

TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

# Uso clínico de ivabradina



Jacob S. Koruth, MD,<sup>a</sup> Anuradha Lala, MD,<sup>b,c</sup> Sean Pinney, MD,<sup>b</sup> Vivek Y. Reddy, MD,<sup>a</sup> Srinivas R. Dukkipati, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

El uso clínico de ivabradina ha evolucionado y lo continúa haciendo a través de las vías que se derivan de su mecanismo de acción. La ivabradina inhibe de forma selectiva la corriente *funny* ( $I_f$ ) en el tejido del nódulo sinoauricular, dando lugar a una disminución de la velocidad de despolarización diastólica y, por consiguiente, de la frecuencia cardíaca, mecanismo este que difiere del de otros fármacos cronotrópicos negativos. Así pues, este fármaco se ha evaluado y utilizado en algunos pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca sistólica y angina crónica estable, sin efectos adversos clínicamente relevantes. Aunque no sido autorizada para otras indicaciones, la ivabradina ha resultado también prometedora en el tratamiento de la taquicardia sinusal inapropiada. En este artículo, los autores examinan el mecanismo de acción de la ivabradina y los estudios más importantes que han conducido a sus actuales indicaciones y uso clínico. (J Am Coll Cardiol 2017;70:1777-84) © 2017 American College of Cardiology Foundation.

Las indicaciones para el uso de la ivabradina han evolucionado con cronologías diferentes según la autorización de comercialización del fármaco en cada región geográfica (**figura 1**). Dado que se trata de un producto farmacéutico con unas características únicas, que es capaz de reducir específicamente la frecuencia cardíaca sin causar los efectos secundarios que son frecuentes con otras medicaciones similares, las expectativas existentes sobre su posible repercusión en la medicina cardiovascular fueron altas. La ivabradina se ha evaluado en varios estudios pequeños y grandes como fármaco destinado a trastornos de las 3 ramas principales de la cardiología (es decir, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca [IC] y electrofisiología). El objetivo de esta revisión es presentar un examen breve y específico de las propiedades farmacológicas de la ivabradina seguido de un examen de varios estudios destacados que han conducido a su actual uso clínico.

generar un cambio cíclico de su potencial de membrana en reposo, haciendo que tienda al umbral necesario para una despolarización espontánea. Esta despolarización genera, a su vez, potenciales de acción espontáneos repetitivos que son la causa de su automatismo. La despolarización se inicia con la apertura de canales iónicos específicos que permiten la conducción de una corriente de entrada despolarizante, lenta, mixta de sodio-potasio, denominada corriente de marcapasos o corriente *funny* ( $I_f$ ) (1). Dicha corriente se genera a través de un canal transmembranario no selectivo, operado por nucleótidos cíclicos y activado por la hiperpolarización (**ilustración central**). La ivabradina bloquea la cara intracelular de este canal transmembranario al inhibir el movimiento de los cationes con un alto grado de selectividad, y ello da lugar a una reducción de la pendiente de despolarización diastólica del potencial de acción del marcapasos, con lo que reduce la frecuencia cardíaca. La ivabradina bloquea el canal en su estado abierto, creando una característica especialmente favorable, consistente en una dependencia en función del uso (es decir, es más potente a frecuencias cardíacas más rápidas). El fármaco causa una reducción dosis-dependiente de la frecuencia cardíaca y, como con-

## MECANISMO DE ACCIÓN

El nódulo sinoauricular tiene unas características únicas por el hecho de sus células poseen la capacidad innata de



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Helmshley Electrophysiology Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York; <sup>b</sup>Division of Cardiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York; y <sup>c</sup>Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York. El Dr. Pinney ha recibido pagos por consultoría de Abbott. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Roberto Ferrari, MD, PhD, fue Editor Invitado para este artículo.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****FA**, fibrilación auricular**IC**, intervalo de confianza**EMA**, Agencia Europea del  
Medicamento**FDA**, Administración de Alimentos  
y Medicamentos (*Food and Drug  
Administration*)**IC**, insuficiencia cardíaca**ICFEP**, insuficiencia cardíaca con  
fracción de eyección preservada**ICFER**, insuficiencia cardíaca con  
fracción de eyección reducida**HR**, *hazard ratio***TSI**, taquicardia sinusal inapropiada**FEVI**, fracción de eyección  
ventricular izquierda**IM**, infarto de miocardio

secuencia de su mecanismo de acción específico, puede hacerlo sin afectar al inotropismo cardíaco ni a la resistencia vascular sistémica (2,3).

La dosis terapéutica de ivabradina oscila entre 2,5 y 7,5 mg administrados dos veces al día. Su concentración plasmática alcanza un máximo en aproximadamente 1 hora en ayunas, y se retrasa en 1 hora con la ingestión de alimento. La ivabradina sufre un amplio metabolismo hepático de primer paso por la enzima CYP3A4 del citocromo P450, y esta característica tiene interés respecto a varias interacciones con otros fármacos. La estrategia posológica recomendada se muestra en la **figura 2**. En el caso de que la mejoría sintomática sea mínima o inexistente, debe suspenderse su administración.

**SEGURIDAD Y EVENTOS ADVERSOS**

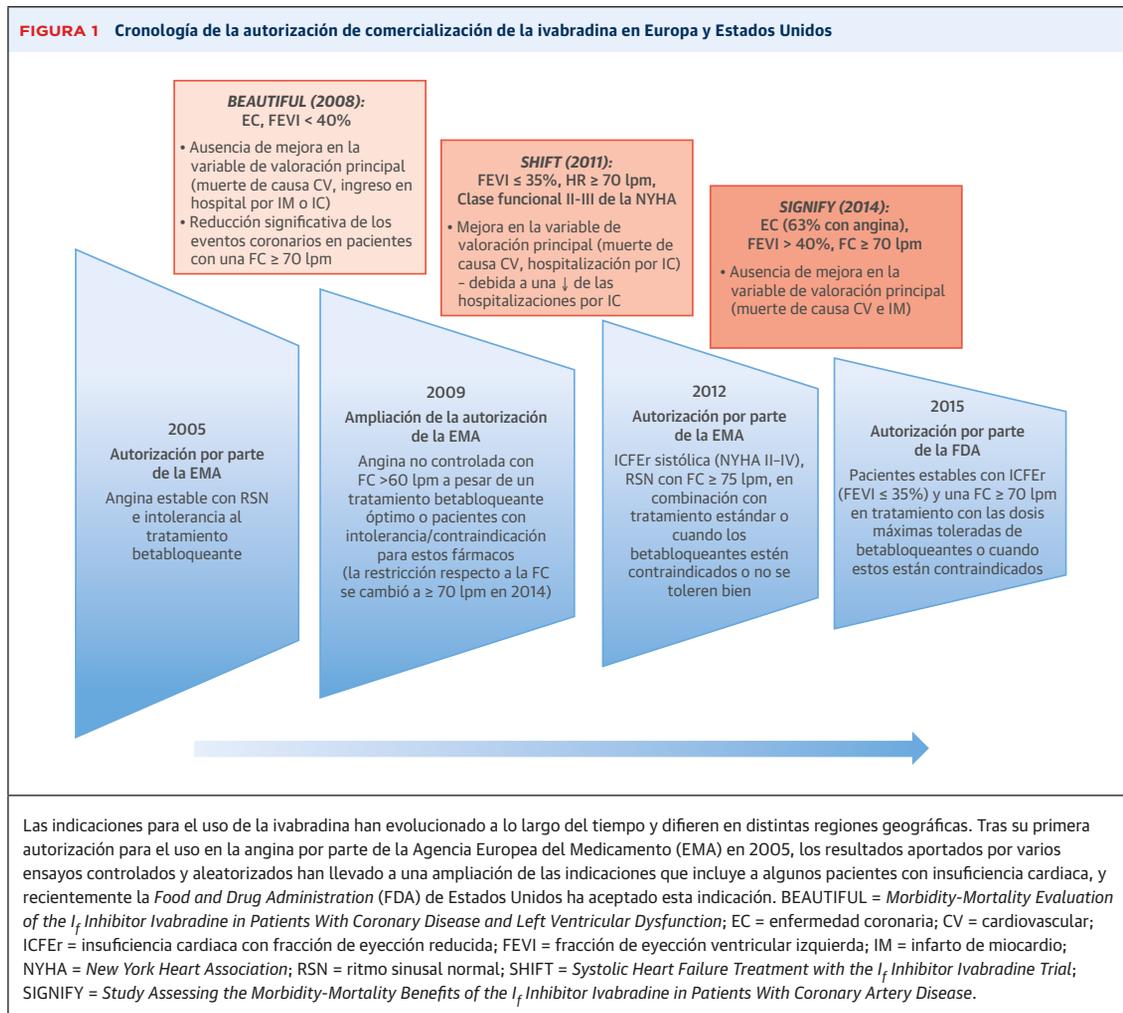
La reacción adversa cardiovascular más frecuente es la bradicardia, que puede dar lugar a síntomas como mareos o fatiga. Las contraindicaciones importantes, que están relacionadas con el riesgo de empeoramiento de la bradicardia, son la presencia de una bradicardia sinusal en la situación inicial (< 60 latidos/min) y la existencia de una enfermedad del seno significativa. Se considera que los pacientes con una enfermedad del nódulo auriculoventricular presentan una contraindicación relativa, que permite un uso de ivabradina con precaución en presencia de un bloqueo auriculoventricular de primer grado. También puede utilizarse en pacientes con implantes de dispositivos cardíacos no dependientes de marcapasos (el límite inferior de la frecuencia cardíaca debe programarse a  $\leq 60$  latidos/min). Es mejor evitar el uso de ivabradina en pacientes con arritmias auriculares o ventriculares conocidas. En el ensayo SIGNIFY (*Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the  $I_f$  Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease*), los pacientes del grupo de tratamiento con ivabradina presentaron un aumento de la incidencia de fibrilación auricular (FA) (2,2%/año) en comparación con los del grupo placebo (1,5%/año) (4). Estos resultados fueron coherentes con los de un metanálisis en el que se demostró un aumento del 15% en el riesgo relativo de FA (5). Así pues, debe considerarse la posible conveniencia de un examen de detección sistemática y de una educación sanitaria de los pacientes para que refieran los síntomas de FA. Aunque no se considera que prolonga el intervalo QT, se ha descrito que la ivabradina se asocia a la *torsade de pointes*. Aunque es posible que esto refleje sus efectos bradicardizantes, también puede afectar directamente a la repolarización, y es preciso extremar las precauciones cuando se emplea conjuntamente con otros fármacos

que prolongan el intervalo QT (6–8). Las alteraciones visuales, denominadas fosfenos, son la reacción adversa no cardiovascular más frecuente. Consisten en un resplandor transitorio dentro del campo visual, y pueden producirse como consecuencia de los efectos de la corriente activada por hiperpolarización ( $I_h$ ) dentro de la retina. Es habitual que sean leves y transitorias, y con frecuencia mejoran con el paso del tiempo. Por último, la ivabradina tiene el potencial de causar toxicidad fetal, y debe asesorarse al respecto a las mujeres en edad fértil. En la **tabla 1** se recogen algunas de las reacciones adversas descritas con ivabradina en comparación con el placebo en el estudio SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the  $I_f$  Inhibitor Ivabradine Trial*) (9). Dado que la ivabradina es metabolizada por el CYP3A4, tiene varias interacciones farmacológicas notables (**tabla 2**). Es preciso extremar las precauciones cuando la ivabradina se emplea junto con otros fármacos cronotrópicos negativos, con objeto de evitar una bradicardia excesiva (9,10).

**USO CLÍNICO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA**

La evaluación inicial de la ivabradina como fármaco antianginoso se basó en el efecto antiisquémico que se preveía por sus propiedades cronotrópicas negativas, como se demostró en varios estudios multicéntricos aleatorizados iniciales. En dichos estudios, se puso de manifiesto que la administración de ivabradina en monoterapia mejoraba la tolerancia al esfuerzo, el tiempo transcurrido hasta la aparición de isquemia durante el ejercicio, y reducía la gravedad de la angina y el uso de nitratos, beneficios estos que eran superiores a los observados con placebo y similares a los obtenidos con atenolol o amlodipino (11–13). Al utilizarla conjuntamente con betabloqueantes, la ivabradina produjo una mejora adicional en muchos de esos parámetros (14,15).

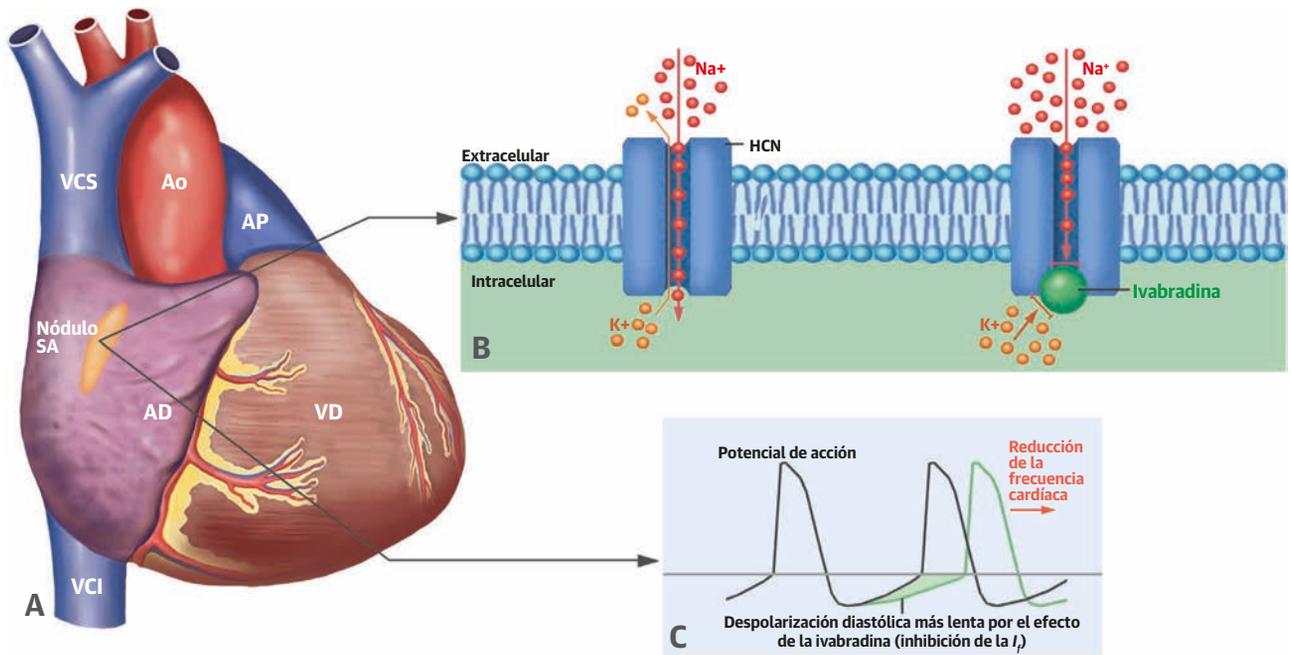
A pesar de estos resultados favorables, sorprendentemente, la ivabradina no superó la prueba de 2 ensayos prospectivos, controlados con placebo y aleatorizados mucho mayores, el ensayo BEAUTIFUL (*Morbidity-Mortality Evaluation of the  $I_f$  Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction*) y el ensayo SIGNIFY (16–18). El estudio BEAUTIFUL fue un ensayo de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40% (16). El estudio demostró que, a pesar de reducir la frecuencia cardíaca media, no había una mejora en la variable de valoración principal, formada por la combinación de la muerte de causa cardiovascular, el ingreso por infarto agudo de miocardio (IM) y la aparición de una IC o el empeoramiento de una IC ya existente (*hazard ratio* [HR]: 1,00, intervalo de confianza [IC] del 95%:



0,91 a 1,10,  $p = 0,94$ ). La inmensa mayoría de los pacientes (87%) estaban siendo tratados ya con betabloqueantes en la situación inicial. En un subgrupo preespecificado de pacientes con una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  latidos/min, aunque no hubo diferencias en la variable de valoración principal combinada, se observó una reducción de las tasas de ingresos por IM mortales y no mortales (HR: 0,64; IC del 95%: 0,49 a 0,84;  $p = 0,001$ ), así como de las tasas de revascularización coronaria (HR: 0,70; IC del 95%: 0,52 a 0,93;  $p = 0,016$ ). En un análisis *post hoc* de los pacientes con angina limitante de la actividad en la situación inicial, la ivabradina redujo la variable principal de valoración combinada en un 24%, debido en gran parte a una disminución del 42% en las hospitalizaciones por IM (19). En este análisis, otro subgrupo con frecuencias cardiacas  $\geq 70$  latidos/min mostró una reducción aún mayor de la tasa de hospitalizaciones por IM (reducción del 73%), y también una reducción del 59% en la tasa de revascularización coronaria. Aunque, con una interpretación estricta, debiera considerarse que el ensayo

BEAUTIFUL presentó un resultado neutro, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) amplió la autorización de la ivabradina para permitir su uso en combinación con betabloqueantes (siempre que la frecuencia cardiaca se mantuviera en valores  $> 60$  latidos/min).

Con posterioridad a este ensayo, el ensayo SIGNIFY intentó definir mejor el papel de la ivabradina en los pacientes con angina estable, pero con una frecuencia cardiaca más rápida, un subgrupo en el que el beneficio percibido ha sido superior (18). Este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la adición de ivabradina a un tratamiento antianginoso de base estándar, incluyó en la aleatorización a un total de 19.102 pacientes con enfermedad coronaria (un 63% con una angina limitante de la actividad en la situación inicial), una FEVI  $> 40\%$ , y una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  latidos/min. A pesar de una reducción de la frecuencia cardiaca en 10 latidos/min a los  $\sim 28$  meses de seguimiento, la ivabradina no redujo la variable de valoración principal combinada formada por la muerte de causa cardiovascular y el IM no mortal

**ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismo de acción de la ivabradina**

Koruth, J.S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1777-84.

(A) El mecanismo de acción principal de la ivabradina en el tejido cardíaco tiene lugar en el nódulo senoauricular (SA), que se encuentra en una posición predominantemente subepicárdica en la zona de unión de la vena cava superior (VCS) con la aurícula derecha (AD). (B) En el nódulo senoauricular, la ivabradina bloquea la parte intracelular del canal de membrana operado por nucleótido cíclico y activado por la hiperpolarización (HCN), que es responsable del transporte de iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y potasio ( $\text{K}^+$ ) a través de la membrana, cuando está abierto. Esto da lugar a una inhibición de la corriente funny ( $I_f$ ) de entrada, que se activa específicamente a potenciales de membrana hiperpolarizados. (C) Mediante la inhibición selectiva de la  $I_f$ , se produce una reducción de la pendiente de la despolarización diastólica del potencial de acción del marcapasos (región sombreada) y un aumento de la duración de la diástole, sin que se alteren otras fases del potencial de acción. Esto da lugar a una reducción de la frecuencia cardíaca. Ao = aorta; VCI = vena cava inferior; AP = arteria pulmonar; VD = ventrículo derecho.

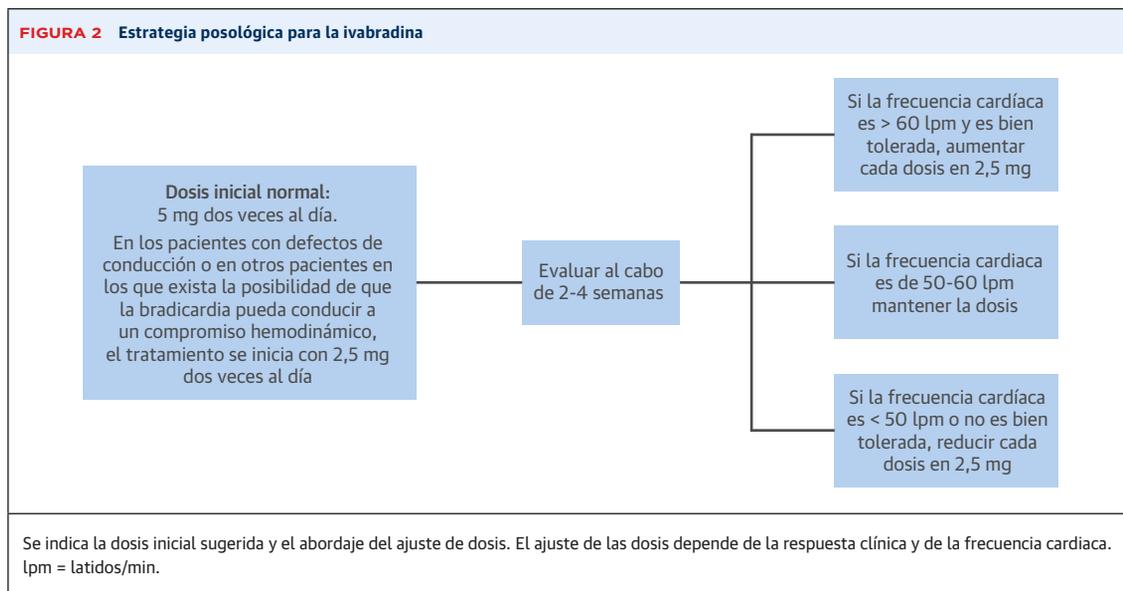
(HR: 1,08; IC del 95%: 0,96 a 1,20,  $p = 0,20$ ). En un subgrupo de pacientes preespecificado con angina limitante de la actividad, ivabradina se asoció a un aumento de la incidencia de la variable de valoración principal (HR: 1,18; IC del 95%: 1,03 a 1,35,  $p = 0,02$ ). Estos resultados fueron contrarios a lo esperado y los intentos de reconciliarlos con los de los estudios previos positivos condujeron a especulaciones respecto a la que la ivabradina puede haber reducido en exceso la frecuencia cardíaca o puede haber tenido efectos inesperados que anularan otros efectos beneficiosos. Otras críticas hechas al ensayo son el empleo de una pauta posológica poco habitual que permitía el uso de dosis diarias de 10 mg dos veces al día que son superiores a las habituales (las dosis máximas recomendadas clínicamente son de 7,5 mg dos veces al día) y el uso de fármacos inhibidores del CYP3A4, que pueden haber potenciado los eventos adversos.

**RESUMEN.** Aunque puede describirse la ivabradina como un fármaco con un efecto global neutro sobre los resultados clínicos en los pacientes con angina estable crónica, esta evaluación aparentemente desfavorable

debe interpretarse teniendo en cuenta el hecho de que los fármacos antianginosos tienen un efecto neutro de por sí o no se han evaluado en ensayos aleatorizados amplios. Dado que la ivabradina ha sido autorizada por la EMA pero no por la *Food and Drug Administration* (FDA), su uso se refleja tan solo en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (recomendación de clase IIa) como tratamiento de segunda línea para los pacientes en los que la angina se controla de manera suficiente con nitratos de acción corta, betabloqueantes o calcioantagonistas (figura 1, tabla 3) (20).

#### USO CLÍNICO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Son bien conocidos los efectos nocivos de las frecuencias cardíacas elevadas en los pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFep) y los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFer). Se ha demostrado la eficacia de los betabloqueantes para reducir la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ICFer al reducir la frecuencia cardíaca y permitir, por consiguiente, una



disminución de la demanda o el consumo de oxígeno del miocardio, una mejora del llenado ventricular izquierdo y una mayor perfusión coronaria. Sin embargo, también tienen otros efectos secundarios como hipotensión, fatiga y un posible empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva, que influyen en su perfil de riesgo-beneficio. En consecuencia, en la práctica clínica no suelen alcanzarse las dosis óptimas de betabloqueantes. De hecho, en algunos de los ensayos clínicos de referencia, se alcanzó la dosis pretendida en menos de dos terceras partes de los pacientes (21–23). En esto radica el fundamento del uso de la ivabradina en el tratamiento de la IC crónica, como fármaco que reduce la frecuencia cardíaca sin efectos sobre el inotropismo, la diastología, la presión arterial ni la resistencia vascular.

**INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA.** El ensayo BEAUTIFUL, aunque mos-

tró un efecto neutro, aportó una perspectiva importante respecto a los posibles efectos beneficiosos de la ivabradina en los pacientes con una frecuencia cardíaca elevada de  $\geq 70$  latidos/min (17). Estos resultados sirvieron de base para el ensayo SHIFT, en el que participaron 6505 pacientes con síntomas de la clase funcional II a IV de la *New York Heart Association*, una FEVI  $\leq 35\%$  y una frecuencia sinusal  $\geq 70$  latidos/min, a los que se asignó aleatoriamente ivabradina o placebo y que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 23 meses (9,10). La variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular y el ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, se redujo en un 18% en el grupo de ivabradina (HR: 0,82; IC del 95%: 0,75 a 0,90;  $p < 0,0001$ ), debido principalmente a una reducción del 26% en las hospitalizaciones por IC. Aunque no hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa, se observó también una disminución del 26% en las muertes por

**TABLA 1** Incidencia de algunas reacciones adversas de interés aparecidas con el tratamiento de ivabradina en comparación con el placebo en el ensayo SHIFT

	Ivabradina (n = 3232)	Placebo (n = 3260)	Valor de p
Eventos adversos totales	2439 (75)	2423 (74)	0,303
Insuficiencia cardíaca	804 (25)	937 (29)	0,0005
Bradicardia sintomática	150 (5)	32 (1)	< 0,0001
Bradicardia asintomática	184 (6)	48 (1)	< 0,0001
FA	306 (9)	251 (8)	0,012
Fosfenos	89 (3)	17 (1)	< 0,0001
Visión borrosa	17 (1)	7 (<1)	0,042

Los valores se expresan en forma de n (%).  
FA = fibrilación auricular; SHIFT = *Systolic Heart failure treatment with the I<sub>1</sub> Inhibitor ivabradine Trial*  
Adaptado con permiso de Swedberg et al. (9).

**TABLA 2** Fármacos que deben evitarse durante el tratamiento con ivabradina

El uso de ivabradina debe evitarse/está contraindicado junto con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4, puesto que ello puede causar toxicidad.

Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	Diltiazem, verapamilo
Antibióticos macrólidos	por ejemplo, claritromicina, telitromicina
Fármacos antirretrovirales	Nelfinavir
Antifúngicos	por ejemplo, ketoconazol, itraconazol
Otros	Zumo de pomelo, nefazodona
Debe evitarse el uso de ivabradina junto con inductores del CYP3A4, ya que estos pueden reducir la eficacia	
	Hierba de San Juan, rifampicina, barbitúricos y fenitoína

**TABLA 3** Indicaciones actuales autorizadas específicas de cada región para el uso de ivabradina

Trastorno clínico	FDA	EMA	Recomendaciones de las guías
Angina	No autorizada	Autorizada para el tratamiento sintomático de la angina estable crónica en la enfermedad coronaria en adultos con ritmo sinusal normal y una frecuencia cardíaca $\geq$ 70 latidos/min, en adultos que no toleran o presentan una contraindicación para el uso de betabloqueantes, o en combinación con betabloqueantes en pacientes insuficientemente controlados con una dosis óptima de betabloqueantes.	ESC: como tratamiento de segunda línea para la angina/isquemia en los pacientes que están siendo tratados ya con nitratos de acción corta y betabloqueantes o calcioantagonistas (recomendación de clase IIa)
IC	Autorizada para reducir el riesgo de hospitalización en pacientes con ICFer sintomática estable (FEVI $\leq$ 35%) y una frecuencia cardíaca $\geq$ 70 latidos/min en tratamiento con las dosis máximas toleradas de betabloqueantes o que tengan una contraindicación para su uso.	Autorizada para la IC crónica NYHA clase funcional II-IV con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca sea $\geq$ 75 latidos/min, en combinación con un tratamiento estándar, incluido el tratamiento betabloqueante o cuando este último esté contraindicado o no sea tolerado.	ACC/AHA: puede ser beneficiosa para reducir las hospitalizaciones por IC en pacientes con síntomas de clase funcional II-III de la NYHA, ICFer crónica (FEVI $\leq$ 35%) en tratamiento con MGT o que no toleren o tengan contraindicaciones para el uso de un betabloqueante, con una frecuencia sinusal $\geq$ 70 latidos/min en reposo (recomendación de clase IIa) ESC: puede considerarse su empleo para reducir el riesgo de hospitalización por IC o de muerte de causa cardiovascular en pacientes con ICFer sintomática estable (FEVI $\leq$ 35%) con una frecuencia cardíaca en reposo $\geq$ 70 latidos/min, a pesar de un tratamiento máximo con betabloqueantes, o cuando estos estén contraindicados o no sean tolerados (recomendación de clase IIa)
TSI	No autorizada	No autorizada	Declaración de consenso de expertos de ACC/AHA/HRS: recomendación de clase IIa para el tratamiento de los síntomas

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; EMA = Agencia Europea del Medicamento; ESC = European Society of Cardiology; FDA = Food and Drug Administration; TMG = tratamiento médico indicado en guías terapéuticas; IC = insuficiencia cardíaca; ICFer = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HRS = Heart Rhythm Society; TSI = taquicardia sinusal inapropiada; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA = New York Heart Association.

IC, un descenso del 11% en las hospitalizaciones por cualquier causa y una reducción del 15% en las hospitalizaciones de causa cardiovascular. Se confirmó que la ivabradina era un fármaco seguro, con efectos secundarios infrecuentes, pero estadísticamente significativos, como FA y bradicardia sintomática, entre otros (tabla 1). A la hora de interpretar estos resultados, es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes del ensayo tenían una ICFer de etiología isquémica y un uso bajo de desfibriladores automáticos implantables, y que tan solo un 56% cumplieron el requisito de estar siendo tratados con un 50% de las dosis de betabloqueantes recomendadas. En diversos análisis *post hoc* se ha demostrado que la eficacia de la ivabradina se mantuvo, incluso en presencia de comorbilidades como la disfunción renal, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva, entre otras (24–27). La variable de valoración principal mejoró también de manera uniforme en todos los subgrupos preespecificados (edad, sexo, etiología de la IC, clase funcional de la *New York Heart Association*, diabetes, hipertensión), excepto en el análisis de subgrupos de pacientes definidos según la frecuencia cardíaca inicial, en que se observó una reducción estadísticamente significativa de la variable de valoración principal combinada cuando la frecuencia cardíaca inicial era superior a la mediana de 77 latidos/min. Estos resultados condujeron a la autori-

zación de la ivabradina en la IC por parte de la EMA y posteriormente por parte de la FDA, y en las guías terapéuticas actuales se detallan las recomendaciones para su uso (figura 1, tabla 3) (28,29).

**IC AGUDA.** El efecto de la ivabradina de reducción de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC aguda se evaluó en 71 pacientes con ICFer aguda (FEVI  $<$  40%) y una frecuencia cardíaca  $>$  70 latidos/min (30). Los pacientes fueron aleatorizados en un plazo de 24 horas tras la hospitalización, al tratamiento con betabloqueantes solos o con una combinación de betabloqueante e ivabradina. Se observaron reducciones significativas de la frecuencia cardíaca a los 28 días y a los 4 meses con ivabradina, junto con la observación de una FEVI más alta ( $44,8 \pm 14,4\%$  frente a  $38,1 \pm 6,1\%$ ;  $p = 0,039$ ) y un nivel más bajo de péptido natriurético tipo B ( $259 \pm 78$  pg/ml frente a  $554 \pm 192$  pg/ml;  $p = 0,02$ ). A pesar de estos efectos, no se observaron diferencias de mortalidad ni de hospitalizaciones por IC (30). El concepto de alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca antes del alta, cuando no se realiza un ajuste de aumento de dosis de los betabloqueantes de manera sistemática, continúa siendo atractiva, y los estudios que se están realizando actualmente nos ayudarán a comprender mejor el papel de la ivabradina en este contexto (NCT02827500).

### **INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA.**

La reducción de la frecuencia cardíaca es una estrategia terapéutica atractiva en la IC FEp. Aunque los betabloqueantes constituyen la piedra angular del tratamiento, no se ha demostrado que su uso reduzca la morbilidad o la mortalidad en los pacientes con IC FEp (31). Los estudios preclínicos realizados con ivabradina demostraron un posible efecto beneficioso en este trastorno y llevaron a la realización de estudios clínicos pequeños que han obtenido resultados contradictorios (32–34). Por último, y más recientemente, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 179 pacientes con IC de clase II a III (FEVI  $\geq$  45%) y una frecuencia cardíaca  $\geq$  70 latidos/min, a pesar de una reducción de la frecuencia cardíaca de 13 latidos/min, ivabradina no mejoró ninguno de los tres parámetros de valoración principales (cociente de velocidad de flujo de entrada mitral protodiastólico respecto a la velocidad protodiastólica en el anillo mitral determinado mediante ecocardiografía Doppler, distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos y concentración plasmática de la porción aminoterminal del péptido natriurético de tipo B), lo cual indicaba que la ivabradina tiene probablemente un papel limitado en esa población (35).

### **USO CLÍNICO EN TRASTORNOS ELECTROFISIOLÓGICOS**

**TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA.** La aplicación más frecuente de la ivabradina en electrofisiología es la del tratamiento de la taquicardia sinusal inapropiada (TSI) (36). Es bien sabido que este trastorno es difícil de tratar de manera efectiva. Los betabloqueantes y los calcioantagonistas no dihidropiridínicos aportan un alivio poco uniforme de los síntomas y con frecuencia causan efectos secundarios. La posible utilidad de la ivabradina en la TSI se ha descrito en varias presentaciones de casos y en estudios pequeños no aleatorizados (37,38). Tan solo hay 1 ensayo pequeño de grupos cruzados, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (39). En 21 pacientes, la administración de ivabradina se asoció a una reducción significativa de la frecuencia cardíaca en reposo (–12 latidos/min), tras la bipedestación (–16 latidos/min), durante 24 horas (–11 latidos/min) y durante el esfuerzo (–18 latidos/min). En términos generales, la ivabradina eliminó más del 70% de los síntomas iniciales en comparación con el placebo. Algunas de las observaciones destacadas son las siguientes: 1) los pacientes en los que los síntomas fueron eliminados por completo no presentaban una reducción de la frecuencia cardíaca superior a la de los pacientes en los que los síntomas se eliminaron tan solo de forma parcial; 2) los síntomas no siempre se redujeron, a pesar de que hubo reducciones similares de la frecuencia cardíaca; y 3) los efectos secundarios

se observaron con menos frecuencia en comparación con otros ensayos. Aunque este estudio sugiere una eficacia a corto plazo en la TSI, serán necesarios nuevos estudios aleatorizados. Dado que la amplitud y calidad de los datos que respaldan el uso de ivabradina para la TSI son limitadas, en 2015 la *Heart Rhythm Society* hizo pública una declaración de consenso de expertos en la que le asignaba una recomendación de clase IIa para el tratamiento de los síntomas (40). Debe señalarse que el uso en la TSI no es una indicación de ivabradina autorizada por la EMA o la FDA. Los datos que indican la posible utilidad de la ivabradina en el tratamiento del síndrome de taquicardia ortostática postural, la taquicardia observada tras la ablación de una taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular y la taquicardia ectópica de la unión refractaria son muy limitados (41–44).

### **CONCLUSIONES**

La ivabradina es principalmente un fármaco con unos efectos electrofisiológicos únicos, cuya característica más destacada es un efecto cronotrópico negativo sobre el nódulo sinoauricular. Difiere de otros agentes farmacológicos que se sabe que aportan un efecto beneficioso en la IC FEp en que no actúa sobre el sistema neurohormonal. El perfil de seguridad favorable de la ivabradina puede atribuirse a las acciones electrofisiológicas que están limitadas al nódulo sinoauricular (inhibición de la  $I_f$ ) y a la ausencia de efectos no electrofisiológicos que sean clínicamente relevantes. Sin embargo, es preciso tener en cuenta y abordar la incidencia de FA, dadas sus consecuencias conocidas y que pueden estar relacionadas, en parte, con los efectos bradicárdicos de la ivabradina en determinadas poblaciones de pacientes.

Lo más apropiado es que los clínicos empleen la ivabradina como fármaco de segunda línea en la IC sistólica y en la angina estable crónica, en el bien entendido de que la autorización para su uso ha sido diferente en distintas regiones geográficas para pacientes con perfiles clínicos específicos. Su papel en el tratamiento de la TSI y otros trastornos electrofisiológicos, aunque alentador, no tiene el respaldo de estudios grandes y en la actualidad continúan siendo indicaciones no aprobadas. Serán necesarios nuevas evaluaciones prospectivas y aleatorizadas antes de que pueda recomendarse una aplicación más amplia de la ivabradina.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Srinivas R. Dukkipati, Helmsley Electrophysiology Center, Mount Sinai Hospital and School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, P.O. Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: srinivas.dukkipati@mounsinai.org.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther* 2005;107:59-79.
2. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:659-66.
3. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, Reure H, Péglión JL. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:688-96.
4. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, SIGNIFY Investigators. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J* 2015;36:3291-6.
5. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: metaanalysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100:1506-10.
6. Cocco G, Jerie P. Torsades de pointes induced by the concomitant use of ivabradine and azithromycin: an unexpected dangerous interaction. *Cardiovasc Toxicol* 2015;15:104-6.
7. European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports. European Medicines Agency. 2016. Available at: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>. Accessed August 17, 2017.
8. Lees-Miller JP, Guo J, Wang Y, Perissinotti LL, Noskov SY, Duff HJ. Ivabradine prolongs phase 3 of cardiac repolarization and blocks the hERG1 (KCNH2) current over a concentration-range overlapping with that required to block HCNs. *J Mol Cell Cardiol* 2015;85:71-8.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al., SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376: 875-85.
10. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al., 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;376:886-94.
11. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Ivabradine Investigators Group. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I<sub>f</sub> inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
12. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
13. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 4-month randomized, double-blind, multicenter, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393-405.
14. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the I<sub>f</sub> current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
15. Werdan K, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012;101: 365-73.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL investigators. 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.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
19. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: A subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
20. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
21. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al., MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-302.
22. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al., COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362: 7-13.
23. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al., OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:347-56.
24. Böhm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular comorbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116:1890-7.
25. Komajda M, Tavazzi L, Françoq BG, et al., SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1294-301.
26. Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, et al., SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail* 2014;16:426-34.
27. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al., SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol* 2013; 170:182-8.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACC/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 776-803.
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
30. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETH-IC-AHF): a randomised study. *Int J Cardiol* 2016;217:7-11.
31. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1482-9.
32. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology* 2010; 117:234-42.
33. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of I<sub>f</sub> channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1330-8.
34. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;132: 1719-25.
35. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al., for the EDIFY Investigators. Effect of ivabradine in

patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017 Apr 30 [E-pub ahead of print].

36. Schulze V, Steiner S, Hennersdorf M, Strauer BE. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the treatment of inappropriate sinus tachycardia: a case report. *Cardiology* 2008;110: 206-8.

37. Calò L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010;7:1318-23.

38. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenhoben T, Wranicz JK. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace* 2013;15: 116-21.

39. Cappato R, Castelvichio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1323-9.

40. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 620-63.

41. McDonald C, Frith J, Newton J. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.

42. Sutton R, Salukhe T. Ivabradine in the treatment of orthostatic intolerance. *Europace* 2011;13: 306-7.

43. Dieks JK, Klehs S, Müller MJ, Paul T, Krause U. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: a novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. *Heart Rhythm* 2016;13:1297-302.

44. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Klingenhoben T, Wranicz JK. Ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients after successful radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node slow pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:42-9.

---

**PALABRAS CLAVE** angina, fibrilación auricular, bradicardia, enfermedad coronaria, corriente *funny* ("curiosa" o "rara"), insuficiencia cardíaca