

COMENTARIO EDITORIAL

Uso clínico de ivabradina

Juan Cosin Sales^a

Ivabradina es un fármaco que hemos ido utilizando en los últimos años para el tratamiento de la angina de esfuerzo y la insuficiencia cardiaca, pero algunos resultados un tanto contradictorios, especialmente en el área de la cardiopatía isquémica, hicieron que su uso no se extendiera todo lo que inicialmente uno podía prever al conocer las características del fármaco, ya que poseía los efectos beneficiosos de los betabloqueantes, pero sin muchos de sus efectos adversos. Más recientemente su uso ha ido creciendo, apoyado por buenos resultados en insuficiencia cardiaca y por la reciente aprobación de la FDA en 2015.

En la revisión de Koruth JS et al (1) publicada recientemente en JACC, los autores revisan de forma estructurada, toda la evidencia relevante con Ivabradina, comenzando con su mecanismo de acción y posteriormente revisando los principales resultados de los estudios en enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y otros usos, como su utilidad en la taquicardia sinusal inapropiada.

Respecto al mecanismo de acción de Ivabradina, los autores la resumen de modo gráfico en la figura central del artículo. Destacan su efecto como bloqueador selectivo de los canales sodio-potasio que generan las corrientes lentas conocidas como corrientes *I_f*, en las células del nodo sinusal, lo que conlleva un bloqueo en posición abierta de estos canales, alargando así el tiempo de despolarización espontánea del nodo sinusal y origina un efecto cronotrope negativo, sin otros efectos hemodinámicos o sistémicos. Este efecto es frecuencia dependiente, es decir, enlentece más el ritmo cardiaco a mayor frecuencia cardiaca basal. Los autores también nos recuerdan que la concentración plasmática pico se alcanza en 1 hora y que se retrasa 1 hora en el caso de tomarse con alimento. Del mecanismo de acción de la Ivabradina, se echa de menos la comparación con los efectos de los betabloqueantes, que al menos en modelos animales resultaban favorables para esta, especialmente a nivel de inotropismo, mantenimiento de la vasodilatación coronaria con el ejercicio y estabilización de la placa de ateroma, pero que a posteriori no se han

confirmado en estudios clínicos (2). También echo en falta algún comentario sobre posibles efectos sobre el nodo AV, que parecen existir en pacientes en fibrilación auricular, sobre los que reduce la frecuencia cardiaca, prolongando el intervalo A-H (3,4).

En cuanto a la seguridad del fármaco, dividen los efectos adversos en cardiovasculares y no cardiovasculares. Entre los cardiovasculares, como ya sabemos, sus efectos adversos se derivan de la bradicardia. Los autores citan como contraindicaciones la bradicardia basal (< 60 latidos/minuto) y la enfermedad del nodo sinusal y no recomiendan su uso en pacientes con arritmias ventriculares o auriculares y en casos de bloqueo AV de segundo o tercer grado. Estas contraindicaciones son menos que las que recoge la EMA en la ficha del producto (Tabla 1) (5). Es interesante el comentario que añaden los autores sobre el posible efecto proaritmico, aumentando en un 15% el riesgo de fibrilación auricular (FA) (6) y en menor medida, aumentando el riesgo de torsade de pointes. Por estos motivos, recomiendan hacer un screening de FA a los pacientes en tratamiento con Ivabradina y evitar su uso en pacientes que lleven otros tratamiento que prolonguen el QT. En cuanto a sus efectos no deseados extracardiacos, destacan los fosfenos, que son leves y suelen ser transitorios, provocando el abandono del fármaco en < 1% (7) de los casos. En este apartado, también destacan que al sufrir la metabolización por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 lo cual puede provocar numerosas interacciones farmacológicas, recogidas en la **tabla 1**. A destacar de entre estas, la contraindicación de uso junto Diltiazem o Verapamil.

Sobre los efectos antianginosos, comienzan revisando los estudios iniciales, en los que Ivabradina fue superior a placebo (8) y obtuvo resultados similares a atenolol (9) y amlodipino (10), respecto a la tolerancia al esfuerzo, el tiempo hasta isquemia, la severidad de la angina y el consumo de nitratos sublinguales. Estos resultados positivos llevaron a los grandes ensayos clínicos, con objetivos duros: BEAUTIFUL (11) y SIGNIFY, en los que ambos casos Ivabradina no demostró beneficio en el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto e insuficiencia

^aServicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España.

TABLA 1 Contraindicaciones de la Ivabradina según ficha técnica de la EMA

- Hipersensibilidad al principio activo o a excipientes
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 70 latidos por minuto antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de tercer grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

cardíaca, esta última solo en el BEAUTIFUL) respecto a placebo. A destacar del BEAUTIFUL, que en el subgrupo pre-especificado de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm, Ivabradina redujo significativamente los ingresos por infarto fatal y no fatal así como la necesidad de revascularización coronaria. Además, en un subanálisis que solo incluía a los pacientes con angina limitante, Ivabradina si fue capaz de reducir significativamente el objetivo primario. Estos resultados dieron pie al estudio SIGNIFY que solo incluía pacientes con angina y frecuencia cardíaca > 70 lpm, pero de nuevo el resultado fue neutro. Incluso, en el subgrupo de pacientes más sintomáticos, en este caso se aumentó en un 18% el objetivo primario, posiblemente por la mayor dosis de Ivabradina que llegó a los 10 mg/12 horas.

Con estos resultados la FDA no aprobó su uso como antianginoso y las guías de la ESC sobre manejo de enfermedad coronaria estable dan a la Ivabradina una recomendación clase IIa como tratamiento antianginoso de segunda línea (12). Koruth JS et al (1) no nombran en su revisión la posible aplicación de la Ivabradina para el tratamiento de la angina microvascular, dada la escasa información, pero una reciente revisión sobre el tratamiento de la angina crónica estable (13), si que la recomiendan para esta indicación y también como primera opción en pacientes con angina y frecuencia cardíaca > 70 lpm, hipotensión o insuficiencia cardíaca. Incluso, en esta revisión resaltan el papel de Ivabradina añadida a betabloqueantes en pacientes que continúan con angina pese al betabloqueo, priorizando esta asociación al aumento de la dosis del betabloqueante, para evitar posibles efectos adversos del betabloqueo y optimizar los resultados.

Sobre los efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica deprimida, los autores comienzan revisando la dificultad en práctica clínica para alcanzar las dosis recomendadas de los betabloqueantes por efectos adversos como fatiga o hipotensión, lo que impide reducir la frecuencia cardíaca al nivel óptimo para estos casos. De ahí el papel de la Ivabradina, que reduce la frecuencia cardíaca sin otros efectos no deseados. Esto se puso en práctica en el ensayo clínico SHIFT (14) que incluía pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección $\leq 35\%$ y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm, en los que Ivabradina reducía en un 18% el combinado de muerte cardiovascular e ingresos por insuficiencia cardíaca. También redujo en un 26% las muertes por insuficiencia cardíaca. Todo ello llevó a que la EMA y posteriormente la FDA aprobaran su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. En la revisión se echa en falta, alguno de los estudios que han evaluado la aplicabilidad de Ivabradina en práctica clínica, que oscila entre un 20 y un 42% de pacientes con Insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica (15).

Sobre el uso de Ivabradina en el paciente con insuficiencia cardíaca aguda, los autores nos resumen el único estudio disponible, con resultados neutros sobre objetivos duros (mortalidad o reingresos por insuficiencia cardíaca) pero que claramente ayuda a conseguir la frecuencia cardíaca que deseamos para estos pacientes y de ahí, que clínicamente cada vez se use más frecuentemente.

Por último, sobre su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, no existe indicación dado el resultado neutro del estudio EDIFY, en el que en estos pacientes con una frecuencia cardíaca > 70 lpm, Ivabradina no mejoró respecto a placebo el cociente e/e', ni la distancia recorrida en el test de los 6 minutos, ni los niveles plasmáticos de NT-proBNP (16).

Por último se analiza el papel de la Ivabradina en los pacientes taquicardia sinusal inapropiada, en el que un pequeño estudio randomizado (21 pacientes) Ivabradina demostró ser capaz de reducir la frecuencia cardíaca en unos 11-18 lpm, lo que se acompañó de una mejoría sintomática.

Para concluir, al igual que aparece en las guías de práctica clínica, los autores posicionan el uso clínico de ivabradina en segunda línea para el tratamiento del paciente con angina crónica estable o insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Juan Cosin Sales. Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova. Calle San Clemente 12. 46015 Valencia. España. Correo electrónico: jcosinsales@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1777-1784.
2. Bruguera-Cortada J y García-García C. Eficacia antianginosa de la ivabradina. Mecanismos de acción diferenciales con otros fármacos antianginosos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:46D-52D
3. Verrier RL, Bonatti R, Silva AF, Batatinha JA, Nearing BD, Liu G, Rajamani S, Zeng D, Belardinelli L. If inhibition in the atrioventricular node by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11:2288-96.
4. Tomcsányi J, Toldy-Schedel E, Somló M. Ivabradine and AV conduction. *Int J Cardiol.* 2015; 181:53-4
5. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
6. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014;100: 1506-10.
7. 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.
8. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, Ivabradine Investigators Group. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multi-centered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
9. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
10. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Anti-anginal 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.
11. 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.
12. 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.
13. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:120-132.
14. 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.
15. DeVore A, MI X, Mentz R, et al. Discharge heart rate and β -blocker dose in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF registry. *Am Heart J* 2016;173:172-8.
16. 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;19:1495-1503