

Ivabradina, un bloqueador selectivo de la corriente I_f . Aspectos farmacológicos y tolerabilidad

Miguel Vaquero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez, Ricardo Caballero, Eva Delpón, Adriana Barana y Juan Tamargo

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

La frecuencia cardiaca es el principal determinante de las demandas miocárdicas de O_2 y del flujo sanguíneo coronario. La frecuencia cardiaca depende de la actividad eléctrica espontánea de las células marcapasos del nódulo sinoauricular. Estas células presentan una fase de despolarización diastólica que desplaza el potencial de membrana hacia su valor umbral y se inicia un nuevo potencial de acción que se propaga a través del miocardio y produce una respuesta contráctil. La corriente I_f de entrada de iones Na^+ y K^+ a través de canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN) es la principal determinante de la inclinación de la fase de lenta despolarización diastólica. Los canales se abren cuando el potencial de membrana se hiperpolariza y se modulan por la concentración celular de adenosinmonofosfato cíclico. La ivabradina es un bloqueador específico de la I_f . Para ello debe atravesar la membrana y alcanzar su receptor, que se encuentra en la boca intracelular del poro del canal. Como consecuencia, produce una reducción dependiente de la dosis de la frecuencia cardiaca, que reduce las demandas miocárdicas de O_2 y aumenta el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, a concentraciones terapéuticas no inhibe otras corrientes iónicas cardiacas, razón por la que no modifica la presión arterial, la contractilidad o las propiedades electrofisiológicas cardiacas. En este artículo se revisa el mecanismo de acción, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y las reacciones adversas y contraindicaciones de la ivabradina.

Palabras clave: *Ivabradina. Frecuencia cardiaca. Angina de pecho. Corriente I_f . Farmacología cardiaca.*

Ivabradine: a Selective I_f Current Inhibitor. Pharmacological Characteristics and Tolerability

The heart rate is the main determinant of both myocardial oxygen demand and coronary blood flow. Heart rate is determined by spontaneous electrical activity in the pacemaker cells of the sinoatrial node. These cells exhibit a diastolic depolarization phase that drives the membrane potential towards the threshold value for initiating a new action potential, which propagates throughout the myocardium and triggers a contractile response. The I_f current, an inward current of Na^+ and K^+ ions through hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated (HCN) channels, is the main determinant of the slope of the slow diastolic depolarization phase. These channels open in response to membrane hyperpolarization and are modulated by the intracellular cAMP concentration. Ivabradine specifically blocks the I_f current. To do so, it crosses the membrane and binds to a receptor located on the intracellular side of the channel pore. As a result, ivabradine produces a dose-dependent decrease in heart rate that reduces myocardial oxygen demand and increases coronary blood flow. However, at therapeutic concentrations, it does not affect other cardiac ionic currents, which is why ivabradine does not alter blood pressure, cardiac contractility, or cardiac electrophysiological parameters. This article reviews ivabradine's mechanism of action, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, side effects, and interactions.

Key words: *Ivabradine. Heart rate. Angina pectoris. I_f current. Cardiac pharmacology.*

Financiación: Beca SAF-2005-04609 y Red HERACLES RD 06/0009.

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense.
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

PAPEL DE LA FRECUENCIA CARDIACA

El aumento de la frecuencia sinusal es una respuesta fisiológica producida en diversas situaciones de la vida diaria (p. ej., durante el ejercicio físico o situaciones de estrés), que permite un rápido ajuste del volumen minuto cardiaco a las necesidades del organismo. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que hay relación entre el aumento de la frecuencia cardiaca en reposo y el

ABREVIATURAS

ABC: área bajo la curva.
 ACh: acetilcolina.
 AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.
 AV: auriculoventricular.
 C_{máx}: concentración plasmática máxima.
 CNBD: dominio de unión de nucleótidos cíclicos.
 ECG: electrocardiograma.
 E_m: potencial de membrana.
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 HCN: canales activados por hiperpolarización y regulados por nucleótidos cíclicos.
 HTA: hipertensión arterial.
 I_{Ca,L}: corriente de entrada de Ca a través de los canales L.
 I_{Ca,T}: corriente de entrada de Ca a través de los canales T.
 I_f: corriente marcapasos.
 I_{Na}: corriente de entrada de Na.
 MVO₂: demandas miocárdicas de O₂.
 SA: sinoauricular.

aumento de la morbimortalidad cardiovascular y de la mortalidad total. Es decir, que un aumento de la frecuencia cardíaca es inversamente proporcional a la expectativa de vida. Esta relación ha sido confirmada tanto en la población general¹⁻³ como en poblaciones más específicas, como ancianos^{4,5} o pacientes con hipertensión^{6,7}, infarto de miocardio⁸, diabetes mellitus o sometidos a *bypass*³. La taquicardia sinusal en reposo también se asocia a otros factores de riesgo, incluida la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia⁹. Además, los estudios de Framingham¹⁰ y Göteborg¹¹ demostraron la existencia de una relación entre frecuencia cardíaca y muerte súbita cardíaca.

En un reciente estudio realizado con 25.000 pacientes con cardiopatía isquémica seguidos durante 14,7 años, se demostró que el aumento en la frecuencia cardíaca basal era un predictor de muerte total y cardiovascular independiente de otros factores de riesgo (HTA, diabetes o tabaquismo) y que esta relación persistía incluso en individuos jóvenes de bajo riesgo y a todos los rangos de frecuencia superiores a 60 lpm⁶. Más aún, la reducción de la mortalidad producida por los bloqueadores betaadrenérgicos, verapamilo y diltiazem ha sido relacionada, en parte, con su capacidad para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca¹²⁻¹⁴; de hecho, en pacientes anginosos, el efecto beneficioso de los bloqueadores betaadrenérgicos desaparece tras normalizar la frecuencia cardíaca mediante estimulación auricular¹⁵.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN ESPAÑA

Las enfermedades cardiovasculares (HTA, cardiopatía isquémica, ictus, taquiarritmias, insuficiencia car-

diaca) constituyen la primera causa de mortalidad en España. De hecho, estas enfermedades causaron 156.422 fallecimientos en 2000, es decir 38,5% de las defunciones y casi duplica los producidos por la segunda causa de mortalidad, el cáncer. Según el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo, en España la cardiopatía isquémica ocasiona el mayor número de muertes (el 31% del total, el 40% en varones y el 24% en mujeres)¹⁶. Además de la elevada mortalidad, la cardiopatía isquémica representa unos enormes costes económicos, que en el año 2003 se estimaron en 1.948 millones de euros. De ellos, 727 millones corresponden a los costes directos (hospitalización, fármacos y seguimiento) y 1.221 millones a los costes indirectos, derivados de la pérdida de productividad por incapacidad transitoria o permanente o por fallecimiento del paciente¹⁶.

La cardiopatía isquémica engloba diversos trastornos en los que hay un desequilibrio entre el aporte u oferta coronaria de O₂ y las demandas miocárdicas de O₂ (MVO₂). La angina crónica estable es la manifestación más frecuente de la cardiopatía isquémica y es la primera manifestación de esta enfermedad en al menos la mitad de los pacientes¹⁷. Se caracteriza por ataques recurrentes de dolor torácico desencadenados por el ejercicio o situaciones equivalentes que implican un aumento de las MVO₂¹⁸. Este aumento no se acompaña de un incremento paralelo del flujo sanguíneo coronario debido a la presencia de placas de ateroma (lesiones fijas) en las arterias epicárdicas que ocluyen, en mayor o menor grado, la luz vascular y reducen la reserva vascular coronaria. La angina estable puede progresar hacia la aparición de síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio y angina inestable) y la muerte del paciente.

Actualmente, en España, alrededor de 1.600.000 personas padecen angina crónica estable¹⁶. De ellas, casi un 16% presenta, además de arteriopatías periféricas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o asma, por lo que no se puede tratarlas con bloqueadores betaadrenérgicos. Por otro lado, la cardiopatía isquémica y la HTA son las principales afecciones que causan insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular sistólica o diastólica; en estos pacientes los antagonistas del calcio están contraindicados. A ello debemos añadir que casi dos tercios de los pacientes con angina de pecho siguen presentando episodios dolorosos a pesar del tratamiento combinado con múltiples antianginosos (nitratos, antagonistas del calcio y bloqueadores betaadrenérgicos)¹⁹.

PAPEL DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Diversos hallazgos han demostrado que la frecuencia cardíaca tiene un papel esencial en la génesis de la angi-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019698>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019698>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)