

Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 1 / Marzo 2013

Nuevos medicamentos: Ivabradina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida

Dres Camila Ramos, Gustavo Tamosiunas

Ivabradina es un medicamento nuevo aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en octubre de 2005 que se encuentra disponible en nuestro país desde el año 2012. Fue aprobado en primera instancia para el tratamiento de la angina y luego en el 2011 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida. Sus indicaciones son: tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y tratamiento sintomático de la angina estable crónica en adultos con enfermedad coronaria y ritmo sinusal que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados con una dosis óptima y cuya frecuencia cardíaca sea >60 cpm, y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA) con disfunción sistólica (FEVI <35%), en pacientes en ritmo sinusal y con frecuencia cardíaca ≥ 75 cpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo beta-bloqueantes o cuando estos están contraindicados o no se toleran. No se encuentra aprobado por la agencia norteamericana de medicamentos, Food and Drugs Administration (FDA). Nos centraremos brevemente en el análisis del papel de la ivabradina en la insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida, dejando de lado su rol en la cardiopatía isquémica.

INDICACIONES

En la cardiopatía isquémica:

Tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y sintomático de la angina estable crónica en adultos con enfermedad coronaria y ritmo sinusal que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados con una dosis óptima y con frecuencia cardíaca >60 cpm.

En la insuficiencia cardíaca:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica clase II-IV de la NYHA con FEVI <35%, en pacientes en ritmo sinusal y con frecuencia cardíaca ≥ 75 cpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo beta-bloqueantes o cuando estos están contraindicados o no se toleran

Ivabradina es un fármaco cronotrópico negativo. Disminuye la frecuencia cardíaca al actuar sobre el nódulo sinoauricular, sin papel sobre el resto del sistema de conducción. Sólo es eficaz para descender la frecuencia cardíaca en pacientes con ritmo sinusal. Produce una inhibición selectiva de la corriente I_f que participa en las fases iniciales de la despolarización diastólica espontánea del nodo. Esto reduce la pendiente de despolarización dándole su efecto cronotrópico negativo. Al aumentarse el tiempo de diástole ivabradina permitiría teóricamente una mejor nutrición miocárdica. Carece de efectos sobre el inotropismo, dromotropismo o lusitropismo. Ivabradina se administra por vía oral, existiendo comprimidos de 5 y 7,5 mg. Se absorbe de forma rápida y casi completa, alcanzando la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta es de 40%, debido al efecto de primer paso. La ingesta de alimentos retrasa la absorción. Se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas. Es metabolizada únicamente por el CYP3A4. No se conocen grandes efectos inductores o inhibidores sobre esta enzima, lo que deberá seguir evaluándose con su uso al ser un medicamento de reciente aprobación. Los inhibidores (antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa de VIH y nefazodona) e inductores de CYP3A4 pueden influir en su farmacocinética en un grado clínicamente significativo, lo que constituye una fuente de interacciones medicamentosas, con medicamentos algunos de ellos de uso frecuente. Los metabolitos se excretan en grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

El aumento de la frecuencia cardíaca (FC) es un marcador de riesgo en la población general, así como en aquellos con enfermedad arterial coronaria. Aumenta el gasto cardíaco, el consumo miocárdico de oxígeno, el inotropismo en forma directa así como también promueve el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. En la IC se asocia con su progresión por activación de sistemas neurohumorales y aumento del riesgo de aterotrombosis vascular. Si bien se sabe que la FC es un parámetro altamente variable, que depende de influencias vagales y simpáticas sobre el nódulo sinusal, la taquicardia constituye un mediador de enfermedad cardiovascular, por lo que su descenso podría al menos teóricamente, resultar clínicamente efectivo. Sin embargo, ¿es el descenso de la FC lo que altera la progresión y baja la mortalidad en la IC? Los betabloqueantes han demostrado disminuir la mortalidad entre un 10 y un 20% en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección disminuida, no estando totalmente dilucidado a qué mecanismos puede atribuirse dicho descenso, ya que si bien todos producen bloqueo beta adrenérgico no se ha demostrado eficacia en reducir la mortalidad con todos los compuestos de esta clase, reservándose el beneficio para bisoprolol, carvedilol, metoprolol, bucindolol y nebivolol. Estos medicamentos disminuyen la FC al igual que la ivabradina, pero también tienen otras funciones cardioprotectoras ya que disminuyen los requerimientos miocárdicos de oxígeno por reducir el inotropismo, producen cambios en la expresión génica

miocárdica, poseen acciones metabólicas que disminuyen el consumo miocárdico de oxígeno por el miocito, inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, disminuyen las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, etc. Por lo tanto, no deberíamos en un principio considerar a la ivabradina como una alternativa a los betabloqueantes, ya que desconocemos el rol exacto del descenso aislado de la FC como parámetro único para mejorar los síntomas y la mortalidad de la IC con FEVI disminuida.

¿Qué significa que ivabradina esté indicada cuando los betabloqueantes no sean tolerados? Sabemos que los betabloqueantes tienen múltiples contraindicaciones absolutas como la presencia de bradicardia, hipotensión, asma o hiperreactividad bronquial, insuficiencia cardíaca descompensada o bloqueo auriculoventricular de 2° o 3° grado. También existen ciertas precauciones para su uso como la presencia de arteriopatía obstructiva crónica de miembros inferiores, de diabetes mellitus o de enfermedad de Raynaud. A su vez, el desarrollo de ciertas reacciones adversas con el uso de betabloqueantes, como la impotencia sexual, constituyen limitantes a su uso. A pesar de esto, y por lo dicho anteriormente, el primer paso en un paciente con insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida es incorporar un betabloqueante cuando sea posible y titular su dosis hasta alcanzar las dosis recomendadas. Sin embargo, a pesar de la vasta evidencia en su beneficio, un gran número de pacientes con IC y FEVI disminuida (aproximadamente 35-40%) no está actualmente recibiendo betabloqueantes o si lo hacen no es a las dosis recomendadas. ¿Se debe esto a la aparición de contraindicaciones relativas o efectos no deseados? ¿Existe aún temor con el uso de betabloqueantes en pacientes con IC y FEVI disminuida?

El surgimiento de ivabradina, con su novedoso mecanismo de acción, ha abierto la puerta para determinar su papel en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida. Con este fin se realizaron dos ensayos clínicos controlados randomizados, el estudio BEAUTIFUL (MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) y el estudio SHIFT (The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial), ambos publicados por la revista Lancet en el 2008 y 2010 respectivamente. Si bien ivabradina se aprobó con evidencia clase A para el tratamiento de la IC con FEVI disminuida, existe aún poca evidencia para esta indicación por su escaso uso, lo que no nos permite contar con revisiones más extensas sobre su eficacia.

El estudio BEAUTIFUL es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego. En el mismo se incluyeron 10.917 pacientes de 33 países, mayores de 55 años con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (FEVI<40%), añadido a un tratamiento de base de la IC incluyendo beta-bloqueantes. El seguimiento medio fue de 19 meses. Se realizó tratamiento con ivabradina 5 mg dos veces al día con el objetivo de aumentar la dosis a 7,5 mg dos veces al día si la FC a las dos semanas permanecía por encima de 60 lpm. La variable primaria medida fue una variable

compuesta de mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardíaca nueva o agravamiento de una IC existente. Ivabradina redujo la FC en 6 lpm a los 12 meses comparado con placebo. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la variable primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (hazard ratio 1,00, IC 95% 0.91-1.10, $p=0,945$), no evidenciándose por tanto beneficio en la adición de ivabradina al tratamiento estándar de la IC con FEVI disminuida.

El estudio SHIFT es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Incluyó 6.588 pacientes con IC clase funcional II-IV de la NYHA, ritmo sinusal, $FC \geq 70$ cpm, y $FEVI \leq 35\%$, que hubieran tenido una hospitalización por IC en los últimos 12 meses. El seguimiento medio fue de 23 meses. Los pacientes fueron randomizados a ivabradina (máximo de 7,5 mg dos veces por día) o placebo, añadido al tratamiento de base de su IC. El 89% de los pacientes en el grupo de ivabradina y el 90% en el grupo placebo estaban recibiendo betabloqueantes, principalmente carvedilol, bisoprolol y metoprolol. Solamente 26% de todos los pacientes estaban con dosis completas de betabloqueante, sin diferencias entre ambos grupos. Las razones por las que los pacientes no recibían dosis completas de betabloqueantes fueron: hipotensión, fatiga, disnea, mareos, bradicardia, entre otras. Las causas por las que los pacientes no recibían ningún betabloqueante fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotensión, asma, IC descompensada, mareo o bradicardia, fatiga, enfermedad de Raynaud, entre otras.

En cuanto a los resultados de este estudio, la edad promedio fue de 60.4 años, siendo el 76% de los participantes hombres. La FC promedio fue de 79.9 lpm y la FEVI promedio de 29%. La ivabradina redujo la FC con respecto al placebo en 10,9 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,1 lpm a los 23 meses. La variable primaria compuesta de muerte cardiovascular u hospitalización por IC mostró una reducción del riesgo con ivabradina de 24% con respecto al 29% del grupo placebo (hazard ratio 0.82, IC 95% 0.75-0.90, $p < 0.0001$). Sin embargo, esta reducción se produjo a expensas de una disminución notoria del riesgo de hospitalización por IC, que pasó del 21% en el grupo placebo al 16% en el grupo de ivabradina (HR 0.74, IC 95% 0.66–0.83, $p < 0.0001$), sin mostrar reducción significativa de la muerte de origen cardiovascular ($p = 0,128$).

Según la reducción del riesgo absoluto, el número necesario para tratar (NNT, para una media de 23 meses de posponer el evento) fue de 26. En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm ($n = 4150$), se observó una mayor reducción en la variable primaria combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% 0,68 ; 0,85, $p < 0,0001$) y en las otras variables secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - $p = 0,0109$) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] - $p = 0,0166$). En el subgrupo de pacientes

que recibían al menos 50% de la dosis objetivo de beta-bloqueante la variable primaria no fue alcanzada HR 0.90 (IC 95% 0.77-1.04, $p=0.155$), y los componentes de mortalidad no fueron reducidos significativamente, pero sí se redujeron las admisiones hospitalarias por IC (HR 0.81, IC 95% 0.67-0.97, $p=0.021$).

En cuanto a la seguridad de ivabradina, las reacciones adversas más frecuentes, fosfenos y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. En el estudio SHIFT 5% de los pacientes con ivabradina tuvieron bradicardia sintomática, comparado con 1% del grupo placebo ($p < 0.0001$), con mayor tasa de retirada por esta causa, así como por bradicardia asintomática en el grupo con ivabradina. Se ha visto que los canales If del nodo sinusal tienen cierta semejanza con los canales Ih de la retina, que Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (ej. cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente Ih por la ivabradina origina fenómenos luminosos. Post-comercialización, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir vehículos debido a síntomas visuales. En el estudio SHIFT se registraron fosfenos asociados a ivabradina en 3% de los pacientes contra 1% con placebo ($p < 0.0001$). Todavía quedan por conocerse sus acciones a largo plazo sobre la retina, así como otros efectos adversos menos frecuentes todavía no dilucidados.

Ivabradina está contraindicada cuando existe hipersensibilidad a sus componentes, shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio, hipotensión grave (PA $< 90/50$ mmHg), insuficiencia hepática grave, enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca aguda o inestable, frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos, angina inestable, bloqueo AV de 3er grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4, embarazo y lactancia. A su vez no se recomienda en bloqueo AV de 2do grado, ni en pacientes con frecuencia cardíaca menor a 60 cpm.

Si bien la terapéutica existente de la IC con FEVI disminuida ha logrado reducir la mortalidad en un grado notable, la misma sigue siendo elevada, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas. Al mismo tiempo, la eficacia probada de los tratamientos existentes hace que sea necesario un número muy elevado de pacientes con un seguimiento muy prolongado para poder evidenciar beneficios adicionales estadísticamente significativos con los nuevos medicamentos. Esto hace que la investigación en el área se vuelva compleja, tanto en su metodología como en su costosa financiación. Entre el estudio BEAUTIFUL y el SHIFT se incluyeron aproximadamente 17.500 pacientes con una media de seguimiento de 21 meses. Ambos estudios fueron financiados por la industria farmacéutica.

Hasta el momento, ivabradina podría llegar a aumentar la supervivencia, la cual es una variable dura, aunque hace falta mayor evidencia que nos permita afirmar

esta conclusión. Ha demostrado disminuir la FC, pero todavía no está totalmente dilucidado el rol de este descenso en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI disminuida. Sabemos que la FC es un parámetro altamente variable, que depende de múltiples factores, y que si bien su descenso tiene múltiples beneficios teóricos en estos pacientes, no se frena la activación neurohumoral que estimula a todo el corazón y no sólo al nódulo SA.

Por tanto, ivabradina no constituye hasta el momento una alternativa a los betabloqueantes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida y como todo medicamento nuevo requiere que sea utilizado en las condiciones estrictas en que fue aprobado, así como una continua monitorización de su efectividad y su seguridad. Si se puede aumentar la dosis de betabloqueante hasta reducir la FC por debajo de 70 lpm, la terapia sólo con betabloqueante sería apropiada. Si este objetivo no se puede lograr o no se puede aumentar la dosis de betabloqueante, la adición de ivabradina podría ser considerada. Es importante en primera instancia optimizar el tratamiento de base de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fármacos que hayan demostrado disminuir la mortalidad y considerar ivabradina en pacientes seleccionados en quienes no se logre un adecuado control de la FC, especialmente en aquellos con frecuencias basales más elevadas.

Bibliografía:

1. EMA/1974292/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000598/WC500124541.pdf
2. Ficha técnica Procoralan. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf
3. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set. 9ª edición. Elsevier.
4. ESC guía IC aguda y crónica 2012. Disponible en:
<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Acute%20and%20Chronic-HF-FT.pdf>
5. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

6. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, on behalf of the 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. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
7. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT Study. *Journal of the American College of Cardiology* © 2012 by the American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc. Vol. 59, No. 22, 2012 ISSN 0735-1097.
8. Bruguera Cortada J, Varela A. Role of Heart Rate in Cardiovascular Diseases How the Results of the BEAUTIFUL Study Change Clinical Practice.
9. Tardif JC; O'Meara E; Komajda M; Böhm M; Borer JS, Ford I, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. 2011 October; 32(20): 2507–2515
10. Bases fisiopatológicas del bloqueo beta adrenérgico en la insuficiencia cardíaca. Dr. Juan Tamargo. Departamento de farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.