

Editorial

Reducción de frecuencia en la taquicardia sinusal en pacientes con trasplante cardiaco: ¿ha llegado el momento?



Slowing Sinus Tachycardia in Heart Transplant Recipients: Is It Time?

Kambiz Ghafourian y Jon A. Kobashigawa*

Cedars Sinai Heart Institute, Los Angeles, California, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 6 de octubre de 2015

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Barge-Caballero et al¹ presentan los resultados de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, en el que se exploró el valor pronóstico de la media de la frecuencia cardiaca (FC) en reposo 1 año después del trasplante de corazón y su tendencia temporal. Los autores llegaron a la conclusión de que la elevación de la FC en reposo después del trasplante de corazón es un marcador de mal pronóstico que se asocia a un aumento de la mortalidad. Esta cuestión es de gran interés en el campo del trasplante cardiaco, sobre todo por cuanto cuestiona que los medicamentos que reducen la FC puedan aportar beneficio a los pacientes con taquicardia sinusal.

La «FC en reposo» en el corazón intacto está determinada predominantemente por la influencia vagal, por lo que es más lenta que la FC intrínseca. Se denomina FC intrínseca a la existente después del bloqueo farmacológico completo del sistema nervioso autónomo cardiaco; se ha demostrado que está relacionada con la edad, el buen estado físico y probablemente el estado de salud general del miocardio². En las últimas décadas, varios estudios epidemiológicos han mostrado la existencia de asociación entre la elevación de la FC en reposo en el corazón intacto y la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular en la población general, así como en grupos de pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares³⁻⁵. Además, las inferencias realizadas a partir de los ensayos clínicos apuntan a que el efecto beneficioso en mortalidad que proporcionan los bloqueadores beta a los pacientes con infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca está relacionado, al menos en parte, con la reducción de la FC en reposo que se produce por la acción de estos medicamentos⁵. Más recientemente, se ha introducido una intervención farmacológica novedosa con el fármaco ivabradina, destinada a abordar la FC en reposo elevada como factor de riesgo cardiovascular modificable, y los resultados son prometedores⁶.

En el trasplante de corazón, la sección de las fibras del sistema nervioso autónomo durante la intervención de trasplante tiene dos consecuencias importantes: una respuesta tardía y amortiguada de la FC al ejercicio a causa de la denervación simpática y una

elevación de la FC en reposo a causa de la denervación vagal. El intervalo de valores «normales» de la FC en reposo de los pacientes con trasplante de corazón no está claramente definido, pero generalmente se considera aceptable entre 90 y 110 lpm⁷. Las preguntas pendientes de respuesta que tienen interés en el trasplante de corazón son, entre otras: a) ¿la elevación de la FC en reposo es un factor independiente de riesgo de mala evolución clínica?, y lo que es más importante, b) ¿las intervenciones dirigidas a reducir la FC podrían ser útiles para mejorar los resultados clínicos?

El concepto de que la FC en reposo elevada en pacientes con trasplante de corazón podría estar asociada a mala evolución clínica no es nuevo. Esta asociación se ha observado en varios estudios observacionales retrospectivos de pequeño tamaño. Anand et al⁸ llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo de 78 pacientes trasplantados cardiacos en la *Ochsner Clinic Foundation*. Esos autores observaron que una FC > 90 lpm a los 3 meses del trasplante era un factor predictivo de mortalidad temprana significativo ya a los 9 meses del trasplante (*hazard ratio* [HR] = 2,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,5-5,1; $p < 0,0013$). Esos autores mostraron también que los receptores de trasplante que presentaban un aumento de la FC durante un seguimiento de 10 años tenían una probabilidad de muerte 4,7 veces superior a la de los pacientes cuya FC se mantenía inalterada o disminuía con el tiempo (IC95%, 1,9-12).

En otro estudio retrospectivo, Castel et al⁹ evaluaron a un total de 312 pacientes a los que se había practicado un trasplante de corazón en dos centros de trasplante de Barcelona. Durante una media de seguimiento de 5,5 años, los pacientes trasplantados que presentaban una FC media ≥ 90 lpm 1 año después del trasplante tuvieron un riesgo de muerte por cualquier causa significativamente superior (HR = 2,4; IC95%, 1,2-4,5; $p = 0,009$), y esto se debía principalmente a la mortalidad relacionada con la vasculopatía de aloinjerto cardiaco (VAC). En un análisis multivariable, la FC en reposo 1 año después del trasplante fue un factor independiente predictivo de mortalidad por cualquier causa (HR = 3,2; IC95%, 1,4-7,1; $p = 0,004$). De igual modo,

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.027>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:943-50.

* Autor para correspondencia: 127 South San Vicente Blvd., Suite A3107, Los Angeles, CA 90048, Estados Unidos. Correo electrónico: Jon.Kobashigawa@cshs.org (J.A. Kobashigawa).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.019>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Melero-Ferrer et al¹⁰ analizaron los datos de 191 pacientes con trasplante de corazón en su centro, y observaron que la FC en reposo 1 año después del trasplante era un factor independiente predictivo de mortalidad. En un modelo multivariable, la FC basal, la VAC y la edad del donante fueron factores independientes predictivos de la supervivencia a largo plazo.

Estos y otros pocos estudios apuntan a que habría asociación entre elevación de la FC en reposo y mala evolución clínica de los receptores de trasplante de corazón. Sin embargo, la validez y la posibilidad de generalizar los resultados se ven restringidas por las limitaciones derivadas del tamaño muestral, el diseño del estudio, el análisis de los datos y el diseño retrospectivo y observacional de estos estudios. Además, en otros estudios se han obtenido resultados contradictorios, en especial por lo que respecta a la asociación entre la FC en reposo y la VAC.

En un estudio unicéntrico en Francia, Ambrosi et al¹¹ analizaron los datos de 143 receptores de trasplante de corazón. En angiografías coronarias de rutina, se observó que 56 pacientes presentaban lesiones coronarias y 87 tenían arterias coronarias angiográficamente normales. La media de la FC en reposo determinada a los 3 meses del trasplante no mostró diferencias entre estos dos grupos (96,4 frente a 98,3 lpm; $p = 0,34$). La supervivencia sin lesiones coronarias tampoco mostró diferencias significativas entre los pacientes con FC basales ≤ 97 lpm y > 97 lpm ($p = 0,44$).

Gullestad et al¹² analizaron los datos de ecografía intravascular de 130 receptores de trasplante de corazón en Stanford. Sorprendentemente, la VAC fue más frecuente en los pacientes trasplantados con FC más lenta (el 49 frente al 33%; $p < 0,05$). Sin embargo, la edad del donante era mayor en esos pacientes. En un análisis de regresión multivariable, tan solo la edad del donante y los años transcurridos después del trasplante presentaron correlación independiente con la VAC. Los autores llegaron a la conclusión de que la VAC es más frecuente en los pacientes trasplantados con FC más lenta, pero señalan que esto puede reflejar el deterioro del flujo sanguíneo que llega al nódulo sinoauricular en los corazones de donantes de más edad.

En otro estudio retrospectivo, Olmetti et al¹³ presentaron los resultados clínicos obtenidos en 244 pacientes con trasplantes de corazón de un mismo centro de Italia. De manera similar a lo observado por Gullestad et al, se apreció una asociación de la VAC con la edad del donante mayor cuanto más bajos eran los valores de FC del paciente trasplantado. En el análisis multivariable, tan solo la edad del donante, la insuficiencia renal crónica y el grosor telediastólico de la pared del ventrículo izquierdo fueron factores predictivos de la VAC significativos. Esos autores llegaron a la conclusión de que la elevación de la FC en reposo en los pacientes con trasplante de corazón refleja la FC intrínseca y es un simple epifenómeno de la edad del donante. Nuestro grupo analizó también los datos de 544 receptores de trasplante cardiaco en nuestro centro y observó que la media de la FC en el primer año no tiene valor pronóstico significativo por lo que respecta a la ausencia de rechazo del tratamiento en 1 año, la supervivencia a 5 años o la aparición de VAC en los 5 años siguientes al trasplante¹⁴.

El estudio actual de Barge-Caballero et al. plantea varios motivos de preocupación. Los autores observaron que la edad del donante era la única variable clínica basal que mostraba una correlación significativa con la FC basal ($r = -0,253$; $p = 0,001$). Esta observación concuerda con lo indicado por estudios previos que muestran hay elevación de la FC en reposo en los pacientes receptores del corazón de un donante más joven. Sin embargo, hay

varios otros factores importantes que podrían afectar a la FC en reposo después del trasplante de corazón que no fueron incluidos en el análisis de ese estudio. Por ejemplo, las discrepancias de sexo o de tamaño entre donante y receptor podrían influir en la FC en reposo después del trasplante de corazón. Variables como el peso, la estatura, el índice de masa corporal y el índice de masa ventricular izquierda son especialmente importantes para la comparabilidad del tamaño entre donante y receptor.

Aparte de las características basales, los eventos aparecidos durante el año siguiente al trasplante podrían influir en la media de FC al final del primer año. Por ejemplo, factores como el rechazo del alotrasplante hemodinámicamente relevante, la reducción persistente de la fracción de eyección ventricular izquierda o los episodios de infección durante el primer año podrían afectar a la media de la FC en reposo. Estos factores también podrían tener repercusiones en la supervivencia a largo plazo tras un trasplante de corazón y actuar como factores de confusión.

Por último, la VAC podría asociarse a la elevación de la FC en reposo, así como a la supervivencia del trasplante. Sin embargo, la evaluación de la VAC en este estudio fue subóptima. Se realizaron sistemáticamente angiografías coronarias solo durante los últimos 2 años del periodo de estudio de 10 años. Además, la VAC no se incluyó en el análisis multivariable.

Algunas de las limitaciones del presente estudio se deben simplemente a su diseño retrospectivo y observacional, mientras que otras se deben a que hay muchos factores de confusión, conocidos o no, que podrían asociarse tanto a la FC en reposo como a los resultados clínicos después del trasplante de corazón. El control de todos esos factores en un estudio observacional y retrospectivo resulta muy difícil. Sigue habiendo dudas respecto a que la elevación de la FC en reposo de los receptores de trasplante cardiaco realmente sea o no un factor independiente del riesgo de mala evolución clínica.

Todos los estudios publicados que pretenden responder a esta pregunta tienen limitaciones importantes y han producido resultados poco uniformes y, a veces, contradictorios. Es muy improbable que realizar otro estudio observacional retrospectivo en el futuro, incluso con un diseño con menos limitaciones, pueda aportar más luz al respecto y proporcione una respuesta definitiva a esta cuestión. Sin embargo, creemos que la evidencia actualmente existente en la literatura aporta indicios suficientes de un efecto nocivo que justifican una mayor investigación. Una pregunta a la que probablemente sea más importante responder es la siguiente: ¿los resultados clínicos mejoran reduciendo la FC en reposo elevada tras el trasplante de corazón?

La ivabradina es el primer fármaco de la clase de los inhibidores de la corriente «funny» (I_f) que regula la actividad de marcapasos del nódulo sinoauricular y tiene propiedades específicas de reducción de la FC. La evidencia inicial que esta medicación es segura para los receptores de trasplante cardiaco y tiene posibles efectos beneficiosos mediante la reducción del índice de masa ventricular izquierda^{15,16}. Si intervenciones farmacológicas como la ivabradina dan lugar a una mejora de los resultados clínicos en el trasplante de corazón, se podrá responder con pruebas más convincentes a la pregunta sin respuesta planteada anteriormente.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barge-Caballero E, Jiménez-López J, Chávez-Leal S, Barge Caballero G, Paniagua Martín MJ, Marzoa Rivas R, et al. Significado pronóstico y evolución a largo plazo de la frecuencia cardíaca en los pacientes con trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:943–50.
2. Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res.* 2000;45:177–84.
3. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010;159:612–9.
4. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817–21.
5. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823–30.
6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–85.
7. Kobashigawa JK. Physiology of the transplanted heart. En: Norma DJ, Turka LA, editores. *Primer on transplantation.* 2.^a ed. Thorofare: American Society of Transplant Physicians; 2001. p. 358–62.
8. Anand RG, Reddy MT, Yau CL, Myers L, Amin RR, Stahls PF, et al. Usefulness of heart rate as an independent predictor for survival after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2009;103:1290–4.
9. Castel MÁ, Roig E, Rios J, Tomas C, Mirabet S, Cardona M, et al. Long-term prognostic value of elevated heart rate one year after heart transplantation. *Int J Cardiol.* 2013;168:2003–7.
10. Melero-Ferrer JL, Sánchez-Lázaro JJ, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Portolés-Sanz M, et al. Impact of basal heart rate on long-term prognosis of heart transplant patients. *Transpl Int.* 2013;26:502–7.
11. Ambrosi P, Kreitmann B, Habib G. Does heart rate predict allograft vasculopathy in heart transplant recipients? *Int J Cardiol.* 2010;145:256–7.
12. Gullestad L, Ross H, Myers J, Hoang K, Hunt S, Stinson EB, et al. Importance of decreased heart rate in predicting transplant coronary artery disease. *Clin Transplant.* 1997;11:628–32.
13. Olmetti F, Pinna GD, Maestri R, D'Armini A, Pellegrini C, Viganò M, et al. Heart rate and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1368–73.
14. Shah AB, Patel JK, Rafiei M, Morrissey RP, Kittleson MM, Kobashigawa JA. The impact of mean first-year heart rate on outcomes after heart transplantation: does it make a difference? *Clin Transplant.* 2013;27:659–65.
15. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective I_f channel antagonist ivabradine. *Transplantation.* 2007;84:988–96.
16. Doesch AO, Mueller S, Erbel C, Gleissner CA, Frankenstein L, Hardt S, et al. Heart rate reduction for 36 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients: a long-term follow-up study. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1323–8.