

## ACTUALIZACION FARMACOLOGICA

# Ivabradina

## ¿Existe un efecto favorable en pacientes con insuficiencia cardíaca reduciendo la frecuencia cardíaca mediante un mecanismo diferente al bloqueo de los receptores beta?

Laura Arias\*

### Introducción

Lejos de aquel momento histórico en el cual la insuficiencia cardíaca (IC) pasara por los tres modelos fisiopatológicos descritos<sup>1</sup>, un primer modelo, denominado cardiorenal, desarrollado durante las décadas de 1940, 1950 y 1960, que entendía la IC como una enfermedad aguda en la que el corazón era incapaz de expulsar o recibir una cantidad adecuada de sangre, con edemas como la principal manifestación clínica. El uso de digital fue clave en este momento ya que se buscaba un efecto inotrópico positivo. Posteriormente, fueron introducidos los diuréticos. Un segundo modelo, desarrollado entre 1960 y 1980, concebía a la IC como la resultante de un trastorno en la interacción del corazón con la circulación periférica, por lo que este modelo se denominó cardiocirculatorio, el uso de agentes vasodilatadores era la regla. Debido a las limitaciones de los modelos cardiorenal y cardiocirculatorio y, en base a observaciones experimentales y clínicas llevadas a cabo en 1980 y 1990, se formuló el tercer modelo, el que entiende a la IC no solamente como un trastorno hemodinámico, sino también neurohormonal. En la actualidad, con este último concepto instalado, es ampliamente conocida la relación directa que existe entre el control de la frecuencia cardíaca (FC) y el aumento de la sobrevida en pacientes con IC<sup>2,3</sup>. En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), así como también en la población sana, la FC en reposo está relacionada con el aumento de la mortalidad de causa cardíaca y de todas las causas<sup>4,5</sup>, este

aumento se mantiene en forma continua, y se manifiesta de manera particularmente significativa en pacientes coronarios con FC superior a 70 lpm en reposo<sup>6</sup>, de hecho, la mortalidad en pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio con FC < 70 lpm, es casi un 50% menor a la registrada en pacientes con FC > 90 lpm<sup>7</sup>.

### Beta bloqueantes en la insuficiencia cardíaca

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), incluso la disfunción leve (fracción de eyección = 45-50%), está asociada a un riesgo incrementado de mortalidad<sup>8</sup>. Los beta bloqueantes han demostrado mejorar el pronóstico en términos de mortalidad, tanto luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) como en pacientes con IC. Estas drogas están recomendadas para el uso a largo plazo en pacientes que sobreviven a un IAM, y en pacientes con angina crónica estable, deterioro de la función sistólica del VI o IC crónica<sup>9</sup>.

Estudios experimentales han mostrado que la mejoría observada en la función sistólica del VI ligada al consumo de beta bloqueantes podría estar relacionada únicamente a la reducción de la FC desde el momento en que se evidenció que el marcapaseo auricular erradicaba este beneficio<sup>10</sup>. En pacientes con IC dependientes de un marcapasos definitivo y tratados con beta bloqueantes, la reversión de la bradicardia mediada por dichas drogas acarrea un efecto deletéreo en la función sistólica del VI<sup>11</sup>. La reducción en la FC genera un efecto beneficioso por medio de la reducción del consumo miocárdico de oxígeno y una mejora del flujo coronario.

Aunque la evidencia muestra claramente el beneficio indiscutido de la administración de beta bloqueantes en pacientes coronarios y pacientes con IC, la tasa de prescripción de estas drogas está muy por debajo de lo esperado. Estudios relativamente recientes muestran que luego de un IAM sólo el 60% de los pacientes recibe beta bloqueantes<sup>12</sup> y que la adherencia a largo plazo es pobre, casi la mitad de los pacientes abandona el tratamiento luego del año de seguimiento<sup>13</sup>. En los pacientes con IC ocurre algo semejante, sólo el 37% de los pacientes recibe beta bloqueantes, con dosis muy inferiores a las reco-

\* Médica cardióloga.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT).  
Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.  
Integrante del Servicio de Ecocardiografía y Ecografía Vascular  
Periférica de Cardiotest del Sanatorio Las Lomas. San Isidro.  
Provincia de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Laura Arias.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT).  
Marcelo T. de Alvear 2346/2400.  
CP: 1122AAL. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.  
Tel.: (54-11) 4963-9500  
E-mail: laurias@yahoo.com

Recibido: 15/08/2008  
Aceptado: 19/10/2008

mendadas por las guías<sup>14</sup>. De los pacientes que hubieran sido elegibles para el MERIT-HF<sup>15</sup> y aquellos que por definición no presentan contraindicación alguna para la toma de beta bloqueantes, sólo el 54% recibió dichas drogas, y de éstos, sólo el 6%, recibió la dosis recomendada en los ensayos clínicos randomizados.

Los pacientes con IC de mayor riesgo son los que menos probabilidades de recibir altas dosis de beta bloqueantes tienen. En un estudio publicado en 2005<sup>16</sup>, la tasa de prescripción luego del alta sanatorial fue del 43%, 36% y 28% para pacientes de bajo, medio y alto riesgo, respectivamente. El uso y la dosificación de los beta bloqueantes está limitado mayormente en pacientes añosos y en aquellos con comorbilidades que contraindiquen su utilización, como las enfermedades respiratorias, alteraciones en la conducción aurículo-ventricular, hipotensión, y por los posibles efectos adversos mediados por el efecto inotrópico negativo como mareos, fatiga, aumento de peso y disnea en pacientes con IC<sup>17</sup>. Un agente que lograra reducir la FC sin afectar la conducción ni deprimir la contractilidad miocárdica sería de gran utilidad en pacientes con contraindicación para recibir beta bloqueantes.

### Nuevas opciones en el control de la frecuencia cardíaca

Ivabradina actúa a nivel de la corriente  $I_f$ , inhibiéndola en forma selectiva, reduciendo así la FC tanto en reposo como durante el ejercicio físico, no mostrando efecto en la presión arterial ni en la contractilidad cardíaca<sup>18-20</sup>.

En el año 2003, se evaluó el uso de ivabradina endovenosa (EV) en pacientes coronarios y su efecto sobre la función sistólica del VI<sup>21</sup>. Los criterios de inclusión entre otros constaban en abandonar beta bloqueantes o los calcio-antagonistas al menos por un lapso equivalente a 5 vidas medias de la droga, mantener una FC  $\geq 60$  lpm y una presión arterial sistólica  $\geq 100$ . La administración de una dosis única de ivabradina en agudo mostró una reducción sustancial en la FC, sin mostrar efectos sobre la función sistólica medida por ecocardiografía, eso contrasta con los efectos observados tras la administración en agudo de beta bloqueantes, por ejemplo la administración de una única dosis de propranolol (0,15 mg/Kg) mostró no sólo la reducción de la FC, sino también la reducción de la fracción de eyección del VI; así como también del volumen sistólico en pacientes coronarios. El atenolol mostró también en pacientes hipertensos una reducción en los parámetros sistólicos de la función ventricular<sup>22</sup>.

Posteriormente, un estudio recientemente publicado<sup>23</sup> evaluó nuevamente el efecto de la administración de ivabradina en forma EV en 10 pacientes con IC avanzada, con una fracción de eyección media del  $21 \pm 7\%$ . Todos los pacientes estaban con tratamiento óptimo para IC. Más de la mitad de los pacientes estaban medicados concomitantemente con beta bloqueantes. Para ese entonces era unánimemente reconocido el efecto beneficioso de determinados beta bloqueantes en el tratamiento de la IC. La administración de una dosis EV de ivabradina en agudo mostró una marcada reducción de la FC sin un efecto negativo a nivel del gasto cardíaco, aún en los pacientes beta bloqueados, también aumentó el volumen minuto y el tra-

bajo cardíaco, sin aumentar los volúmenes de fin de diástole y sin ningún efecto desfavorable sobre ningún parámetro hemodinámico. El 27% de la reducción en la FC alcanzado en estos pacientes con una dosis EV de 0,15 - 0,175 mg/kg de ivabradina fue similar a la observada en el trabajo presentado por Manz y col.<sup>24</sup> en pacientes con un deterioro moderado de la función sistólica del VI en el cual se observó una reducción del 17% con dosis mayores de la misma droga; pero tanto en el trabajo de Manz como en el de Borer y col.<sup>25</sup>, los pacientes enrolados no estaban recibiendo beta bloqueantes. La actividad de los canales  $I_f$  está modulada por la concentración del AMPc intracelular<sup>26,27</sup>, a su vez en los miocitos auriculares la corriente  $I_f$  está modulada por la estimulación de los receptores beta<sup>28</sup> y esta estimulación mediaría, al menos en parte, la reducción de la FC generada por los beta bloqueantes. Por lo tanto, la demostración de un descenso significativo de la FC mediante la administración de ivabradina, concomitantemente con beta bloqueantes, es importante a la hora de tratar pacientes con IC. En el último Congreso Europeo de Cardiología se presentaron los resultados del estudio BEAUTIFUL (*morBidity-mortality EvAIUaTion of the IF inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction*)<sup>29</sup>, en el cual se incluyeron casi 11.000 pacientes con enfermedad coronaria confirmada por cateterismo, antecedente de IAM o antecedente de revascularización quirúrgica o percutánea y con deterioro de la función sistólica del VI. La fracción de eyección promedio fue del 32%, el 87% recibía beta bloqueantes.

El punto final primario de este estudio fue: muerte cardiovascular o admisión hospitalaria por IAM o IC nueva o empeoramiento de una ya preexistente. Luego se subdividieron en puntos finales relacionados con determinantes específicos como ser: mortalidad, IC o enfermedad coronaria.

Ivabradina redujo la incidencia de los puntos finales relacionados con la enfermedad arterial coronaria como ser la hospitalización por IAM fatal o no fatal (reducción de riesgo relativo 36%,  $p=0,001$ ). Estas observaciones son consistentes con los reportes que marcan que la FC es deletérea sólo cuando es  $\geq 75$  lpm<sup>30</sup>. Esto puede sugerir que el descenso de la FC en pacientes coronarios es efectivo sólo sobre los puntos finales relacionados justamente con la enfermedad coronaria en sí misma (angina inestable, IAM, revascularización) y en aquellos con FC basal elevada. La admisión hospitalaria con necesidad de revascularización se redujo un 30% ( $p=0,016$ ). Por lo tanto, este estudio mostró que los pacientes coronarios con disfunción ventricular izquierda y una frecuencia cardíaca superior o igual a 70 lpm, tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad cardiovascular y otros eventos cardiovasculares; y en estos pacientes, el tratamiento con ivabradina permite reducir el riesgo de eventos coronarios mayores, como el infarto de miocardio, fatal y no fatal, o la revascularización coronaria, en un tercio, aún cuando estos pacientes ya estaban recibiendo una terapia clásica calificada como óptima según las indicaciones de las guías terapéuticas.

Los investigadores del BEAUTIFUL esperaban que la droga estudiada tuviera también un beneficio sobre los puntos finales relacionados con la IC, basándose en lo observado con anterioridad en los pacientes con IC tratados con beta bloqueantes<sup>15,31</sup>. La explicación posible que encontraron para la ausen-

cia de algún efecto beneficioso fue que probablemente el grado de reducción de la FC, requerida como condición para la mejoría clínica, puede variar de acuerdo a la enfermedad subyacente. La FC deba quizá reducirse a valores más bajos cuando es una respuesta fisiológica a la enfermedad (ICC) que cuando es directamente la que está afectando a la enfermedad en cuestión (angina, IAM). En este estudio, los hallazgos sugieren que ivabradina no sólo es segura utilizada junto a los beta bloqueantes en pacientes coronarios con deterioro de la función sistólica, sino que además mejora los resultados en pacientes con FC superiores a 70 lpm.

## Disfunción endotelial y aterosclerosis

Recientemente, se ha publicado un estudio que tuvo como finalidad evaluar si la reducción de la FC con un agente selectivo a nivel de la corriente  $I_f$  podría influir positivamente en la función endotelial y en la aterogénesis en un modelo animal con deficiencia de apolipoproteína E.

La producción creciente e ilimitada de la especie reactiva del oxígeno es uno de los acontecimientos dominantes en la patogénesis de la disfunción endotelial y de la aterosclerosis<sup>32</sup>. La administración de ivabradina potencialmente inhibiría el estrés oxidativo, proporcionando una explicación para los efectos observados en la función vascular.

Los superóxidos derivados del complejo vascular del NADPH oxidasa han demostrado ser deletéreos para la función endotelial y promotores de la aterogénesis<sup>33</sup>. La reducción en la FC inducida por ivabradina fue asociada a una marcada inhibición de la actividad de la NADPH oxidasa y de la superóxido reductasa; sumado a esto, la peroxidación lipídica como marcador global de estrés oxidativo, se redujo significativamente. Aún no hay estudios en humanos que avalen esta afirmación.

## Ivabradina en la insuficiencia cardíaca

En el estudio SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the  $I_f$  inhibitor ivabradine trial*) se analiza el posible beneficio de ivabradina respecto a placebo en 6.000 pacientes con IC de cualquier etiología y fracción de eyección del VI reducida. Todos los pacientes reciben el tratamiento convencional recomendado en las guías de actuación terapéutica, incluidos los beta bloqueantes en las dosis toleradas y si no hay contraindicación. La inclusión de pacientes ya ha comenzado, y el seguimiento se prolongará durante 3 años.

En los períodos de descompensación de la IC, con frecuencia es necesario el empleo de fármacos vasodilatadores e inotrópicos administrados por vía intravenosa. La taquicardia asociada al empleo de muchos de estos fármacos, especialmente en el caso de la dopamina y la dobutamina, puede tener un efecto nocivo que podría limitarse con el empleo simultáneo de ivabradina. Los resultados del SHIFT aún están pendientes, no hay otros estudios semejantes publicados hasta el momento.

## Insuficiencia cardíaca diastólica

En la IC con función sistólica conservada, las alteraciones de la distensibilidad ventricular desempeñan un papel fisiopatol-

ógico importante que explica en parte las alteraciones hemodinámicas y los síntomas. Las alteraciones de la distensibilidad se agravan con la taquicardia, y la reducción de la FC con ivabradina sin efecto en las propiedades inotrópicas podría ser de utilidad en estos pacientes. Estudios experimentales en animales han demostrado una mejoría de la función diastólica ventricular con ivabradina en comparación con beta bloqueantes<sup>34</sup>. Estas observaciones podrían servir de base para el diseño de ensayos clínicos en pacientes con IC diastólica, situación clínica en la que las recomendaciones son empíricas, incluyendo el empleo de beta bloqueantes para reducir la FC.

Una situación similar podría encontrarse en pacientes con valvulopatías en las que se tolera mal la taquicardia, como la estenosis mitral o aórtica.

## Conclusión

La significativa reducción observada en los eventos cardiovasculares relacionados justamente con la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes crónicos tratados con ivabradina, ya ha quedado demostrada claramente con los resultados arrojados por el estudio BEAUTIFUL. Que esta droga pueda ser beneficiosa en pacientes con IC es altamente probable por el beneficio indiscutido que genera la reducción de la FC, pero que exista una mejoría significativa en la función ventricular es una información que está pendiente y que saldrá a la luz con los resultados de estudios aún en curso.

## Referencias bibliográficas

1. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993;71:3C-11C.
2. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;26:2259-68.
3. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) investigators. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001;88:382-7.
4. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RE Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-1494.
5. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
6. Fox K, Borer JS, et al., Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823-830.
7. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial). *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197-1205.
8. Daly CA, De Stavola B, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, et al. Predicting prognosis in stable angina. Results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-267.
9. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006;113:2363-2372.
10. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:653-9.
11. Thackray SDR, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated

- with  $\beta$ -blockers. *Am Heart J* 2006;152:713.e9-713.e13.
12. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, Muhlbaier LH, Califf RM. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203-212.
  13. Kramer JM, Hammill B, Anstrom KJ, Fetterolf D, Snyder R, Charde JP, Hoffman BS, et al. National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. *Am Heart J* 2006;152:454.e1-e8.
  14. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. The EuroHeart Failure Survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2. Treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-474.
  15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
  16. Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, Chong A, Stukel TA, Levy D, Laupacis A. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA* 2005;294:1240-1247.
  17. Butler J, Khadim G, Belue R, Chomsky D, Dittus RS, Griffin M, Wilson JR. Tolerability to beta-blocker therapy among heart failure patients in clinical practice. *J Card Fail* 2003;9:203-209.
  18. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1996;118:1051-1057.
  19. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995;115:579-586.
  20. DiFrancesco D. The contribution of the "pacemaker" current (If) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol* 1991;434:23-40.
  21. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003;100:3:149-55.
  22. Zusman RM, Christensen DM. Comparison of the cardiac and hemodynamic effects of lisinopril and atenolol in patients with hypertension: therapeutic implications. *J Cardiovascular Pharmacol* 1992;20:216-222.
  23. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ, Tavazzi L. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2008; 10:550-555.
  24. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel If inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology* 2003;100:149-55.
  25. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
  26. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-6.
  27. Moroni A, Barbuti A, Altomare C, et al. Kinetic and ionic properties of the human HCN2 pacemaker channel. *Pflugers Arch* 2000;439:618-26.
  28. Porciatti F, Pelzmann B, Cerbai E, et al. The pacemaker current If in single human atrial myocytes and the effect of beta-adrenoceptor and A1-adenosine receptor stimulation. *Br J Pharmacol* 1997;122:963-9.
  29. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;6:372(9641):807-16. Epub 2008 Aug 29.
  30. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
  31. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-58.
  32. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A-11A.
  33. Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, Nickenig G. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:809-814.
  34. Colin P, Ghaleb B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:236-40.
- 
- Palabras clave:** Ivabradina - Insuficiencia cardíaca - Beta bloqueantes - Frecuencia cardíaca