

Eficacia de la ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

María GARCÍA ZAMORA, Jorge GARCÍA EZQUIAGA, Clara AGUIRRE HERNÁNDEZ, Angel DÍEZ RODRÍGUEZ

La enfermedad cardiovascular sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos y de un mejor control de los factores de riesgo.

La ivabradina es un inhibidor altamente selectivo de la corriente If encargada de la despolarización durante la diástole, que actúa directamente en el nodo sinoauricular, induciendo una rápida y sostenida reducción de la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis durante el reposo y durante el ejercicio, sin efecto significativo en la conducción aurículo-ventricular, contracción-relajación del ventrículo izquierdo ni sobre el tejido vascular. Estos canales con corriente If también se expresan en el nodo aurículo-ventricular y en general en todo el tejido de conducción (1).

Hasta el desarrollo de la ivabradina, no había fármacos que pudieran reducir el ritmo cardíaco sin otros efectos adversos. Los beta-bloqueantes y los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos reducen la frecuencia cardiaca, pero tienen una amplia variedad de efectos adicionales. El desarrollo de un fármaco capaz de reducir de manera exclusiva la frecuencia cardiaca sin otros efectos ha supuesto una innovación en el estudio de la función del corazón, en el papel de la modulación de la frecuencia cardiaca, y también en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Dos importantes ensayos clínicos de morbi-mortalidad, BEAUTIFUL y SHIFT, han demostrado que la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina mejora considerablemente el pronóstico en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda, angina sintomática e insuficiencia cardiaca crónica.

La ivabradina está comercializada con los nombres de Procoralan® y Corlentor® en forma de comprimidos de 5 y 7,5 mg. Se aprobó en el año 2005 para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal, que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante y cuya frecuencia cardiaca es >60 lpm.

Las principales contraindicaciones son: hipersensibilidad, frecuencia cardiaca inferior a 60 lpm, shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio, hipotensión grave (< 90/50 mmHg), insuficiencia hepática grave, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardiaca III-IV, marcapasos, angina inestable, bloqueo A-V de 3er grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, embarazo y lactancia.

En diciembre de 2011 el CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency) y en Febrero de 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS), recomendaron la aprobación de una nueva indicación para ivabradina (3): Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes con clase funcional NYHA II a IV con disfunción sistólica, ritmo sinusal con frecuencia cardiaca mayor de

Servicio de Farmacología
Clínica, Hospital
Universitario de la
Princesa, Instituto Teófilo
Hernando, Instituto de
Investigación Sanitaria
Princesa (IP), Madrid

Coordinado por:
Manuela García López
Instituto Teófilo Hernando
(ITH), Universidad
Autónoma de Madrid
(UAM).

75 lpm, en combinación con la terapia estándar, incluyendo beta-bloqueantes o cuando la terapia con beta-bloqueantes esté contraindicada o no sea tolerada.

Asimismo, se han planteado nuevas contraindicaciones, como insuficiencia cardiaca inestable o aguda, y frecuencia cardiaca dependiente de marcapasos (impuesta exclusivamente por el marcapasos).

Estudio BEAUTIFUL

El estudio BEAUTIFUL evalúa la ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular sistólica izquierda (4).

Se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Se incluyeron 10.917 pacientes con enfermedad arterial coronaria y fracción de eyección del

ventrículo izquierdo menor al 40%, que siguieron recibiendo su tratamiento cardiovascular convencional a lo largo del estudio. La dosis inicial de ivabradina fue de 5 mg, dos veces al día y a las 2 semanas se aumentaba a 7,5 mg en los pacientes que tenían una frecuencia cardiaca en reposo >60 lpm. El seguimiento medio fue de 19 meses.

Se observó una reducción significativa de la frecuencia cardiaca, pero no del criterio principal de valoración que fue la combinación de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio, e ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver tabla 1).

Se observó que los pacientes con una frecuencia cardiaca igual o superior a 70 lpm tienen un riesgo mayor de padecer cualquier evento

Tabla 1. Principales resultados del estudio BEAUTIFUL en la población total (n=10917). Adaptada de Fox et al, 2008 (4).

	Ivabradina (n=5479)	Placebo (n=5438)	HR (95% CI)	p
Variable principal (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IM o aparición o empeoramiento de IC)	844 (15.4%)	832 (15.3%)	1.00 (0.91-1.10)	0.94
Mortalidad				
- Todas las causas de mortalidad	572 (10.4%)	547 (10.1%)	1.04 (0.92-1.16)	0.55
- Muerte cardiovascular	469 (8.6%)	435 (8.0%)	1.07 (0.94-1.22)	0.32
- Muerte por fallo cardiaco	136 (2.5%)	151 (2.8%)	0.89 (0.71-1.12)	0.33
Insuficiencia cardiaca				
- Ingreso hospitalario por IC	426 (7.8%)	427 (7.9%)	0.99 (0.86-1.13)	0.85
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de IC	757 (13.8%)	723 (13.3%)	1.04 (0.94-1.15)	0.48
Enfermedad coronaria				
- Ingreso hospitalario por IM	199 (3.6%)	226 (4.2%)	0.87 (0.72-1.06)	0.16
- Ingreso hospitalario por IM o angina inestable	303 (5.5%)	317 (5.8%)	0.95 (0.81-1.11)	0.50
- Revascularización coronaria	155 (2.8%)	186 (3.4%)	0.83 (0.67-1.02)	0.078

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

cardiovascular, siendo este incremento de 34% para muerte cardiovascular, 46% para infarto de miocardio, 56% para insuficiencia cardiaca y 38% para revascularización coronaria (5). Por este motivo, se realizó un análisis secundario en este subgrupo de pacientes y se observó una reducción significativa de alrededor de un 30% de las variables relacionadas con la enfermedad

coronaria, como ingreso por infarto agudo de miocardio (mortal y no mortal) o necesidad de revascularización coronaria (ver tabla 2), a pesar de que estos pacientes ya estaban recibiendo una terapia clásica considerada óptima según las indicaciones de las guías terapéuticas (4).

La falta de diferencias significativas con el

tratamiento con ivabradina en la población global podría estar relacionada con una insuficiente reducción de la frecuencia cardiaca o con frecuencias cardiacas basales demasiado bajas al inicio del estudio.

En el estudio BEAUTIFUL no hubo diferencias en la incidencia de efectos adversos (4). Por lo tanto, podemos concluir que la ivabradina se puede administrar de forma segura a los pacientes con enfermedad arterial coronaria y

disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y de forma concomitante con los beta-bloqueantes. Además, la asociación de ivabradina con beta-bloqueantes no sólo era segura, sino que mejoraba los resultados en enfermedad arterial coronaria en pacientes con frecuencias cardiacas mayores de 70 lpm.

En 86 centros que participaban en el estudio BEAUTIFUL, se realizó un subestudio para evaluar los efectos de la reducción de la frecuencia

Tabla 2. Resultados del estudio BEAUTIFUL en el grupo de pacientes con frecuencia cardiaca igual o superior a 70 lpm. Adaptada de Fox et al, 2008 (4).

	Ivabradina (n=2699)	Placebo (n=2693)	HR (95% CI)	p
Variable principal (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por IM o aparición o empeoramiento de IC)	463 (17.2%)	498 (18.5%)	0.91 (0.81-1.04)	0.17
Mortalidad				
- Todas las causas de mortalidad	331 (12.3%)	324 (12.0%)	1.02 (0.87-1.19)	0.82
- Muerte cardiovascular	269 (10.0%)	263 (9.8%)	1.02 (0.86-1.21)	0.82
- Muerte por fallo cardiaco	82 (3.0%)	97 (3.6%)	0.84 (0.62-1.12)	0.24
Insuficiencia cardiaca				
- Ingreso hospitalario por IC	268 (9.9%)	271 (10.1%)	0.97 (0.82-1.15)	0.76
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por nueva aparición o empeoramiento de IC	436 (16.2%)	442 (16.4%)	0.97 (0.85-1.11)	0.71
Enfermedad coronaria				
- Ingreso hospitalario por IM	85 (3.1%)	131 (4.9%)	0.64 (0.49-0.84)	0.001
- Ingreso hospitalario por IM o angina inestable	143 (5.3%)	182 (6.8%)	0.78 (0.62-0.97)	0.023
- Revascularización coronaria	76 (2.8%)	108 (4.0%)	0.70 (0.52-0.93)	0.016

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

cardiaca sobre el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (LVESVI) (6). El tratamiento con ivabradina produjo una disminución de la variable principal (1.48 ± 13.00 mL/m²) frente a un aumento con placebo (1.85 ± 10.54 mL/m²) (p=0.018). También se observó un aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) con ivabradina ($2.00 \pm 7.02\%$) frente a no cambios con placebo ($0.01 \pm 6.20\%$) (p=0.009). Sin embargo, no hubo cambios significativos en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDVI) ni en otros parámetros ecocardiográficos ni en las concentraciones séricas de NT-proBNP.

La reducción de LVESVI se relacionó con el grado de reducción de la frecuencia cardiaca

conseguido con la ivabradina. Los resultados de la ivabradina en LVESVI fueron mejores en pacientes con FC >70 lpm y con alta LVESVI al comienzo del estudio. Estos resultados reflejan un efecto beneficioso sobre el remodelado del ventrículo izquierdo, que fue detectado a los 3 meses del tratamiento y persistió hasta los 12 meses.

Estudio SHIFT

El estudio SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) es un ensayo clínico paralelo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evalúa la eficacia de la ivabradina en pacientes con

insuficiencia cardiaca crónica (7). Se incluyeron 7411 pacientes, mayores de 18 años, en ritmo sinusal, con una frecuencia cardiaca en reposo igual o mayor a 70 lpm y con síntomas estables de insuficiencia cardiaca crónica de 4 o más semanas de duración y una fracción de eyección igual o menor al 35%. Las dosis utilizadas fueron de entre 5 y 7,5 mg dos veces al día.

Completaron el estudio 6.505 pacientes (3.241 con ivabradina, 3.264 con placebo) con un seguimiento medio de 22,9 meses. La ivabradina produjo una reducción neta de la frecuencia cardiaca de 10,9 lpm (IC 95%: 10.4-11,4) a los 28 días, 9,1 lpm (IC 95% 8,5-9,7) al año y 8,1 lpm (IC 95% 7,5-8,7) al final del estudio (7).

El objetivo principal consistió en analizar el efecto sobre el parámetro compuesto de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y se observó una reducción del 18% en el grupo de tratamiento (ver tabla 3). Basándonos en la reducción de riesgo absoluto, 26 pacientes necesitarían recibir tratamiento durante 1 año para prevenir una muerte por causas cardiovasculares o un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca.

Se redujo un 26% la mortalidad por insuficiencia

cardiaca pero no las muertes por otras causas cardiovasculares (ver tabla 3). Se demostró también una pequeña pero significativa mejora de la clase funcional NYHA.

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos el 50% de la dosis diaria recomendada de un beta-bloqueante, la frecuencia cardiaca se redujo de forma similar a la población general, pero la variable principal y la mortalidad no disminuyeron significativamente (7). No obstante, la ivabradina sí redujo los ingresos hospitalarios por empeoramiento de insuficiencia cardiaca en un 19% (HR 0,81, IC 95% 0.67-0,97, $p = 0,021$).

Se observó también una reducción de la muerte cardiovascular o del ingreso hospitalario por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en una serie de subgrupos de la muestra diseñados en función de la edad (mayor o menor de 60 años), el sexo, el consumo o no de beta-bloqueantes previo a la aleatorización, la causa de fallo cardíaco (isquémica o no isquémica), la clase NYHA (II o mayor), la presencia de diabetes o no, la hipertensión o no y el pulso basal (mayor o menor de 77 lpm), con una evidencia de efecto significativo del tratamiento solo en el subgrupo de pacientes que presentaban un pulso basal mayor de 77 lpm (7).

Tabla 3. Principales resultados del estudio SHIFT. Adaptada de Swedberg et al, 2010 (7).

	Ivabradina (n=3241)	Placebo (n=3264)	HR (95% IC)	p
Variable principal (Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC)	793 (24%)	937 (29%)	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
Mortalidad				
- Todas las causas de mortalidad	503 (16%)	552 (17%)	0.90 (0.80-1.02)	0.092
- Muerte cardiovascular	449 (14%)	491 (15%)	0.91 (0.80-1.03)	0.128
- Muerte por IC	113 (3%)	151 (5%)	0.74 (0.58-0.94)	0.014
Otras variables				
- Todas las causas de ingreso hospitalario	1231 (38%)	1356 (42%)	0.89 (0.82-0.96)	0.003
- Ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC	514 (16%)	672 (21%)	0.74 (0.66-0.83)	<0.0001
- Cualquier ingreso hospitalario de etiología cardiovascular	977 (30%)	1122 (34%)	0.85 (0.78-0.92)	0.0002
- Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por empeoramiento de IC o por IM no mortal	825 (25%)	979 (30%)	0.82 (0.74-0.89)	<0.0001

IM = infarto de miocardio, IC = insuficiencia cardiaca

La incidencia de acontecimientos adversos graves fue más baja en la grupo de la ivabradina que en el grupo placebo ($p = 0,025$), con la única excepción de la bradicardia sintomática y asintomática que fue más frecuente en el grupo de ivabradina (ambos $p < 0,0001$).

A partir del estudio SHIFT se llevaron a cabo otros estudios con el objetivo de completar la información obtenida a partir del ensayo principal (8). El subestudio ecocardiográfico se incluyeron 411 pacientes para evaluar los efectos de la ivabradina en la remodelación del ventrículo izquierdo en insuficiencia cardiaca (9). A los 8 meses se comprobó una disminución en la magnitud de la variable principal LVESVI, además de mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del índice de volumen ventricular al final de la diástole.

Se observó que los pacientes con mayores disminuciones de LVESVI, tienen menor muerte cardiovascular y menor número de hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

En el subestudio Pro (Patients Reported Outcome) (10) se evalúa si la disminución de la frecuencia cardiaca supone un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) que se midió con el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a los 4, 12 y 24 meses. La magnitud de la disminución de la frecuencia cardiaca se relaciona directamente con la mejora de la calidad de vida.

Conclusiones

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio y que conlleva importante morbimortalidad, disminución de la calidad de vida, ingresos hospitalarios y, con ello, elevado coste sanitario. El descubrimiento de un nuevo fármaco selectivo en cuanto a la disminución de la frecuencia cardiaca y sin

otros efectos colaterales, puede suponer un gran avance en el tratamiento de esta patología. Esta especificidad de la ivabradina para disminuir la frecuencia cardiaca supuso su inicial indicación en enfermedad coronaria (estudio BEAUTIFUL) y abrió las puertas para la investigación de su efectividad en insuficiencia cardiaca (estudios BEAUTIFUL y SHIFT).

Los resultados del estudio SHIFT en pacientes con insuficiencia cardiaca con ritmo sinusal basal mayor de 70-75 lpm demostraron que la ivabradina previene la progresión de la insuficiencia cardiaca y mejora la supervivencia. Esta mejora es directamente proporcional a la reducción de la frecuencia cardiaca y se asocia a una mejoría de la calidad de vida.

Estos datos sirvieron para que, en diciembre de 2011, la Agencia Europea del Medicamento ampliase las indicaciones del fármaco a aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en clase funcional NYHA II a IV con disfunción sistólica, ritmo sinusal con frecuencia cardiaca mayor de 75 lpm, en combinación con la terapia estándar, incluyendo beta-bloqueantes o cuando la terapia con beta-bloqueantes esté contraindicada o no sea tolerada.

A pesar de todo ello, es importante tener en cuenta que la ivabradina es un fármaco que lleva poco tiempo en el mercado, y menos tiempo aún siendo utilizado para insuficiencia cardiaca, por lo que requerirá estudios de efectividad y eficiencia a más largo plazo, así como control de aparición de nuevos efectos adversos. Entre ellos, sería importante evaluar la aparición de fibrilación auricular, ya que en un grupo de pacientes del SHIFT se vio un ligero incremento de esta arritmia en pacientes tratados con ivabradina. También sería recomendable evaluar si la disminución de la frecuencia cardiaca producida por el fármaco pudiera tener, a largo plazo, cierto efecto de hipoperfusión en otros órganos como el riñón.

BIBLIOGRAFÍA

- Rognoni A, Bertolazzi M, Macciò S, Rognoni G. Ivabradine: cardiovascular effects. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009; 41: 61-6.
- http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
- http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/diciembre/docs/informe_mensual_diciembre-2011.pdf
- 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.
- 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.
- Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC, et al; BEAUTIFUL Echo-BNP Investigators. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. *Int J Cardiol* 2011; 146: 408-14.
- 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. Erratum in: *Lancet* 2010; 376: 1988.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 75-81.
- Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al; SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507-15.
- Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2395-404.