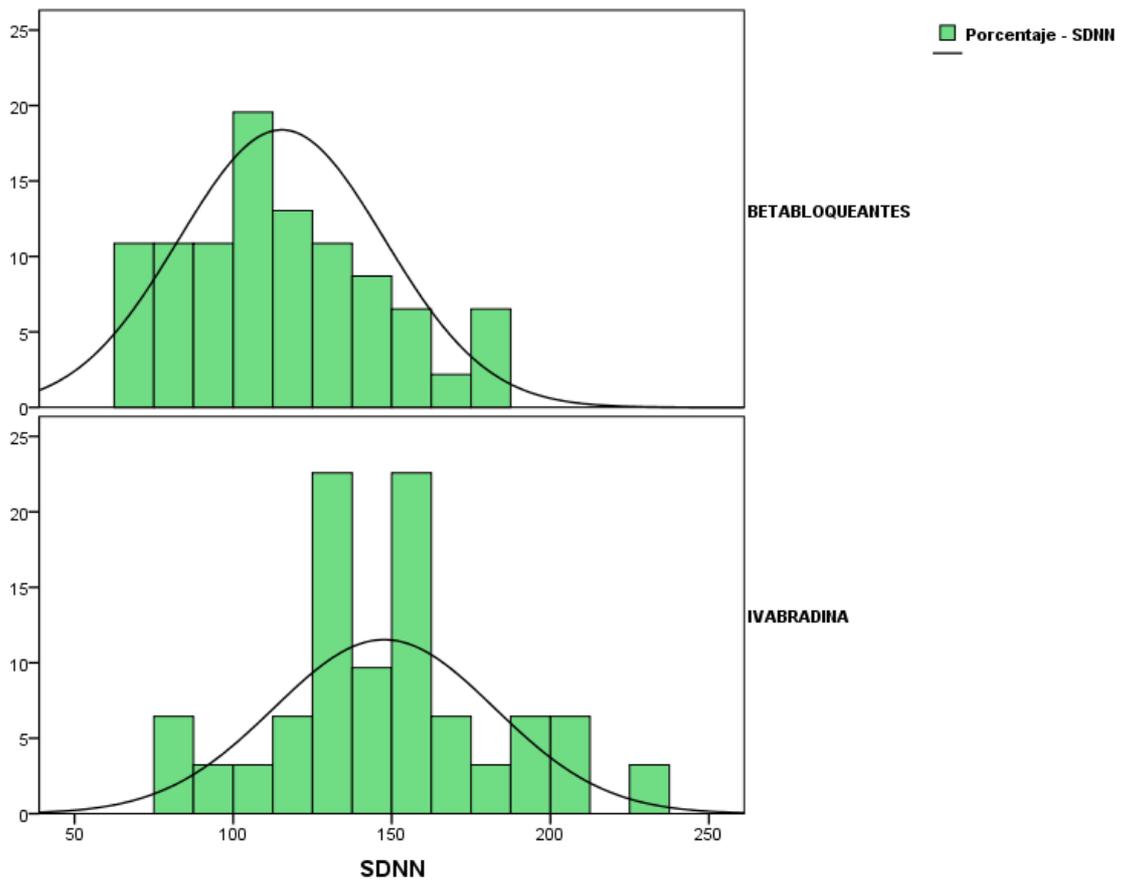


Figura 33. Histogramas de frecuencia de distribución de la SDNN en ambos grupos.

SDANN

SDANN corresponde a la desviación estándar de la media de los intervalos RR, medidos cada 5 minutos durante todo el registro. También se expresa en ms.

Sigue una distribución no normal en las muestras estudiadas, con una mediana (rango intercuartílico) de 134 (114 – 156) ms para el grupo de ivabradina versus 99 (75 – 117) ms para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (figura 34).

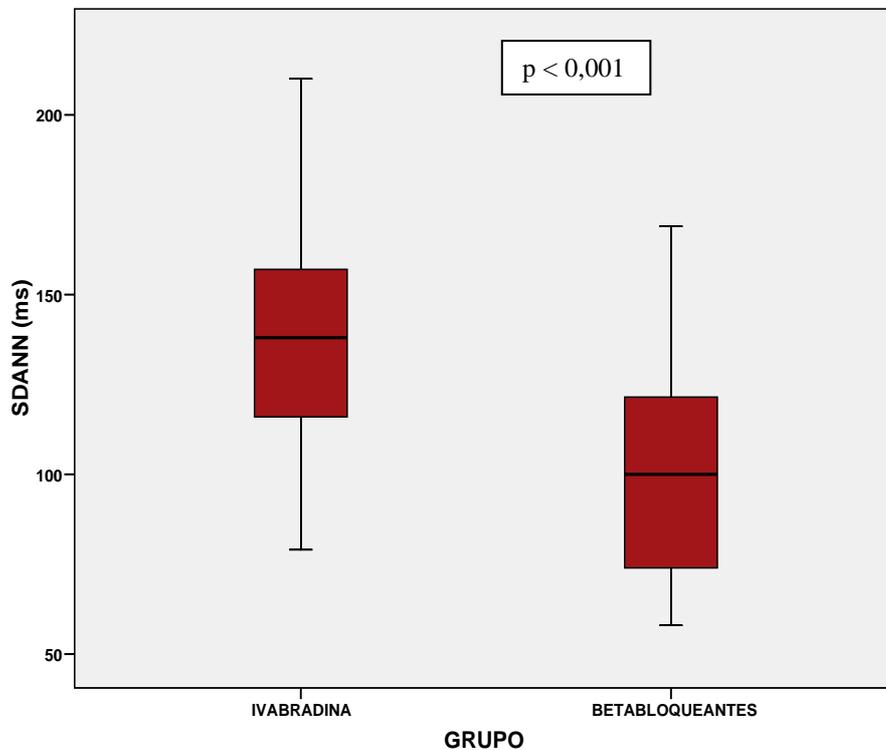


Figura 34.

Diagrama de cajas de Box para la comparación de SDANN entre ambos grupos.

En la figura 35 que representa la frecuencia de distribución de los valores de SDANN en ambos grupos, se aprecia claramente que en el grupo de ivabradina predominan los pacientes con valores de SDANN más altos.

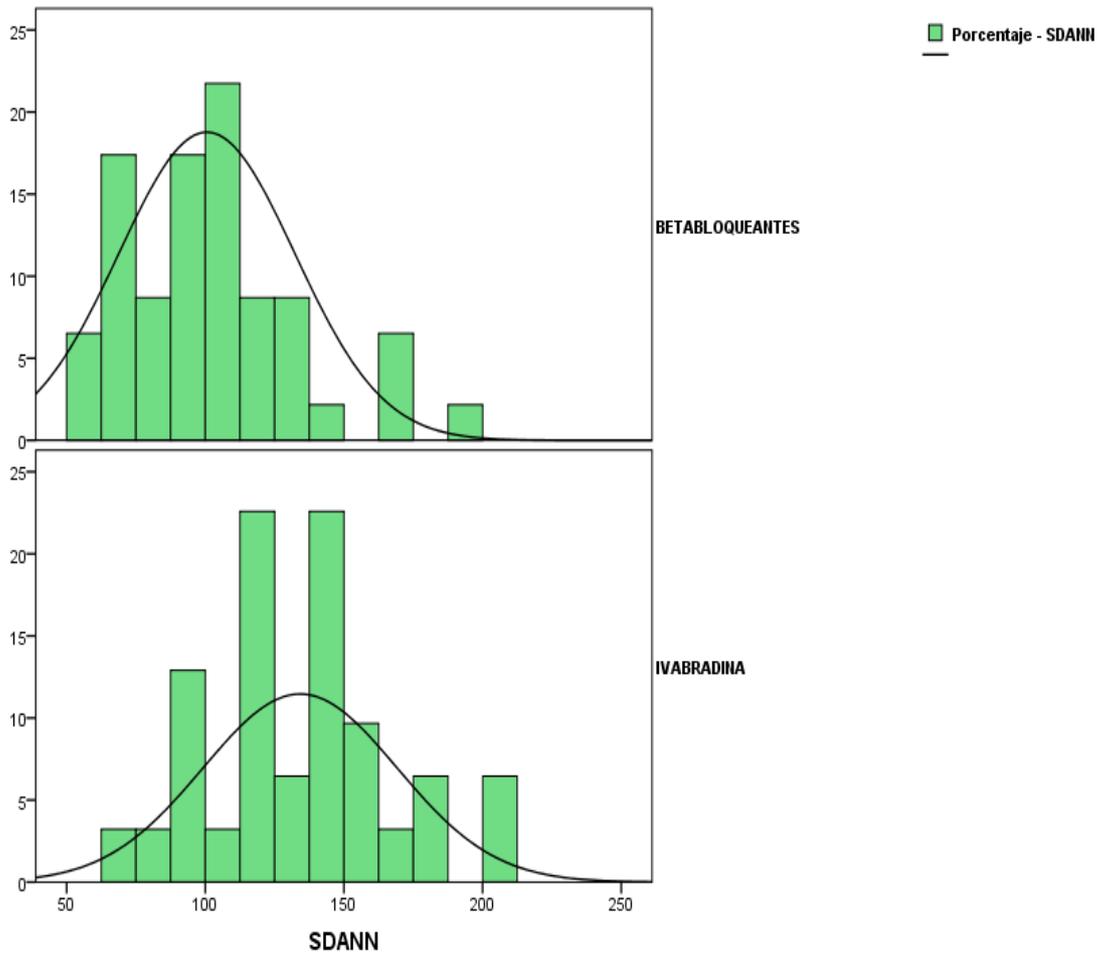


Figura 35. Comparación de los histogramas de frecuencia de distribución de SDANN para cada uno de los grupos de estudio.

ASDNN

ASDNN corresponde a la media de las derivaciones estándar de todos los intervalos RR tomados cada 5 minutos sobre un registro de 24 horas. Se expresa en ms.

Las muestras siguen una distribución no normal, con una mediana (rango intercuartílico) de 48 (41 – 65) ms para el grupo de ivabradina; versus 45 (33 – 60) ms para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecia diferencias estadísticamente significativas ($p=0,14$) (figura 39).

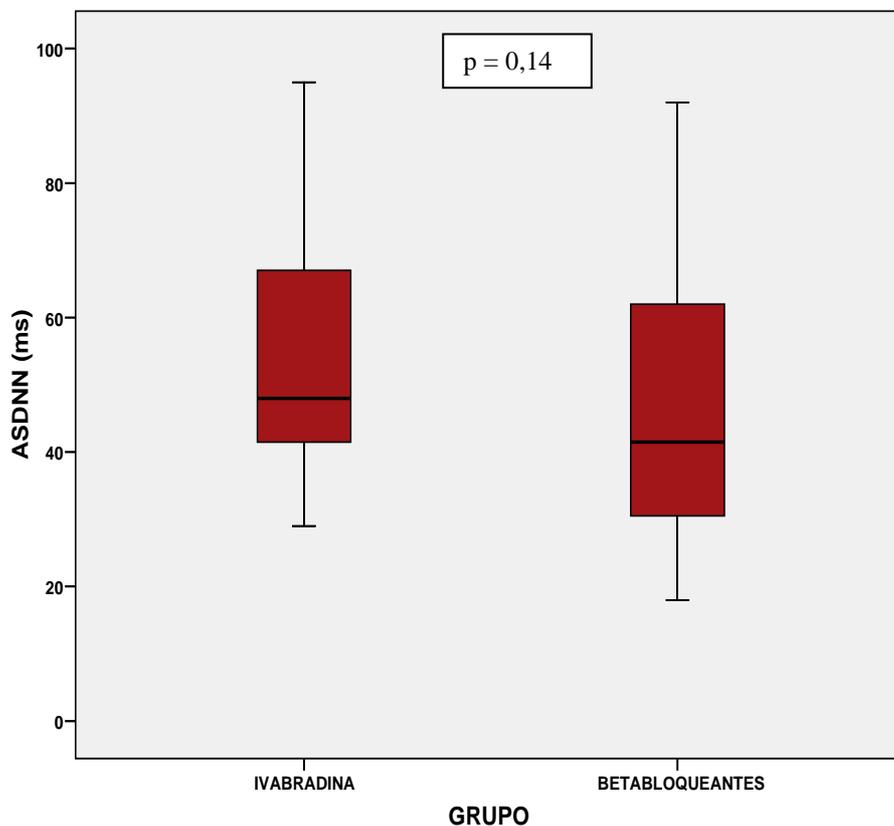


Figura 36.
Diagramas de cajas para la comparación de ASDNN.

rMSDD (Root-mean squared successive difference)

Equivale a la raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias de los intervalos RR elevados al cuadrado. Se mide en ms.

Las muestras siguen una distribución simétrica (prueba de Levene para la igualdad de varianzas con $p=0,9$) con una media \pm desviación estándar de 30 ± 11 ms [14 - 53] para el grupo de ivabradina versus 28 ± 11 ms [9 - 50] para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecia diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,38$) (Figura 37).

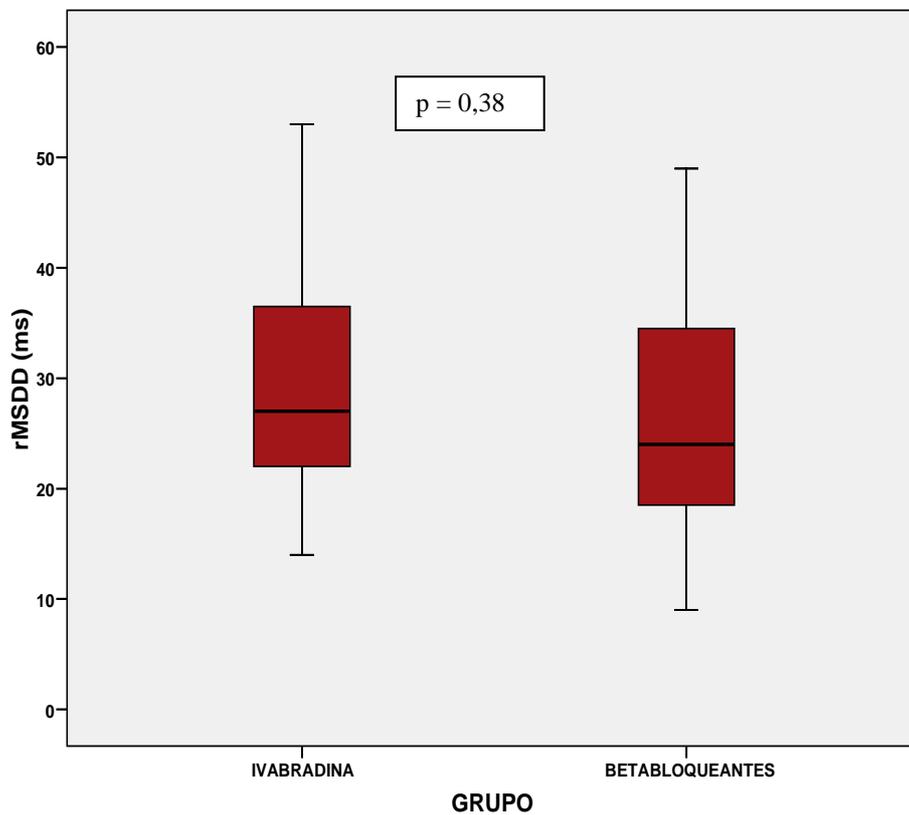


Figura 37.
Diagrama de cajas para la comparación de rMSDD.

pNN50

Este parámetro corresponde al número de pares de intervalos RR adyacentes con diferencias inferiores a 50 mseg dividido entre el número total de intervalos RR. Se mide en %.

Las muestras siguen una distribución no normal, con una mediana (rango intercuartílico) de 5,9 (2,5 – 12,1) % para el grupo de ivabradina; versus 5,6 (1,92 – 12,62) % para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p=0,57$).

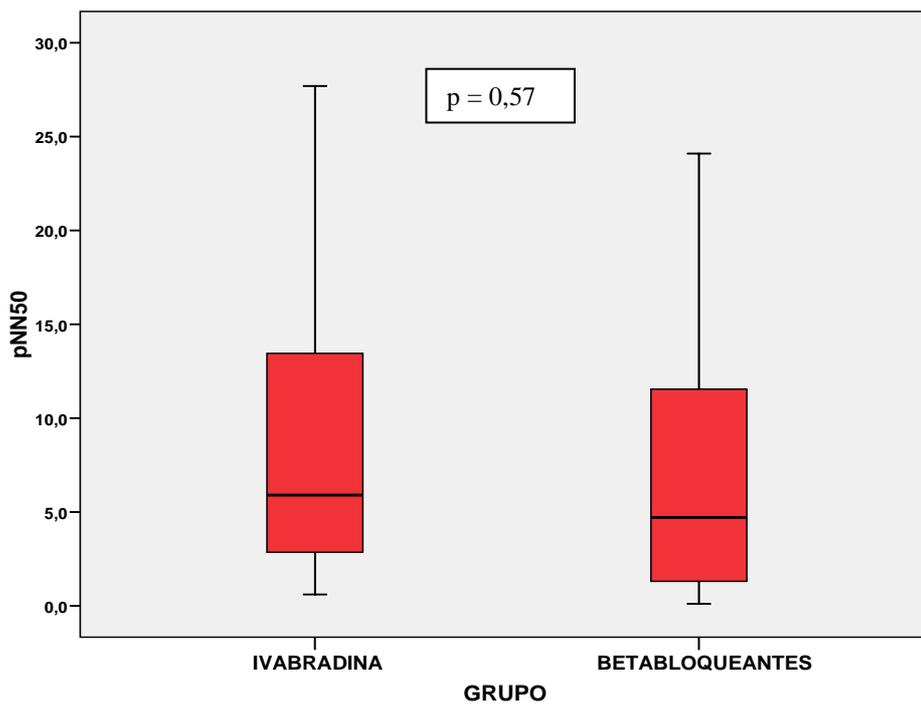


Figura 38.
Diagrama de Cajas de Box para la comparación de pNN50.

4.3.2.- PARÁMETROS DE LA VFC EN EL DOMINIO DE FRECUENCIA

VLF

Muy baja frecuencia (Very Low Frequency: VLF), comprende las frecuencias entre 0,003 y 0,04 Hz (es decir, expresan aquellas variaciones cíclicas que se repiten cada ciertos minutos u horas). Se empleó unidades normalizadas (un) como método de medición.

Las muestras tienen una distribución no normal para este parámetro.

El grupo de ivabradina posee una mediana (rango intercuartílico) de 27 (23 – 36) un; versus 25 (17 – 33) un para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,19$) (figura 39).

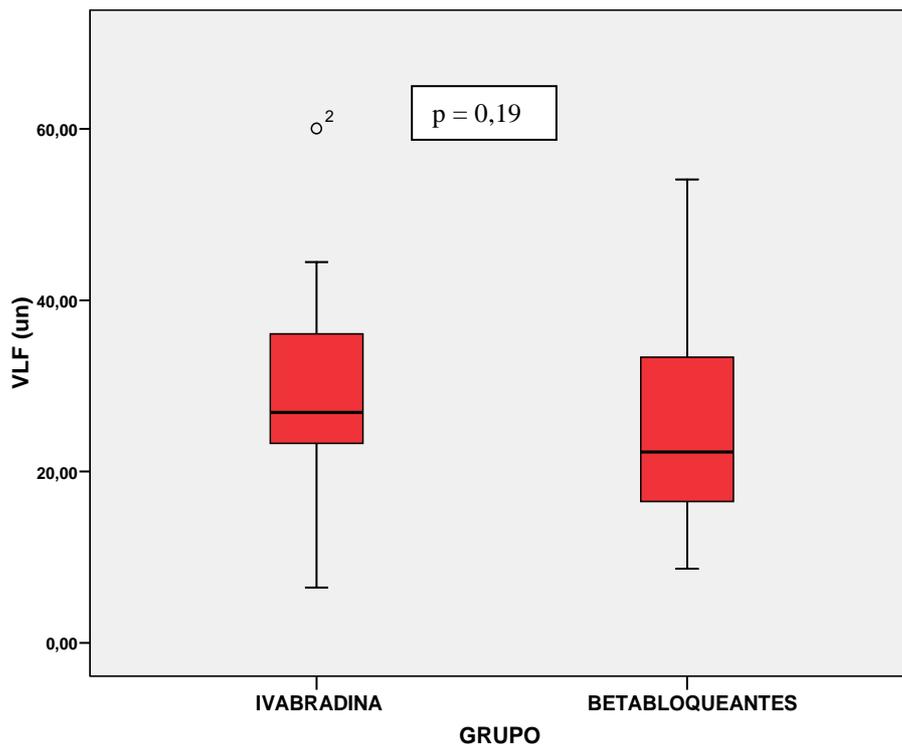


Figura 39. Diagrama de cajas para VLF entre ambos grupos.

LF

Baja frecuencia (Low Frequency: LF): comprende las frecuencias entre 0,04 y 0,15 Hz (variaciones cíclicas que se repiten cada 10-20 seg).

Las muestras tienen una distribución no normal.

El grupo de ivabradina posee una mediana (rango intercuartílico) de 17 (14 – 22) un; versus 16 (9 – 23) un para el grupo de betabloqueantes.

Entre ambos grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,21$).

Como se muestra en la figura 40, el grupo de pacientes tratados con betabloqueantes tiene una tendencia a valores más bajos de LF (lo cual significa menor tono simpático) pero sin alcanzar diferencias con significación estadística.

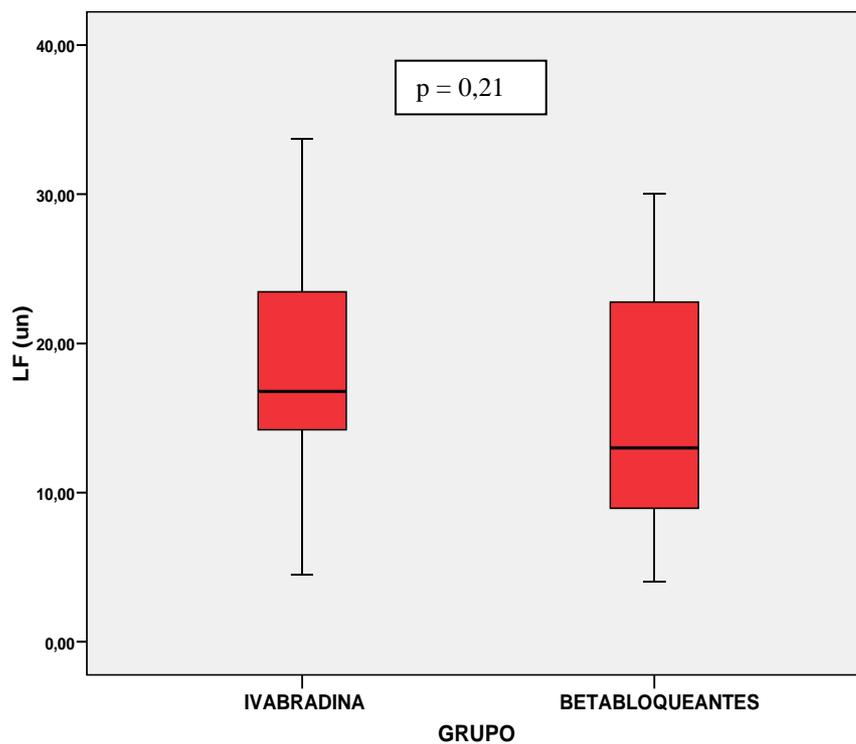


Figura 40. Diagrama de cajas para la variable LF entre ambos grupos.

HF

Alta frecuencia (High Frequency: HF) comprende las frecuencias entre 0,15 y 0,4 Hz (es decir, variaciones que se repiten cada 2,5 a 6,6 seg). En nuestro estudio la medimos como unidades normalizadas (un)

Las muestras tienen una distribución no normal.

El grupo de ivabradina posee una mediana (rango intercuartílico) de 11 (8 – 15) un; versus 9 (7 – 14) un para el grupo de betabloqueantes.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,4$).

Como se muestra en la figura 41, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, el grupo de pacientes tratados con ivabradina presentó valores ligeramente más altos, traduciendo un mayor tono parasimpático en dicho grupo.

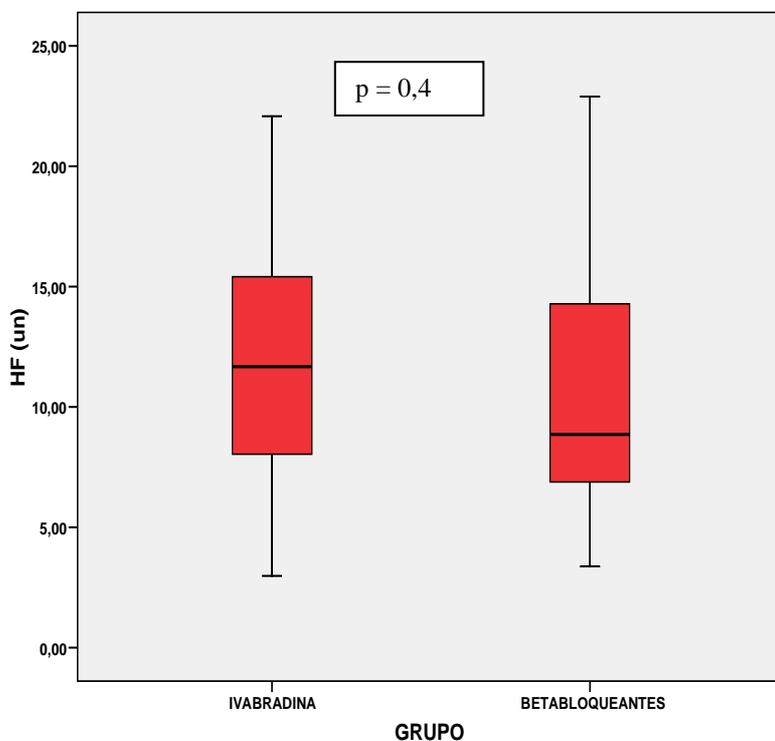


Figura 41. Diagrama de cajas para la variable HF entre ambos grupos.

LF/HF

Los componentes LF y HF también se pueden expresar en forma de su cociente, siendo éste un indicador bien definido del balance simpático-vagal.

Valores altos de este cociente sugieren un predominio de la actividad simpática, mientras que valores bajos apuntarían a un predominio vagal.

Las muestras tienen una distribución normal según la prueba de Levene para igualdad de las varianzas ($p=0,2$).

El grupo de ivabradina posee una media \pm desviación típica de $1,6 \pm 0,4$ un $[0,8 - 2,5]$, versus $1,5 \pm 0,5$ un $[0,9 - 2,7]$ para el grupo de betabloqueantes.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,19$) (figura 42).

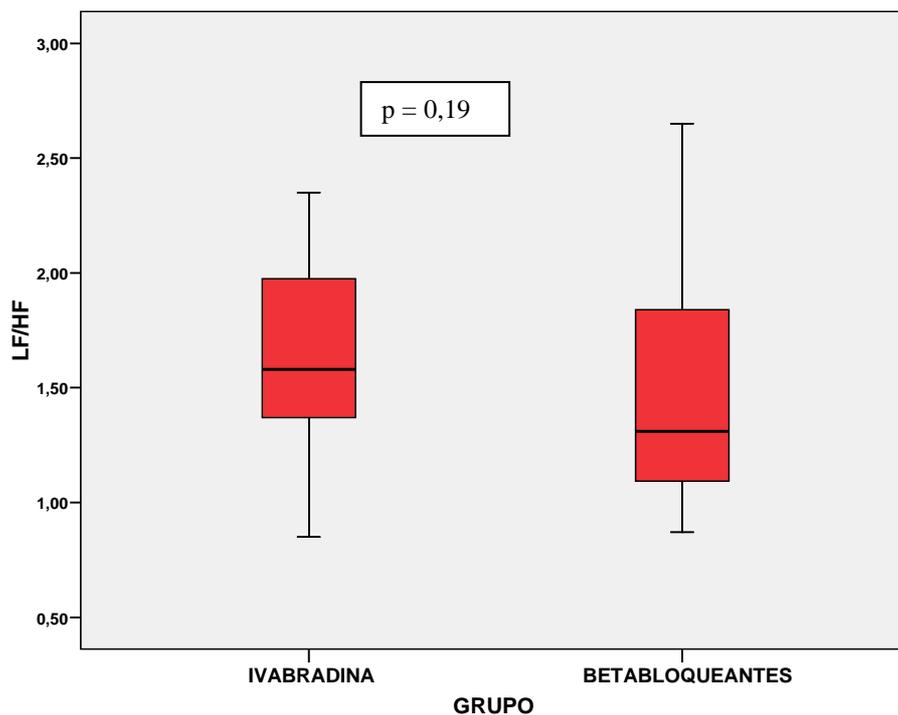


Figura 42. Diagrama de cajas para la relación LF/HF entre ambos grupos.

La figura 43 que a continuación se representa muestra que no existen diferencias significativas en las curvas de distribución por frecuencias en los valores de la relación LF/HF entre ambos grupos. Las curvas de la distribución gaussiana son superponibles.

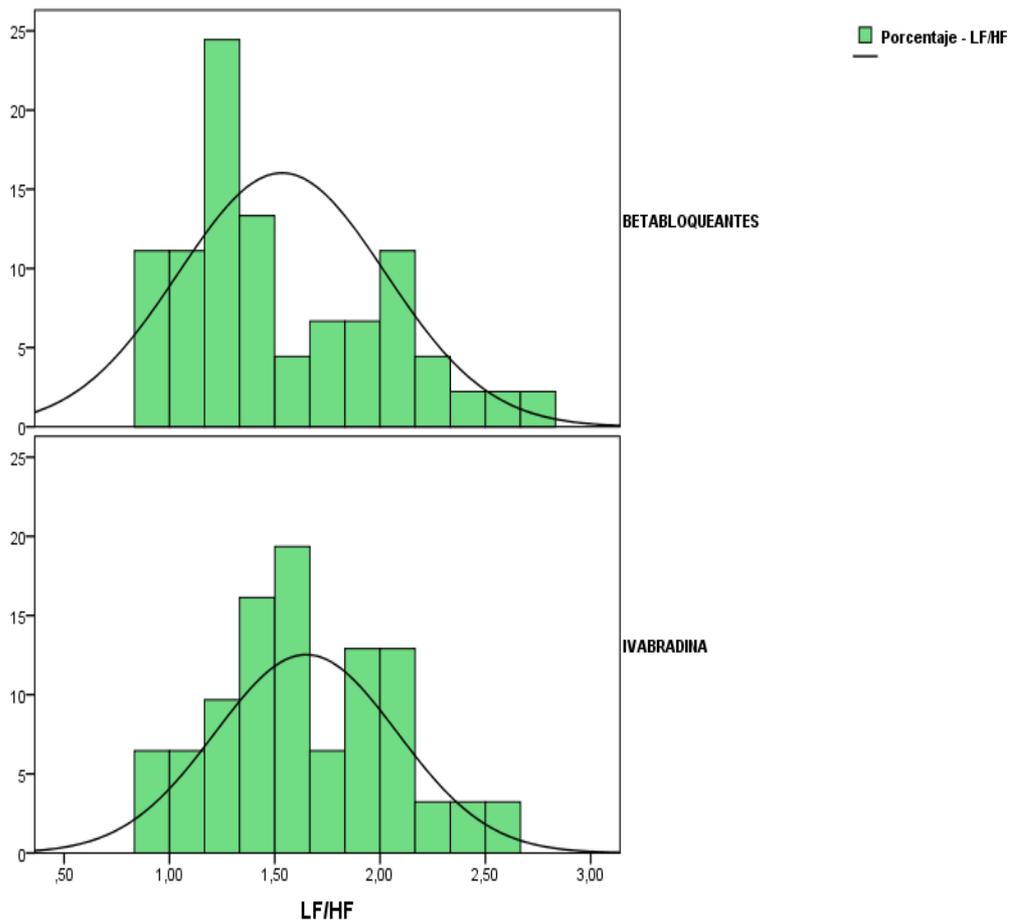


Figura 43.
Comparación de los histogramas de frecuencia de distribución de la relación LF/HF para cada uno de los grupos.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

La tabla n° 13 muestra todos los parámetros de la VFC anteriormente expuestos.

PARÁMETRO VFC	Grupo Ivabradina (n= 31)	Grupo Betabloqueantes (n= 46)	P
SDNN (ms)	148 ± 35	115 ± 32	<0,001
SDANN (ms)	134 (114 – 156)	99 (74 – 117)	<0,001
ASDNN (ms)	48 (41 – 65)	45 (33 – 60)	0,14
rMSDD (ms)	30 ± 11	28 ± 11	0,38
pNN50 (%)	5,9 (2,5 – 12,1)	5,6 (1,9 – 12,6)	0,57
VLF (un)	27 (23 – 36)	25 (17 – 33)	0,19
LF (un)	17 (14 – 22)	16 (9 – 23)	0,21
HF (un)	11 (7,8 – 14,6)	9 (7,3 – 14,4)	0,4
LF/HF (un)	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,19

Tabla 13. Resultados de la comparación entre ambos grupos de todos los parámetros de la VFC.

4.4.- SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Este estudio no fue diseñado para extraer resultados en cuanto a morbimortalidad durante el seguimiento clínico de los pacientes, ya que la muestra estudiada no es de alto riesgo, el tamaño muestral es pequeño y el seguimiento no fue largo.

Desde la colocación de la grabadora Holter hasta la última visita cardiológica realizada previa al depósito de este trabajo, el seguimiento medio en el grupo de ivabradina fue de $18,5 \pm 8$ meses [8 - 32] versus $22,5 \pm 7$ meses [8 - 32] en el grupo de betabloqueantes. No hubo pérdidas de seguimiento.

Sólo se registró 1 fallecimiento en el grupo de ivabradina. Se trató de un varón de 84 años que falleció por una neoplasia broncopulmonar no conocida previamente.

No hubo ingresos hospitalarios de causa cardiovascular. Sí hubo 2 ingresos por causa no cardiovascular en el grupo de ivabradina (por trastorno de ansiedad generalizado y por necesidad de transfusión sanguínea en un paciente pluripatológico) versus 1 ingreso de causa no cardiovascular en el grupo de betabloqueantes (por neumonía de la comunidad).

Hubo una nueva revascularización coronaria en el grupo de betabloqueantes por ninguna en el grupo de ivabradina. Un paciente del grupo de betabloqueantes desarrolló una fibrilación auricular (permanente) durante el seguimiento.

Hubo más cambios de tratamiento antianginoso en el grupo de betabloqueantes que en ivabradina (9 versus 2).

Tampoco hubo apenas diferencias en los eventos arrítmicos detectados en los registros Holter: se registró una taquicardia ventricular de 3 latidos en el grupo de ivabradina y una racha de taquicardia supraventricular no sostenida en cada grupo.

4.5.-OBJETIVO SECUNDARIO:

SUBANÁLISIS DE LA VFC EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON IVABRADINA VERSUS BETABLOQUEANTES.

La VFC tiene una connotación especial en la Diabetes Mellitus ya que está demostrado que aquellos pacientes diabéticos con baja VFC tienen peor pronóstico en cuanto a morbimortalidad y una mayor probabilidad de desarrollar una neuropatía disautonómica diabética ⁵⁰.

Sin embargo, no existen estudios que comparen la VFC de pacientes diabéticos tratados con distintos fármacos.

Con este trabajo se pueden realizar estudios exploratorios a este respecto, que pueden servir como base para futuros estudios diseñados para tal fin. Se encuadró como objetivo secundario ya que la población diabética de cada grupo de tratamiento no alcanzaba el tamaño muestral necesario calculado para el objetivo principal.

Se realizaron 4 subestudios exploratorios:

- 1.- Comparación de la VFC entre los pacientes diabéticos de ambos grupos.
- 2.- Comparación de la VFC entre los pacientes no diabéticos de ambos grupos.
- 3.- Comparación de la VFC entre diabéticos y no diabéticos dentro del grupo de betabloqueantes.
- 4.- Comparación de la VFC entre diabéticos y no diabéticos dentro del grupo de ivabradina.

A continuación se exponen los resultados encontrados en cada uno de estos subestudios:

a) COMPARACIÓN DE LA VFC ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS DE AMBOS GRUPOS

Se incluyeron 13 pacientes diabéticos dentro del grupo de ivabradina y 14 en el de betabloqueantes.

En la tabla 14 se muestra la comparativa de los parámetros de la VFC entre los pacientes diabéticos de cada grupo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los pacientes, ni en los niveles de Hb1Ac.

El grupo de pacientes diabéticos tratados con ivabradina tenía un mejor control de la frecuencia cardiaca media en el registro Holter de 24 horas, con significación estadística respecto al grupo de betabloqueantes.

Asimismo, también se hallaron diferencias estadísticamente significativas a favor de los diabéticos del grupo de ivabradina en cuanto a valores más altos de NN Media, SDNN, SDANN y VLF. No se apreciaron diferencias significativas en la relación LF/HF ni en el resto de parámetros de la VFC.

Edad, Hb1Ac, parámetros del Holter y de VFC	Diabéticos grupo ivabradina (n= 13)	Diabéticos grupo betabloqueantes (n=14)	p
Edad (años)	63 ± 10	62 ± 10	0,86
Hb1Ac media (%)	6,8 ± 1	7,3 ± 1,2	0,3
FC media en Holter (spm)	66 ± 6	73 ± 8	0,009

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

FC mínima en Holter (spm)	42 ± 3	52 ± 5	<0,001
FC máxima en Holter (spm)	105 ± 12	114 ± 29	0,34
NN Media (ms)	958 (889 – 1002)	822 (793 – 925)	0,043
SDNN (ms)	139 (133 – 155)	85 (81 – 121)	0,002
SDANN (ms)	128 (123 – 144)	73 (66 – 108)	<0,001
ASDNN (ms)	45 (41 – 53)	37 (33 – 55)	0,14
rMSDD (ms)	27 ± 10,1	24,5 ± 7,9	0,48
pNN50 (%)	3,5 (2,5 – 10,8)	2,7 (2,3 – 8,1)	0,68
VLF (un)	27 (24 – 30)	21 (17 – 33)	0,038
LF (un)	17 (15 – 18)	13 (10 – 23)	0,15
HF (un)	9,5 (7,8 – 13,2)	8,6 (7,2 – 11,9)	0,58
LF/HF (un)	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,6	0,75

Tabla 14. Tabla comparativa de los parámetros de la VFC, del registro Holter y de la edad media entre los pacientes diabéticos de ambos grupos (ivabradina y betabloqueantes).

A continuación se muestran unas gráficas (figuras 44 a 47) de los tres principales parámetros de la VFC: SDNN, SDANN y la relación LF/HF; así como de la FC media durante el registro Holter de 24 horas.

Se aprecian valores significativamente mayores de SDNN y SDANN en el grupo de diabéticos tratados con ivabradina versus betabloqueantes, así como el mejor control de la FC media, pero sin diferencias significativas en la relación LF/HF.

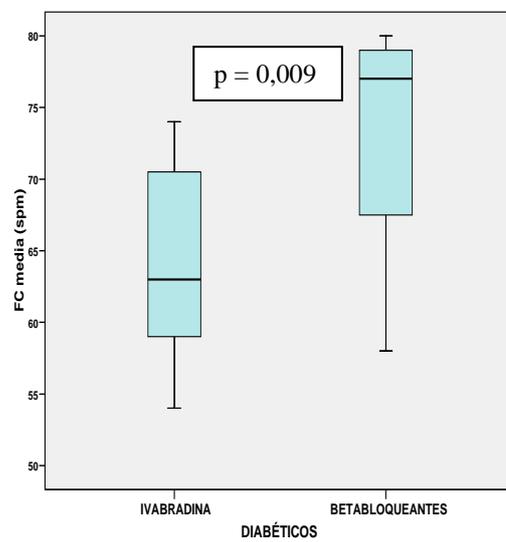
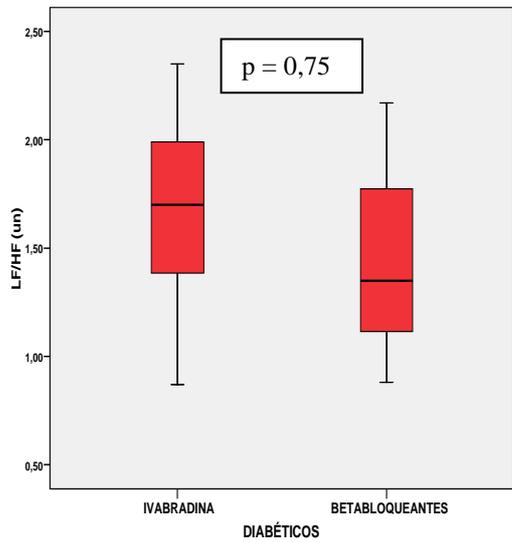
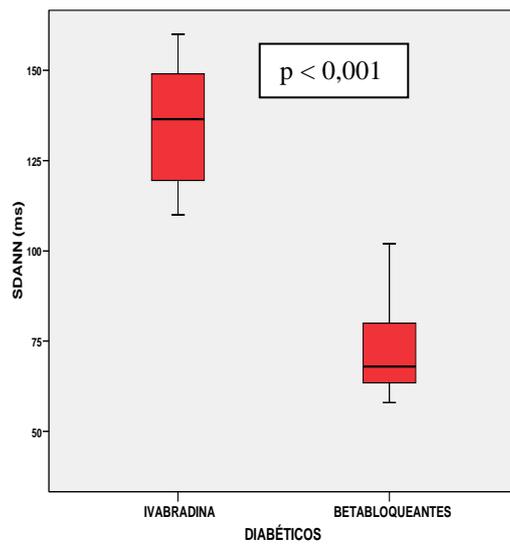
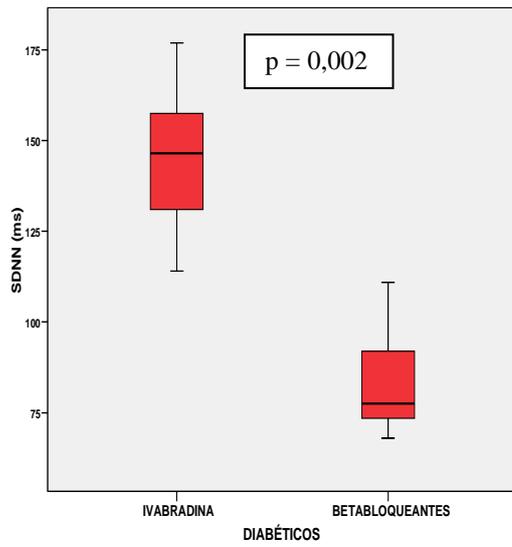


Figura 44 (arriba a la izquierda): Diagrama de cajas comparando la SDNN entre los pacientes diabéticos de ambos grupos.
Figura 45 (arriba a la derecha): Diagrama de cajas comparando la SDANN.
Figura 46 (abajo a la izquierda): Diagrama de cajas comparando la relación LF/HF.
Figura 47 (abajo a la derecha): Diagrama de cajas comparando la frecuencia cardiaca media del registro Holter de 24 horas.

b) COMPARACIÓN DE LA VFC ENTRE LOS PACIENTES NO DIABÉTICOS DE AMBOS GRUPOS

Los resultados en este subestudio exploratorio son similares a los del estudio principal; ya que no se aprecian diferencias ni en la edad media de los pacientes ni en el control de la frecuencia cardiaca media durante el registro Holter de 24 horas (ni en la NN Media), y sin embargo, el subgrupo de pacientes no diabéticos tratados con ivabradina obtuvo valores significativamente mayores de SDNN y SDANN que los no diabéticos tratados con betabloqueantes, sin diferencias en el resto de parámetros de la VFC ni en la relación LF/HF.

En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos y su análisis comparativo.

Edad, parámetros del Holter y de VFC	No diabéticos grupo Ivabradina (n= 18)	No diabéticos grupo Betabloqueantes (n=32)	p
Edad (años)	59 ± 10	62 ± 12	0,37
FC media en Holter (spm)	64 ± 8	66 ± 9	0,45
FC mínima en Holter (spm)	44 ± 7	46 ± 6	0,44
FC máxima en Holter (spm)	106 ± 15	111 ± 21	0,47
NN Media (ms)	954 ± 98	928 ± 123	0,44

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

SDNN (ms)	150 ± 43	122 ± 30	0,009
SDANN (ms)	135 ± 44	106 ± 28	0,02
ASDNN (ms)	57 ± 19	49 ± 18	0,14
rMSDD (ms)	32 ± 11	30 ± 12	0,4
pNN50 (%)	8,1 (6 – 14)	8,4 (6 – 11)	0,58
VLf (un)	30 ± 12	27 ± 11	0,36
LF (un)	20 (15 – 28)	17 (14 – 22)	0,27
HF (un)	13 ± 6	12 ± 6	0,53
LF/HF (un)	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,4	0,36

Tabla 15. Tabla comparativa de los parámetros de la VFC, del registro Holter y de la edad media entre los pacientes no diabéticos de ambos grupos (ivabradina y betabloqueantes).

En este subestudio, las gráficas (figuras 48 a 51) no muestran una diferencia tan llamativa como en el anterior, pero siguen existiendo valores de SDNN Y SDANN significativamente mayores en los pacientes no diabéticos tratados con ivabradina versus betabloqueantes.

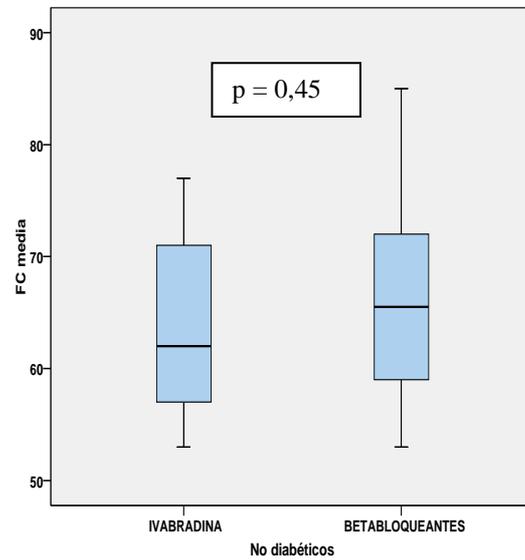
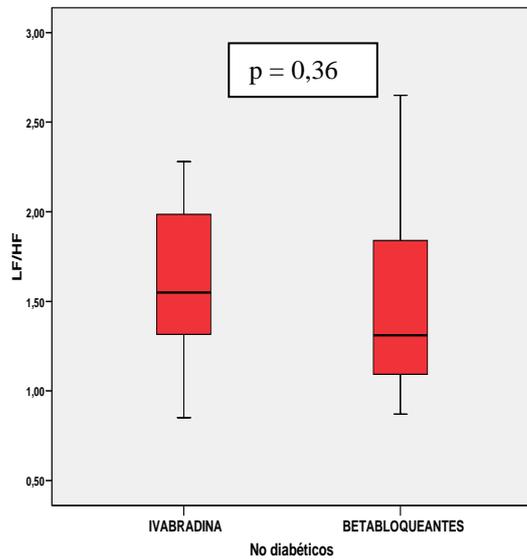
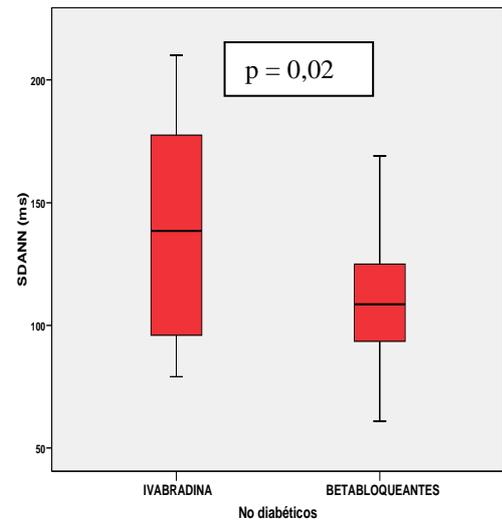
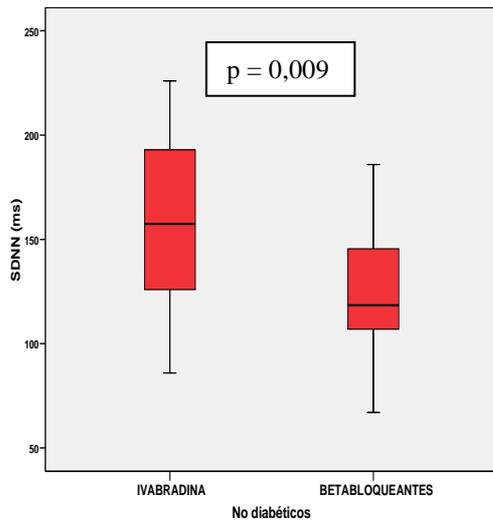


Figura 48 (arriba a la izquierda): Diagrama de cajas comparando la SDNN entre los pacientes no diabéticos de ambos grupos.

Figura 49 (arriba a la derecha): Diagrama de cajas comparando la SDANN.

Figura 50 (abajo a la izquierda): Diagrama de cajas comparando la relación LF/HF.

Figura 51 (abajo a la derecha): Diagrama de cajas de comparando la frecuencia cardiaca media del registro Holter de 24 horas en los mismos subgrupos

c) COMPARACIÓN DE LA VFC ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS DENTRO DEL GRUPO DE BETABLOQUEANTES

En este tercer subestudio exploratorio dentro del grupo de pacientes tratados con betabloqueantes, los diabéticos tenían valores significativamente menores de SDNN y SDANN que los no diabéticos, sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros de la VFC, tal como muestra la tabla 16.

Los pacientes no diabéticos tenían un mejor control de la FC media durante el registro Holter de 24 horas, que roza la significación estadística.

Edad, parámetros del Holter y de VFC	Diabéticos grupo betabloqueantes (n= 14)	No diabéticos grupo betabloqueantes (n=32)	p
Edad (años)	62 ± 10	62 ± 12	0,92
FC media en Holter (spm)	73 ± 8	66 ± 9	0,053
FC mínima en Holter (spm)	52 ± 5	46 ± 6	0,016
FC máxima en Holter (spm)	117 (90 – 138)	108 (101 – 119)	0,82
NN Media (ms)	775 (746 – 913)	921 (871 – 976)	0,07
SDNN (ms)	101 ± 34	122 ± 30	0,04
SDANN (ms)	68 (61 – 85)	108 (99 – 124)	0,01
ASDNN (ms)	32 (29 – 41)	54 (41 – 58)	0,18

rMSDD (ms)	24 ± 8	30 ± 12	0,15
pNN50 (%)	2,4 (0,9 – 6)	8,5 (5,6 – 12,1)	0,25
VLF (un)	18 (16 – 23)	30 (22 – 32)	0,24
LF (un)	10 (8 – 14)	17 (13 – 23)	0,49
HF (un)	8,6 (6,6 – 9,5)	11,6 (9,3 – 14,6)	0,33
LF/HF (un)	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,4	0,27

Tabla 16. Tabla comparativa de los parámetros de la VFC, del registro Holter y de la edad media entre los pacientes diabéticos y no diabéticos del grupo bajo tratamiento con betabloqueantes.

En las siguientes figuras (52 a 55) se aprecian los valores significativamente mayores de SDNN y SDANN en los pacientes no diabéticos versus los diabéticos dentro del grupo tratados con betabloqueantes. La frecuencia cardiaca media de los registros Holter fue menor en el subgrupo de no diabéticos, rozando la significación estadística.

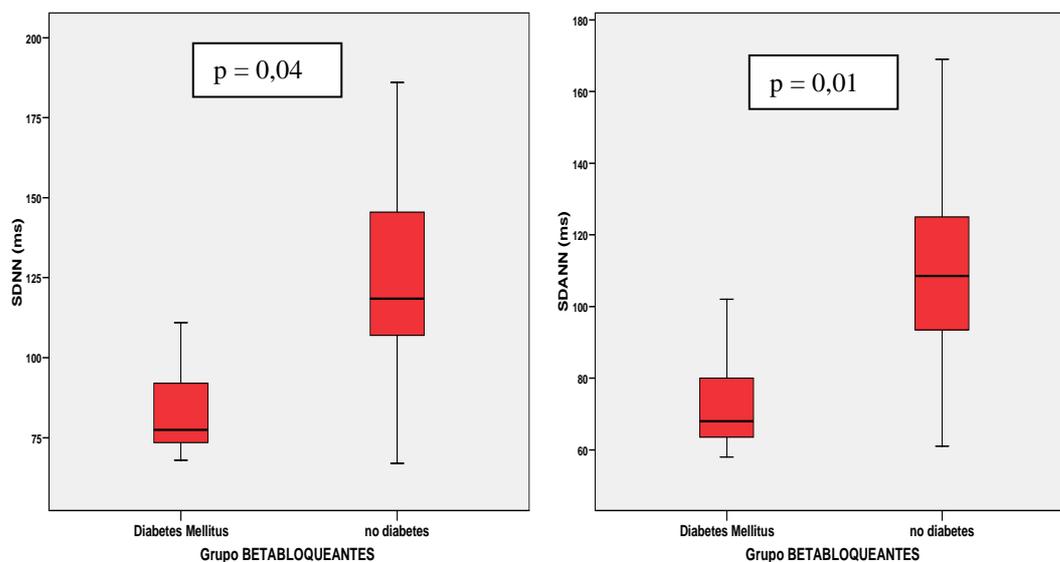


Figura 52 (izquierda): Diagramas de cajas de comparando la SDNN entre diabéticos y no diabéticos de los pacientes tratados con betabloqueantes.
Figura 53 (derecha): Diagramas de cajas de Box comparando la SDNN.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

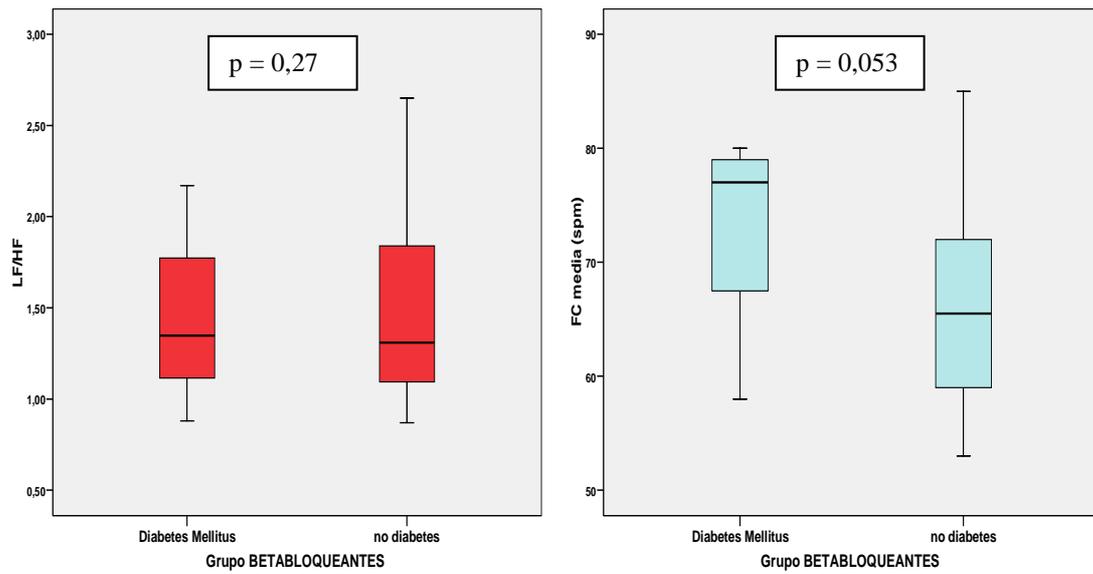


Figura 54 (izquierda): Diagrama de cajas de comparando la relación LF/HF en los mismos subgrupos.
Figura 55 (derecha): Diagrama de cajas de Box comparando la frecuencia cardiaca media de los registros Holter de 24 horas

d) COMPARACIÓN DE LA VFC ENTRE LOS PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS DENTRO DEL GRUPO DE IVABRADINA

En este último análisis exploratorio no se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de la VFC ni en el control de la frecuencia cardiaca media de los registros Holter de 24 horas, tal como sí ocurría a favor de los no diabéticos en el grupo tratado con betabloqueantes. En la Tabla 17 se reflejan los resultados.

Edad, parámetros del Holter y VFC	Diabéticos grupo Ivabradina (n= 13)	No diabéticos grupo Ivabradina (n=18)	P
Edad (años)	63 ± 10	59 ± 10	0,37
FC media en Holter (spm)	64 ± 6	64 ± 8	0,99
FC mínima en Holter (spm)	42 ± 3	44 ± 7	0,32
FC máxima en Holter (spm)	105 ± 12	106 ± 15	0,87
NN Media (ms)	958 (888 – 1011)	961 (893 – 1002)	0,72
SDNN (ms)	144 ± 18	150 ± 43	0,66
SDANN (ms)	134 ± 17	135 ± 44	0,94
ASDNN (ms)	47 ± 10	57 ± 19	0,09
rMSDD (ms)	25 (21 – 34)	32 (27 – 39)	0,13
pNN50 (%)	4,4 (2,6 – 11,6)	8,4 (6 – 15)	0,12

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

VLF (un)	27 ± 5	30 ± 12	0,4
LF (un)	17 (14 – 18)	21 (15 – 29)	0,3
HF (un)	10 ± 4	13 ± 6	0,21
LF/HF (un)	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,4	0,45

Tabla 17. Tabla comparativa de los parámetros de la VFC, del registro Holter y de la edad media entre los pacientes diabéticos y no diabéticos del grupo bajo tratamiento con ivabradina.

Las gráficas de este último subestudio (figuras 56 a 59) se representan a continuación y no muestran diferencias significativas entre ambos subgrupos.

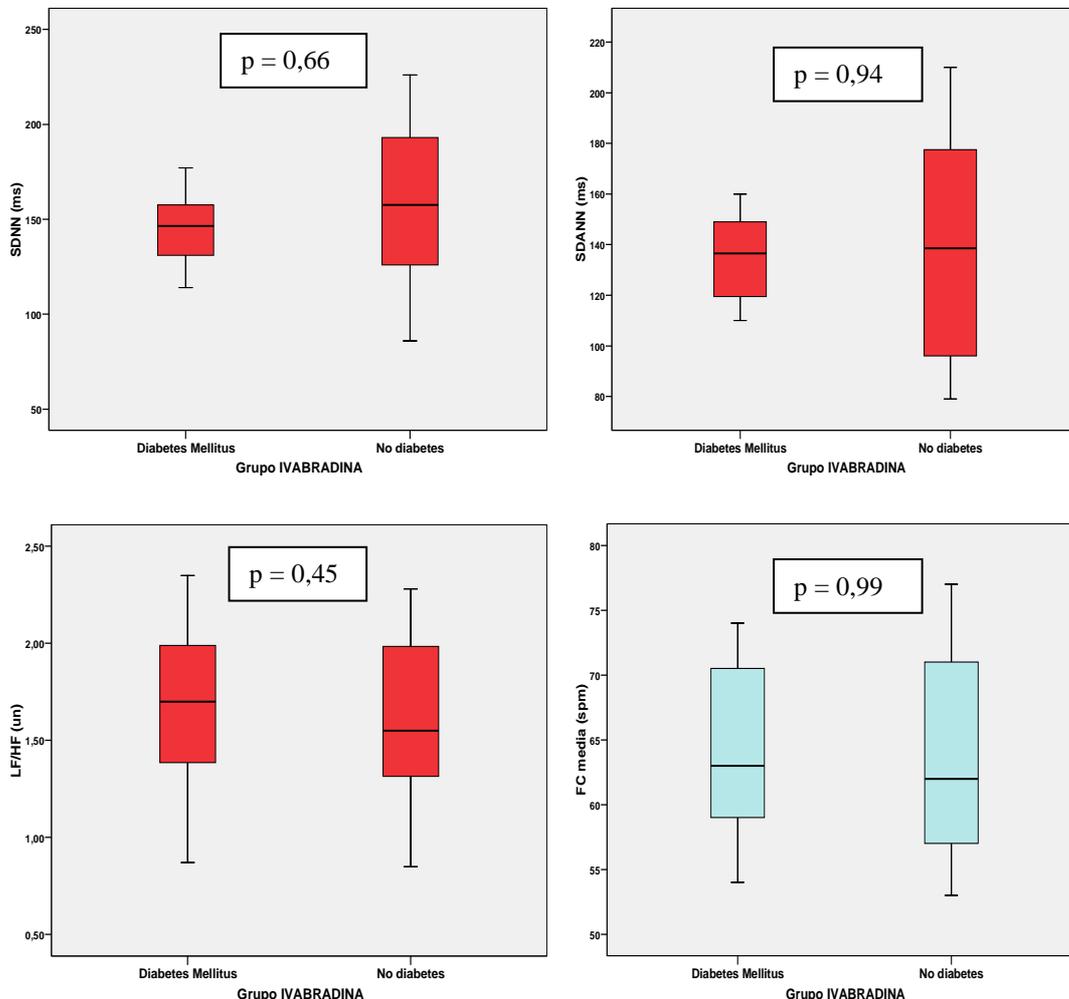


Figura 56 (arriba a la izquierda): Diagrama de cajas de comparando la SDNN entre los pacientes diabéticos y no diabéticos dentro del grupo bajo tratamiento con ivabradina.
 Figura 57 (arriba a la derecha): Diagrama de cajas comparando la SDANN.
 Figura 58 (abajo a la izquierda): Diagrama de cajas de comparando la relación LF/HF .
 Figura 59 (abajo a la derecha): Diagrama de cajas comparando la FC Media de los Holter ECG.

SECCIÓN 5

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

1) RESPECTO AL DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional donde fueron incluidos pacientes que acudían a consulta programada de Cardiología para revisión de su enfermedad arterial coronaria estable, y que seguían tratamiento con ivabradina o betabloqueantes como fármacos antiisquémicos cronotrópicos negativos.

En esa misma consulta se procedió a estudiar la VFC con un registro Holter de 24 horas para comprobar si existen diferencias significativas en la misma entre aquellos pacientes tratados con ivabradina o con betabloqueantes.

A día del depósito de esta tesis, no existe nada publicado en la literatura médica sobre VFC e ivabradina en pacientes con cardiopatía isquémica estable. Asimismo, es escasa la literatura disponible sobre los betabloqueantes en este espectro de la cardiopatía isquémica (no así en el contexto de un infarto agudo de miocardio). Tampoco existe ningún estudio que comparen ambos fármacos en cuanto a la VFC.

Por lo tanto, este estudio se introduce en un ámbito de la Cardiología aún no estudiado, y puede servir de base para el futuro desarrollo de nuevos proyectos en este sentido.

Este trabajo, tal como se refleja en el apartado de limitaciones, no permite comparar la influencia de ivabradina ni betabloqueantes sobre la VFC ya que realizamos un corte transversal y no una comparación de la VFC entre antes y después de iniciar dichos tratamientos farmacológicos. No obstante, la literatura médica recalca que aquellos pacientes (en distintos escenarios clínicos al de la enfermedad coronaria

estable) con mejor VFC tienen menor riesgo de morbimortalidad cardiovascular
19,22,23,28,31,33....

Se diseñaron unos criterios de inclusión y exclusión para evitar factores que alteran la VFC, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca y un síndrome coronario agudo reciente. Por otro lado, también se diseñaron unos criterios de exclusión para los registros Holter con el fin de excluir aquellos pacientes con registros no fiables para el estudio de VFC.

Uno de los criterios de inclusión de este estudio fue que los pacientes debían estar bajo tratamiento con una dosis estable de ivabradina o betabloqueantes durante las 4 semanas previas a la inclusión. La dosis de estos fármacos debía ser máxima, o la máxima tolerada clínicamente por el paciente (en cuanto a efectos adversos) o que consiguiera la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente. Partiendo de esta premisa, la dosificación de los fármacos estudiados en cada grupo fue la siguiente:

- **IVABRADINA:** El 31% de los pacientes de este grupo (n= 12) estaban bajo tratamiento con dosis bajas de ivabradina: 5 mg/12h; mientras que el 69% (n= 19) seguían tratamiento con dosis alta de ivabradina: 7,5 mg/12h.
- **BETABLOQUEANTES:** El 32,6% (n=15) del total de pacientes de este grupo seguían tratamiento con dosis bajas de betabloqueantes (ver tabla 9); el 41,3% (n= 19) tenían dosis medias y el 26,1% (n=12) poseían tratamiento con dosis altas.

Sólo un cuarto de los pacientes con betabloqueantes recibían la dosis máxima teórica del mismo, sin embargo, todos los pacientes de este grupo permanecían estables

clínicamente en el momento de la inclusión en el estudio y en el registro Holter de 24 h se comprobó que la frecuencia cardíaca media fue de 68 ± 9 lpm.

Tras repasar las historias clínicas de los pacientes tratados con betabloqueantes, las causas que motivaron no poder llegar a su dosificación máxima fueron: astenia, disfunción sexual, hipotensión arterial y poseer un adecuado control de la frecuencia cardíaca en reposo en el ECG de la consulta (≤ 60 spm).

Estos datos coinciden con registros internacionales de pacientes con cardiopatía isquémica, en los cuales se relata el uso real de los betabloqueantes en la práctica clínica. En estos registros se demuestra que los betabloqueantes se suelen usar a dosis media en la vida real.

Con respecto a este tema, podemos tomar como referencia el ensayo clínico ASSOCIATE⁷⁴ (anteriormente referido) en donde se incluyeron pacientes con angina estable bajo tratamiento con 50 mg diarios de atenolol (es decir, a su dosis media), y se randomizaron a añadir ivabradina a dosis creciente o placebo. La frecuencia cardíaca media con la que se partió en dicho ensayo fue de 68 spm, justo igual que la frecuencia cardíaca media del Holter en nuestros pacientes con betabloqueantes.

Los betabloqueantes son uno de los grupos farmacológicos más estudiados y demostrados científicamente en Cardiología, pero poseen el inconveniente de tener abundantes y frecuentes efectos secundarios que limitan su uso a sus dosis máxima, y más aún si han de asociarse a otros fármacos indicados en la cardiopatía isquémica como son los inhibidores del eje renina angiotensina. La asociación de estas dos familias terapéuticas en el mismo paciente puede limitar llegar a sus respectivas dosis máximas por hipotensión arterial fundamentalmente. En este estudio, el 82,6% del grupo de pacientes tratados con betabloqueantes seguían también tratamiento con

inhibidores del eje Renina Angiotensina, versus 71% en el grupo de tratados con ivabradina.

Por el contrario, el 69% de los pacientes del grupo de ivabradina seguían tratamiento con su dosis máxima (7,5 mg/12h) en el momento de la inclusión. La ivabradina es un fármaco que no afecta a la tensión arterial y por tanto su dosificación no se ve limitada por este hecho ni por la interacción con fármacos antihipertensivos, como sí ocurre con los betabloqueantes.

2) RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Nuestra muestra posee más pacientes en el grupo de betabloqueantes (n = 46) que en el de ivabradina (n = 31). Ambos grupos son homogéneos, sin diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas basales entre ambos grupos. No hubo diferencias entre ambos grupos en los antecedentes personales patológicos ni en los factores de riesgo cardiovascular ni en el tratamiento farmacológico concomitante.

Este hallazgo da solidez al estudio realizado ya que los resultados obtenidos en la VFC no se ven afectados por estas variables de confusión: la edad es un parámetro que influye de manera inversamente proporcional en la VFC; la hipertensión arterial influye negativamente en la VFC así como el antecedente de un infarto de miocardio previo; y por último, está claramente demostrado la afectación negativa de la Diabetes Mellitus sobre la VFC.

Nuestra muestra se trata de una población joven (edad media de 61 ± 11 años), con múltiples factores de riesgo cardiovascular, en donde el 50% de ellos habían sufrido

un infarto de miocardio previo y también el 50% poseían una revascularización coronaria incompleta, por lo que más de 2/3 de ellos continúan con angina de pecho en el momento de la inclusión en el estudio.

Las características clínicas de nuestra muestra coinciden con las del registro internacional CLARIFY⁸⁷, en donde se incluyeron a 2257 pacientes españoles con enfermedad arterial coronaria estable. En este registro, la edad media fue de 65 años (versus 61 años en nuestra muestra), el 81% eran varones (versus 71% en la nuestra), 34% diabéticos (versus 36% en nuestra muestra), 68% hipertensos (igual que en nuestro estudio), 78% tenían dislipemia (versus 65% en la nuestra) y el 64% habían padecido de un infarto de miocardio previo (versus 50% en la muestra de nuestro estudio).

Durante un IAM existe una denervación autonómica, predominando el tono simpático y por lo tanto desciende la VFC; si bien es cierto que dicha VFC debe volver a la normalidad tras meses o incluso un año del evento coronario agudo²⁶. Debido a ello, en este estudio no fueron incluidos pacientes que habían sufrido recientemente un evento coronario agudo sino que estuvieran ya en una fase estable crónica de su cardiopatía isquémica (> 3 meses del evento agudo).

En cuanto al tratamiento farmacológico coadyuvante, los pacientes de nuestro estudio apenas difieren respecto a los españoles con enfermedad coronaria estable incluidos en el registro CLARIFY⁸⁷:

- El 73% de los pacientes de este registro tomaban inhibidores del eje renina-angiotensina versus el 77% en nuestra muestra;
- El 29,7% de uso de antagonistas del calcio en el registro versus 30,8% en nuestra muestra.

- En nuestro estudio sí utilizamos más nitratos que en el registro CLARIFY (43% versus 32%).

En conclusión, nuestra muestra de pacientes estudiada posee unas características similares a la del registro europeo internacional más amplio publicado.

Con respecto a los parámetros analíticos estudiados, cabe destacar que el control del colesterol LDL sigue siendo deficiente respecto a lo que marcan las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (junto con la Sociedad Europea de Aterosclerosis) sobre el manejo de las dislipemias publicadas en 2011 ⁸⁸. Se obtuvo una media de Colesterol Total < 175 mg/dl (155 mg/dl de media en el grupo de ivabradina versus 150 mg/dl en el grupo de betabloqueantes). La media obtenida de LDL colesterol fue < 100 mg/dl, aunque no se alcanzó el objetivo de < 70 mg/dl tal como marcan las guías europeas (media de LDL 84 mg/dl en el grupo de ivabradina versus 82 mg/dl en el grupo de betabloqueantes).

En el registro nacional CODIMET ⁸⁹ llevado a cabo en 4334 pacientes coronarios (siendo diabéticos 1748 de ellos); menos del 20% de los mismos tenían el colesterol LDL < 70 mg/dl y más del 50% lo tenían por encima de 100 mg/dl. En nuestro estudio, sólo 10 pacientes (27,8%) del grupo de ivabradina tenían el LDLc <70 mg/dl, por 12 pacientes (29,3%) del grupo de betabloqueantes.

Los niveles de HDL fueron inferiores a 50 mg/dl en ambos grupos. Concretamente la media de colesterol HDL en el grupo de ivabradina fue 46 mg/dl versus 41 mg/dl de media en el grupo de betabloqueantes. Los valores de HDL colesterol fueron significativamente peores en el grupo de pacientes tratados con betabloqueantes (p = 0,03)

No hubo diferencias significativas en los niveles de Hb1Ac de la subpoblación diabética en cada grupo: media de Hb1Ac 6,8% en el grupo de diabéticos tratados con ivabradina versus 7,3% en el grupo de diabéticos tratados con betabloqueantes (p=0,32).

3) RESPECTO AL CONTROL DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN EL REGISTRO HOLTER DE 24 HORAS

El factor más influyente sobre la VFC es la propia frecuencia cardiaca, con una relación inversamente proporcional, de forma que los registros con FC más bajas suelen asociarse con VFC más elevadas y viceversa.

Esto es debido a que un mayor tono simpático conlleva una mayor frecuencia cardiaca y a su vez, una menor VFC. En cambio, una hipertonía vagal conlleva una menor frecuencia cardiaca y consecuentemente una mayor VFC.

En el análisis de la frecuencia cardiaca media de los registros Holter de 24 horas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo cual es un hallazgo fundamental ya que sólo así se permite una comparación de la VFC entre ambos grupos sin que la frecuencia cardiaca sea un factor de confusión.

Las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la enfermedad arterial coronaria estable remarcan la importancia de mantener a estos pacientes con una frecuencia cardiaca basal ≤ 60 spm, en un ECG realizado con el paciente en decúbito supino tras 5 minutos de reposo.

En este estudio no tomamos como referencia la frecuencia cardiaca que el paciente presentaba en el ECG practicado en reposo en la consulta de Cardiología sino la frecuencia cardiaca media obtenida de su registro Holter de 24 horas, ya que ésta última es más representativa del control durante la vida real. También se tomó esta

decisión ya que la VFC estudiada fue la del registro de 24 horas y no la de una corta tira electrocardiográfica, la cual es escasamente representativa por su brevedad.

4) RESPECTO A LOS RESULTADOS EN LOS PARÁMETROS DE VFC

La VFC se estudia con multitud de parámetros, pero sólo algunos de ellos han demostrado reiteradamente en la literatura científica ser predictores independientes de morbimortalidad cardiovascular. En concreto, se trata de SDNN, SDANN y de la relación LF/HF.

En el otro extremo, hay parámetros de la VFC que aún no tienen una clara explicación fisiopatológica a día de hoy, como es por ejemplo la VLF.

En este estudio se apreció que el grupo de pacientes con enfermedad coronaria crónica estable en tratamiento con ivabradina tenían unos valores significativamente mayores de SDNN y SDANN que el grupo tratado con betabloqueantes. No se apreciaron diferencias significativas en el resto de parámetros de la VFC.

Ambos grupos obtuvieron unos valores medios de SDNN > 100 mseg, el cual fue el punto de corte por encima del cual se marcó como buen pronóstico en el estudio ATRAMI en pacientes postinfarto agudo de miocardio. No obstante, este estudio no es equiparable ya que son pacientes en la fase crónica y estabilizada de su cardiopatía isquémica.

Respecto a los resultados comparativos en la relación LF/HF tampoco hubo diferencias significativas, aunque se observaron valores ligeramente menores en el grupo de betabloqueantes. Esta relación expresa el balance entre el tono simpático (representado por LF) y el parasimpático (representado por HF) por lo que valores más pequeños contribuyen a una mejor VFC.

En el grupo de pacientes tratados con betabloqueantes se apreció una tendencia hacia menores valores de LF que en el grupo con ivabradina ($p = \text{NS}$), lo que traduce un mayor bloqueo del sistema nervioso simpático. En cambio, se observó una tendencia a valores más altos de HF ($p = \text{NS}$) en el grupo tratado con ivabradina que en el de betabloqueantes, interpretable por una mayor preservación de la actividad parasimpática en este grupo. Finalmente, la relación LF/HF queda compensada y esa es la explicación por la que no se observan diferencias significativas en este otro parámetro.

Ivabradina y betabloqueantes son fármacos cronotrópicos negativos, y sólo por dicho motivo deben provocar una mejoría de la VFC en sus pacientes, ya que la relación entre VFC y FC es inversamente proporcional.

Los betabloqueantes bloquean el sistema nervioso simpático y con ello provocan un balance favorable en el equilibrio simpático/parasimpático que regula la frecuencia cardiaca y la VFC. Sobre la ivabradina apenas existe documentación científica sobre su efecto en la VFC ni en el balance simpático/parasimpático a nivel del nodo sinusal. Sin embargo, hemos comprobado en nuestro estudio un efecto beneficioso de la ivabradina sobre la VFC superior al de los betabloqueantes.

La posible explicación fisiopatológica de este resultado positivo en la VFC en el grupo bajo tratamiento con ivabradina es que ésta respeta más el equilibrio entre el sistema nervioso simpático y parasimpático a nivel del nodo sinusal.

Por un lado, la ivabradina puede contrarrestar ligeramente el efecto que el sistema simpático ejerce sobre la pendiente de la fase 4 del potencial de acción: la liberación de norepinefrina por la activación simpática provoca una aceleración de la pendiente de la fase de despolarización diastólica. En este sentido, la ivabradina

contrarrestaría en cierta medida este efecto por su mecanismo de acción sobre la corriente I_f ¹⁸.

Por otro lado, la ivabradina reforzaría los efectos positivos del sistema parasimpático, el cual también actúa aplanando la pendiente de esta fase de despolarización diastólica continua. A su vez, el sistema parasimpático también influye amortiguando al sistema simpático ya que provoca que haya una menor liberación de norepinefrina en respuesta a la actividad simpática. En cambio, los betabloqueantes tienen poco efecto sobre el sistema nervioso parasimpático, de ahí que la variable HF del dominio de la frecuencia sea mayor en el grupo de ivabradina.

Lógicamente, los betabloqueantes producen un mayor bloqueo del sistema nervioso simpático que la ivabradina, de ahí que la variable LF del dominio de la frecuencia sea menor en el grupo de ivabradina.

El sistema nervioso parasimpático es más determinante para la VFC que el tono simpático, tal como ocurre en sujetos sanos. La frecuente y conocida arritmia sinusal respiratoria, debida a la hipertonia vagal, podría servir como ejemplo de máxima VFC. El grupo de pacientes tratados con ivabradina obtuvo mejores resultados de los parámetros de la VFC que dependen del tono parasimpático: HF, rMSDD y pNN50; por lo que se puede concluir que la ivabradina respeta e incluso potencia los efectos beneficiosos del tono parasimpático sobre la VFC, y asimismo contrarresta ligeramente los efectos perjudiciales de la activación del sistema nervioso simpático sobre la VFC.

Por otro lado, la eficacia de los betabloqueantes se ve bastante afectada por sus efectos a otros niveles: sobre la presión arterial, sobre las resistencias vasculares periféricas, etc. Estos efectos colaterales cuales pueden llevar a un uso de dosis inadecuadas de los mismos. Sin embargo, este hecho no ocurre con la ivabradina, la

cual es un fármaco cronotrópico negativo puro y la limitación de su uso se ve sólo restringida a la frecuencia cardíaca que se consiga, salvo raras excepciones (<1% de los casos clínicos reportados en ensayos clínicos ⁷⁶, se limitó su uso por fotodesopsias ya que en la retina también hay receptores I_f). Esto puede llevar a menos efectos contrarreguladores del balance simpático/parasimpático con el uso de ivabradina y por tanto, a una mejor VFC.

5) RESPECTO A LA COMPARACIÓN DE LA VFC EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA TRATADA CON IVABRADINA VERSUS BETABLOQUEANTES.

Este estudio no fue diseñado con este fin, y la población diabética que había en ambos grupos no alcanzaba el tamaño muestral mínimo calculado estadísticamente, por lo que no se pueden extraer conclusiones rotundas a este respecto. Por este motivo, este análisis fue incluido como objetivo secundario.

En la muestra estudiada los pacientes diabéticos tratados con betabloqueantes tenían significativamente peores valores de VFC que los diabéticos tratados con ivabradina (con diferencias aún más llamativas que en el estudio de la muestra total), además de un peor control de la frecuencia cardíaca media durante el registro Holter. Estos mismos hallazgos también ocurrieron en la comparación entre los pacientes diabéticos con los no diabéticos del grupo de betabloqueantes; pero sin embargo, no se apreciaron diferencias en ningún parámetro de la VFC entre los diabéticos y no diabéticos del grupo de ivabradina, ni en la frecuencia cardíaca media del Holter.

Los mejores valores de la VFC en los diabéticos tratados con ivabradina pudieran justificarse, entre otros factores, por el mejor control de la frecuencia cardíaca.

VFC en enfermedad arterial coronaria estable: ivabradina frente a betabloqueantes

Esto puede llevar a pensar que en el grupo de diabéticos con betabloqueantes no se usaran dosis altas de los mismos. Sin embargo, el uso de betabloqueantes en este grupo de 14 pacientes fue el siguiente: 3 estaban con dosis bajas, 6 con dosis medias y 5 con dosis altas. En cambio, en el grupo de ivabradina, sólo 5 de sus pacientes diabéticos estaban con dosis alta de la misma y 8 estaban con dosis bajas.

SECCIÓN 6

LIMITACIONES

6. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo es que se trata de un estudio observacional, retrospectivo, con pequeño tamaño muestral y poco seguimiento. Pese a todo ello, sirve para poder plantear una hipótesis que pueda servir para un futuro estudio aleatorizado.

Aunque lo estudios observaciones no obtengan resultados tan precisos como los aleatorizados y nunca pueden pretender sustituir a éstos; su desarrollo es más asequible y rentable, por lo que son capaces de aportar la información necesaria y ser el soporte para el diseño de ensayos aleatorizados, tras haber explorado la viabilidad y utilidad de esta vía de trabajo.

Para comparar la acción de ambos fármacos sobre la VFC habría que estudiar la VFC antes y después de iniciar el tratamiento con ivabradina o con betabloqueantes, para posteriormente realizar una comparación entre cuál de los dos tratamientos mejora más los parámetros de la VFC. Para ello, habría que partir de una población en la que se determine la VFC basal y después randomizar a dicha población a doble ciego a recibir ivabradina o betabloqueantes.

SECCIÓN 7

RELEVANCIA CLÍNICA

7.- RELEVANCIA CLÍNICA

Este estudio versa sobre un tema original y abre la puerta a continuar la investigación sobre la VFC y la relevancia de este parámetro en la cardiopatía isquémica estable. Asimismo, plantea cuestiones fisiopatológicas y farmacológicas de interés.

Permite sentar las bases para futuros estudios en los que se deban incluir otros fármacos antianginosos cronotrópicos negativos como los calcioantagonistas, o un nuevo grupo de pacientes tratados con ivabradina y betabloqueantes. También sería interesante incluir en el estudio comparativo a un grupo de sujetos sin enfermedad coronaria conocida.

Se ha de conseguir mayor tamaño muestral y mayor seguimiento clínico de la serie para llegar a conclusiones que puedan plantear cambios en la práctica clínica.

En el ámbito de la enfermedad arterial coronaria estable, los resultados de este trabajo pueden suponer un aspecto diferenciador entre estos dos fármacos antianginosos. En base a estos resultados, la ivabradina podría tener unos efectos beneficiosos adicionales sobre los betabloqueantes en términos de mejorar la VFC, que es un parámetro que ha demostrado ser predictor de mejor pronóstico clínico en otros ámbitos de la cardiopatía isquémica, por lo que, ante una reducción similar de la frecuencia cardíaca (primer objetivo de las Guías de Práctica Clínica), la ivabradina ofrece un beneficio adicional sobre los betabloqueantes.

SECCIÓN 8

CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

1.- Estos resultados apoyan la hipótesis inicial que en nuestra muestra de sujetos con enfermedad arterial coronaria estable, los pacientes bajo tratamiento con ivabradina presentaban parámetros de VFC significativamente superiores que los tratados con betabloqueantes.

Esta conclusión está fundamentada en los siguientes puntos cruciales de este estudio:

- A) Los parámetros de la VFC que muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, fueron los parámetros más usados en la literatura científica: SDNN y SDANN.
- B) Los dos grupos de pacientes de la muestra estudiada poseían similares características basales, sin diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes patológicos cardiovasculares ni en el tratamiento farmacológico coadyuvante.

2.- Este hecho es independiente de la frecuencia cardiaca media en los registros Holter de 24 horas, ya que no se apreciaron diferencias significativas en este parámetro entre ambos grupos.

Todo ello, confiere una especial fiabilidad a la conclusión obtenida de una “mejor” (mayor) VFC bajo tratamiento con ivabradina.

3.- La causa de esta mayor VFC en el grupo de ivabradina puede radicar en una mayor preponderancia del efecto beneficioso de la activación parasimpática sobre la

VFC, ya que existe una tendencia a mejores valores en los parámetros de la VFC relacionados con el tono parasimpático.

4.- Respecto al objetivo secundario, el análisis exploratorio llevado a cabo en los pacientes diabéticos de cada grupo muestra que los pacientes diabéticos tratados con ivabradina tenían una VFC significativamente mejor que los pacientes diabéticos tratados con betabloqueantes, así como un significativo mejor control de la frecuencia cardíaca media en el registro Holter de 24 horas. No obstante, no se alcanzó el tamaño muestral mínimo necesario y por tanto no se pueden extraer conclusiones definitivas en este objetivo secundario.

5.- Este estudio, primero en evaluar el efecto diferencial de ivabradina y betabloqueantes sobre la VFC de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, abre la puerta a valorar la trascendencia clínica de este hallazgo sobre datos de interés clínico directo.

SECCIÓN 9

ABREVIATURAS

9) ABREVIATURAS

ACh: Acetilcolina

AMPc: Monofosfato de adenilato cíclico

ASDNN: Media de las derivaciones estándar de todos los intervalos RR tomados cada 5 minutos sobre un registro de 24 horas

BB: Betabloqueantes

CCB: Calcioantagonistas

CPK: Fosfocreatinkinasa

DAN: Neuropatía disautonómica

DHP: Dihidropiridínicos

ECG: Electrocardiograma

EMA: Agencia europea del medicamento

FC: Frecuencia cardiaca

FE VI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada

HDL: High Density Lipoprotein

HF: High Frequency

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ISRAA: Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

JACC: Journal of American College of Cardiology

LDL: Low Density Lipoprotein

LF: Low Frequency

NN Media: Media de todas las distancias RR de un Holter ECG de 24 horas

NYHA: New York Heart Association

O₂: oxígeno

pNN50: Número de pares de intervalos RR adyacentes con diferencias inferiores a 50 mseg dividido entre el número total de intervalos RR

REM: Rapid Eye Movement

RHC: Rehabilitación Cardíaca

RR: distancia entre dos ondas R del electrocardiograma

SDNN: Desviación estándar de todos los intervalos RR

SDANN: Desviación estándar de la media de los intervalos RR, medidos cada 5 minutos durante todo el registro

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

rMSDD: raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias de los intervalos RR elevados al cuadrado (Root-mean squared successive difference).

spm: sístoles por minuto

TVMNS: Taquicardia ventricular monomórfica no sostenida.

un: unidades normalizadas

VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

VLF: Very Low Frequency

SECCIÓN 10

BIBLIOGRAFÍA

10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Verrier RL, Tan A. Heart rate, autonomic markers and cardiac mortality. *Heart Rhythm* 2009; 6 (11 Suppl): 68-75.
2. 2.- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger BG y col. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 6 (362): 759-766.
3. Fox K, Ford I, Steg PG y col. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
4. Böhm M, Swedberg K, Komajda M. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 Sep 11; 376: 886-894.
5. Mensink GG, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1404-10.
6. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A y col. Influence of heart rate on mortality

- among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125 (4): 1148-51.
7. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjeksus J y col. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547-53.
 8. Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 505-9.
 9. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D y col. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J*. 1986; 7: 279-88.
 10. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC y col. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
 11. Fosbol EL y col for The Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide (DIAMOND) study. Long-term prognostic dysfunction in connection with either heart failure or myocardial infarction. The DIAMOND Study. *Int J Cardiol* 2010; 140 (3): 279-86.
 12. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.

13. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*. 1984; 226: 180-2.
14. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*. 2006; 53: 399-406.
15. Di Francesco D, Borer J.S. The funny current: cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*. 2007; 67 Suppl 2: 15-24.
16. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570-576.
17. Verrier RL, Tan A. Heart Rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm* 2009 Nov; 6 (11 Suppl): S68-75.
18. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381.
19. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Jul-Aug; 13(4): 299-307.

20. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004 Sep 4; 134 (35-36): 514-22.
21. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-950.
22. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Wichterle D. Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med.* 2007; 39(1): 54-62.
23. Nolan J, Batin PD, Andrews R y col. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure : Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
24. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol.* 1998 Oct; 21 (10): 719-24.
25. Sredniawa B, Musialik-Lydka A, Herdyńska-Was M. The assessment and clinical significance of heart rate variability. *Pol Merkur Lekarski.* 1999 Dec; 7 (42): 283-8.

26. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Oct; 20(10 Pt 2): 2594-601.
27. Wolf MN, Varigos GA, Hunt D y col. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-3
28. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
29. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, y col. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *JACC* 1991; 18: 687-97.
30. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC y col. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164 – 71.
31. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)

- Investigators. Lancet. 1998 Feb 14; 351(9101): 478-84.
32. Casolo GC; Stroder P, Signorini y col. Heart rate variability during acute phase of myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 2073-2079.
33. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT y col. The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-262.
34. Stein PK. Assessing heart rate variability from real-world Holter reports. Card Electrophysiol Rev. 2002 Sep; 6(3): 239-44.
35. Kautzner J, Stovíček P, Anger Z, y col. Utility of short-term heart rate variability for prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med. 1998; 141: 69-73.
36. Ewing DJ. Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. Clin Cardiol. 1991 Aug; 14(8): 683-5.
37. Anfinsen OG, Aass H, Amlie JP. Heart rate variability. Parameters for risk stratification after myocardial infarction. Tidsskr Nor Laegeforen. 1997 Jan 30; 117 (3): 376-80.

38. Molgaard H, Hojberg S, Christiansen EH. The 24-hour heart rate variability. An important predictor of sudden death after myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1998 Oct; 21 (10): 719-724.
39. Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS y col. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep; 38(3): 742-9.
40. Pivatelli FC, Dos Santos MA, Fernandes GB, y col. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med.* 2012 Oct 30; 5(1): 31.
41. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, y col. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006 Apr; 11(2): 154-62.
42. Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, y col. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart_2000* Mar; 83(3): 290-4.
43. Rodrigues TR, Miranda RC, Lichter AP. Heart rate variability in myocardial infarction with and without malignant arrhythmias: comparison with heart transplant recipients and normal subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov; 19: 1857-62.

44. Sands KE, Appel ML, Lilly LS y col. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82.
45. Panina G, Khot UN, Nunziata E, Assessment of autonomic tone over a 24-hour period in patients with congestive heart failure: relation between mean heart rate and measures of heart rate variability. *Am Heart J.* 1995 Apr; 129(4): 748-53.
46. Musialik-Łydka A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol.* 2003 Jan; 58 (1): 10-6.
47. Panina G, Khot UN, Nunziata E. Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J.* 1996 Jan; 131(1): 153-7.
48. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2004 Jan 1; 93(1): 59-63.
49. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997 Jun 15; 79(12): 1645-50.

50. Markuszewski L, Bissinger A. Application of heart rate variability in prognosis of patients with diabetes mellitus. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Oct; 19(112): 548-52.
51. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES y col. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Study. *Circulation* 1994; 90: 878-883.
52. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med*. 1999; 50: 249-61.
53. Sosnowski M, MacFarlane PW, Czyz Z, Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2002 Dec; 86(2-3): 249-58.
54. Park SB, Lee BC, Jeong KS. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. *Int J Neurosci*. 2007 Dec; 117(12): 1707-17.
55. Yoo Lee K, Yi SH y col. Association of heart rate variability with the Framingham risk score in healthy adults. *Korean J Fam Med*. 2011 Sep; 32(6): 334-40.

56. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y y col. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation*. 1993 Oct; 88(4 Pt 1): 1682-90.
57. Lurje L, Wennerblom B, Tygesen H, y col. Heart rate variability after acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int J Cardiol*. 1997 Jul 25; 60(2): 157-64.
58. Ooie T, Saikawa T, Hara M, y col. Beneficial effects of long-term treatment with enalapril on cardiac function and heart rate variability in patients with old myocardial infarction. *J Card Fail*. 1999 Dec; 5(4): 292-9.
59. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, y col. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr; 35(5): 1263-75.
60. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
61. Nerla R, Di Franco A, Milo M. Effects of Heart rate reduction by atenolol or ivabradine on peripheral endothelial function in type 2 diabetic patients. *Heart* 2012; Oct 19.

63. Malfatto G, Facchini M, R. Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1996 Apr; 17(4): 532-8.
64. Malfatto G, Facchini M, Sala L. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998 Apr 1; 81(7): 834-40.
65. Carunchio A, Fera MS, Bordi L. The effect of cardiovascular rehabilitation on the variability of the RR cycle after a first uncomplicated acute myocardial infarct. *Ital Heart J Suppl*. 2000 Feb; 1(2): 241-9.
66. Malfatto G, Facchini M, Sala L. Relationship between baseline sympatho-vagal balance and the autonomic response to cardiac rehabilitation after a first uncomplicated myocardial infarction. *Ital Heart J*. 2000 Mar; 1(3): 226-32.
67. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for ambulatory electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 249-258.
68. Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Apr 1; 77(9): 681-4.

69. Faber TS, Staunton A, Hnatkova K. Stepwise strategy of using short and long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov; 19: 1845-51.
70. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I(f) channels by ivabradine. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1-13.
71. Tardif J.C; Ford I; Tendera M y col for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26 (23): 2529-2536.
72. Fox K; Ford I; Steg P.G y col. for the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (6): 807-816.
73. Tardif J.C; Ponikowski P y Kahan T for the ASSOCIATE study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blockers therapy: a 4-months, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540-548.
74. Swedberg K, Komajda M, Böhm M y col on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (974): 875-885.

75. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology 2013. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34; 2949-3003.
76. Frishman WH. B-adrenergic blockers. *Med Clin North Am*. 1988; 72: 37-81.
77. Tilley DG, Rockman HA. Role of β -adrenergic receptor signaling and desensitization in heart failure: new concepts and prospects for treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4: 417-32.
78. 77.- Abrahms JH. Clinical practice: chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524-33.
79. López-Sendón JL, Swedberg K, McMurray J, y col. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1341-62.
80. Carasso S, Markiewicz W. Medical treatment of patients with stable angina pectoris referred for coronary angiography: failure of treatment or failure to treat. *Clin Cardiol*. 2002; 25: 436-41
81. Singh BN. β -adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory compounds: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*. 2005; 10 (Suppl): 3-14

82. Opie LH, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*. 2006; 387: 69-78.
83. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, y col. B-blockers use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012; 308: 1340-91.
84. Plan Nacional de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
85. Daly CA, Clemens F, López-Sendón JL y col. EuroHeart Survey Investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the EuroHeart Survey to Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005; 26: 996-1010.
86. Fox K, García MA, Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*. 2006 Jun; 27(11): 1341-1381.
87. Palma JL, Arribas A, González Juanatey JR, y col. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 91-109.

88. Zamorano JL y col. Características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria estable: resultados del registro CLARIFY en España. Rev Esp Cardiol 2014 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.022>)

89. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011; 32: 1769-1818.

90. Pérez de Isla L y col. Prevalencia de niveles de colesterol adecuados y de factores de riesgo cardiovascular en pacientes coronarios y diabéticos. Estudio CODIMET. Rev Clin Esp. 2012; 212 (10): 475-81.

APÉNDICE

HOJA DE INFORMACIÓN

AL PACIENTE

Y

CONSENTIMIENTO

INFORMADO



Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en cardiopatía isquémica crónica estable: ivabradina frente a betabloqueantes”

Usted sigue revisiones en la consulta de Cardiología del Hospital de Alta Resolución de Utrera porque padece una enfermedad llamada “Cardiopatía isquémica crónica estable”. Esta enfermedad es resultante de un desbalance entre el aporte de oxígeno a su corazón por parte de las arterias coronarias y la demanda de oxígeno del corazón para realizar su trabajo. Como consecuencia, el corazón recibe menos sangre de la que necesita. Clínicamente se suele manifestar como una “angina de pecho” o síntomas equivalentes.

Dentro de los tratamientos farmacológicos para esta enfermedad se encuentran los betabloqueantes y la ivabradina, uno de los cuales toma usted. Su principal función es reducir la frecuencia cardíaca y así mejorar la cardiopatía isquémica.

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) consiste en las pequeñas variaciones en el tiempo que existen entre latido y latido del corazón. Está demostrado que aquellos pacientes que tienen una alta VFC tras un infarto agudo de miocardio tienen mejor pronóstico ya que refleja un mejor equilibrio entre el sistema nervioso simpático y parasimpático. Sin embargo, este parámetro está poco estudiado en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable como usted y no existen comparaciones de la misma entre los dos fármacos referidos.

Con este estudio pretendemos estudiar si existen diferencias en la VFC entre dos grupos de pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable: un grupo bajo tratamiento con betabloqueantes y otro bajo tratamiento con ivabradina.

Hospital de Alta Resolución de Utrera
Avda. Brigadas Internacionales s/n, 41710 Utrera (Sevilla)
Tel. 95 / 583 9001. Fax. 95 / 583 9145
www.juntadeandalucia.es/epsbg



Para ello, se le colocará un dispositivo durante 24 horas llamado Holter ECG. Consiste en 6 pegatinas adheridas a su tórax y conectadas a una grabadora que llevará en la cintura. Este Holter registrará su ritmo cardíaco durante 24 horas, y con ello podremos estudiar su VFC; así como posibles trastornos del ritmo cardíaco que obliguen a un cambio en su tratamiento farmacológico. En el caso que encontremos un hallazgo no esperado en este registro Holter, usted será informado inmediatamente y se le citará nuevamente en la consulta de Cardiología.

Esta prueba no es invasiva y no tiene ningún riesgo para su salud.

El equipo de enfermería del Hospital le informará sobre más detalles técnicos de la prueba. No dude en preguntarnos cualquier duda o incidencia sobre este asunto.

Muchas gracias por su participación en este estudio.

INVESTIGADOR:

Dr. Antonio José Fernández Romero

Hospital Alta Resolución de Utrera

Avda Brigadas Internacionales s/n. Utrera. Sevilla. C.P: 41710

Tlf: 955839036



Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

“Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en cardiopatía isquémica crónica estable: Ivabradina versus Betabloqueantes”

Yo,

.....
(nombre completo del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....
(nombre del Investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera.
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha / /
 día mes año

Fecha / /
 día mes año

Firma del participante

Firma del investigador