



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


IBABRADINA bihotz-gutxiegitasun kronikoan

Soilik erabilgarria beta-blokeatzaileak dituzten gaixoengan (itu-dositik <0%50ean) edo haiek toleratzen ez edo kontraindikatuak dituztenengan

Merkataritza-izena eta aurkezpenak:

PROCORALAN® (Servier), CORLENTOR® (Rovi)

5 mg, 56 konprimitu estali (70,40 €)

7,5 mg, 56 konprimitu estali (72,12 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek: Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuaeren errezeta

Ebaluazio-data: 2013ko maiatza

Merkaturatze-data: 2012ko otsaila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Ibabradina baimendu da bihotz-gutxiegitasun kronikoa tratatzeko (BGK), New York Heart Association-en (NYHA) II-IV motakoa, disfuntzio sistolikoarekin, sinu-erritmoa eta ≥ 75 eko bihotz-maiztasuna, tratamendu estandarrekin batera, besteak beste beta-blokeatzaileak (BB), edo horiek kontraindikatuak daudenean edo toleratzen ez direnean.

BGKn, plazeboarekiko soilik ebaluatu da ibabradina (SHIFT saiakuntza pibotala). Ibabradina eta tratamendu estandarra elkartuz, murriztu egin zen heriotza kardiobaskularraren edo BG larritu ondoko ospitaleratzearen aldagai konbinatua (% 24 vs. % 29 ibabradina eta plazeboarentzat, hurrenez hurren; HR=0,82; BG % 95: 0,75 eta 0,90 artean; $p < 0,0001$). Murrizketa hori gertatu zen, batik bat, ospitaleratzeak gutxitu zirelako. Gomendatutako BB dosiaren gutxienez erdia hartu zuten gaixoen azpitaldean, ibabradina ez zen izan plazebo baina hobea. Ibabradinak gutxitu egin du BGren hilkortasuna, baina ez hilkortasun globala. Bihotz-maiztasuna ≥ 75 zeukaten pazienteen azpitaldearen post-hoc ikerketa batean –eta honek erakutsi du argi, datuekin, ibabradinaren eraginkortasuna, indikaziorako baimena izan dezan–, ibabradinaren eragina nabarmen handiagoa izan zen plazeboarena baino, ikerketaren aldagai guztietan. Hala ere, bihotz-maiztasuna ≥ 75 eta BB itu-dosia zeukaten pazienteetan ez zen alde esanguratsurik egon aldagai bakar batean ere.

Ibabradinaren segurtasun-profila ezaguna da, eta baieztatu egin da BG duten gaixoengan. Batez ere: fibrilazio aurikularra (% 7,9 ibabradina eta % 6,8 plazebo), bradikardia asintomatikoa (% 4,8 eta % 1,2), bradikardia sintomatikoa (% 4,1 eta % 0,7), ikusmen-alterazioak, adibidez fosfenoak (% 2,8 eta % 0,5) eta ikusmen lausoa (% 0,5 eta % 0,3). Ibabradinak interakzio-ahalmen handia du beste farmako batzuekin.

Ibabradinak ez die ezer berririk ematen IECA tratamendu jasotzen dutenei, aldosteronaren antagonistak eta BB itu-dosiaren gutxienez % 50. Hobe da tratamendu estandarra optimizatzea eta, batik bat, BBen pronostiko ona ikusirik (hilkortasunaren murrizketa), farmako horien itu-dosia erabiltzea, ibabradina gehitu aurretik BGren tratamenduari. Dena dela, BB dosi horietara iritsi ezin diren gaixoei ibabradina jaso ahal dute, beste aukerarik ezean. Ibabradina har lezaketen gaixoak: II-IV motako BG dutenak, >75 eko bihotz-maiztasuna dutenak, sinu-erritmoa, ezkerreko bentrikularen eiekzioa < 35 , nahiz eta IECA tratamendua jaso, aldosteronaren antagonistak eta BB itu-dosia % 50 baino gutxiago hartzen dutenak, edo horiek toleratzen ez edo kontraindikatuak dituztenengan.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

ONA DA EGOERA KONKRETUETARRAKO

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

Ezin da balioetsi: informazio urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Gaztela eta Leoneko MBE-Bek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIO BERRIA^{1,2}

Bihotz-gutxiegitasun kronikoaren (BGK) tratamendua, NYHaren II-IV motakoa, disfuntzio sistolikoarekin, sinu-erritmoa eta ≥ 75 eko bihotz-maiztasuna, tratamendu estandarrekin batera, besteak beste beta-blokeatzaileak (BB), edo horiek kontraindikaturik daudenean edo toleratzen ez direnean.

Kontraindikaturik dago kasu hauetan: atsedeneko bihotz-maiztasuna 60tik beherakoa tratamendua baino lehen, shock kardiogenikoa, miokardioinfartu akutua, hipotentsio larria ($<90/50$ mmHg), gibelesko gutxiegitasun larria, sinu-nodoko eritasuna, blokeo sinoaurikularra, bihotz-gutxiegitasun akutua edo ezegonkorra, pauso-markagailuaren dependentzia (pauso-markagailuak soilik ezarritako bihotz-maiztasuna), angina ezegonkorra, 3. graduko A-V blokeoa, P4503A4 zitokromoaren inhibitzaile indartsuekiko konbinazioa: antifungiko azolikoak, antibiotiko makrolidoak, GIBaren proteasaren inhibitzaileak eta nefazodona. Haurdunaldia, edoskitzarra eta antisorgailu metodorik erabiltzen ez duten emakume ugalkorretan.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Ahotik, egunean bitan, gosaltzen eta aflatzen, eta hasierako dosi gomendatua 5 mg/12 h. Bi astera, aldatu dosia:

- Atsedeneko bihotz-maiztasuna > 60 bada: 7,5 mg/12 h-ra igo.
- Bihotz-maiztasuna 50 eta 60 artean badago, mantendu 5 mg/12 h.
- Bihotz-maiztasuna < 50 bada edo bradikardiarekin lotutako sintomak badaude, jaitsi 2,5 mg/12 h-ra.

Eten tratamendua baldin eta bihotz-maiztasuna 50etik behera badago edo bradikardia-sintomak jarraituz gero.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA³⁻¹³

Ibabradinak BGKren tratamenduan duen eraginkortasuna neurtu da SHIF³ saiakuntzan, 3 urtekoa, II-III motako 6.447 gaixorekin eta IV motako 111 gaixorekin. Neurtutako aldagai nagusia izan zen jatorri kardiobaskularreko heriotza + BG larritu ondoko ospitaleratzea, biak konbinaturik.

Tratamendu estandarrekin batera ibabradina emateak gutxitu egin zuen hilkortasun kardiobaskularra + BG larritu ondoko ospitaleratzeak (% 24 vs. % 29, ibabradina eta plazebo, hurrenez hurren; HR=0,82; BG % 95: 0,75 eta 0,90 artean; $p<0,0001$) II-IV motako BG gaixoengan, eiekzio-frakzio murriztua, sinu-erritmoa eta bihotz-maiztasuna ≥ 70 ekoa. Murrizketa hori gertatu zen, batez ere, BG larritu ondoko ospitaleratzeengatik (% 16 vs. % 21). Ibabradinak ez zuen eraginik izan hilkortasun globalean (% 16 vs. % 17; HR 0,90; BG % 95: 0,80 eta 1,02 artean; $p=0,092$) ez hilkortasun kardiobaskularrean (% 14 vs. % 15; HR 0,91; BG % 95: 0,80 eta 1,03 artean; $p=0,128$) baina BGren hilkortasuna murriztu zuen (% 3 vs. % 5; HR 0,74; BG % 95: 0,58 eta 0,94 artean; $p=0,014$)³.

Bihotz-maiztasuna ≥ 75 zeukaten pazienteen azpitaldearen *post-hoc* ikerketa batean —eta honek erakutsi du argi, datuekin, ibabradinaren eraginkortasuna, indikaziorako baimena izan dezan—, ibabradinaren eragina nabarmen handiagoa izan zen plazeboarena baino, ikerketaren aldagai guztietan⁵. Hala ere, bihotz-maiztasuna ≥ 75 eta BB itu-dosia zeukaten pazienteetan ez zen alde esanguratsurik egon aldagai bakar batean ere¹³. Gomendatutako BB dosiaren gutxienez erdia hartu zuten azpitaldean, aldagai nagusiaren murrizketa ez zen esanguratsua izan (HR=0,90; BG % 95: 0,77tik 1,04ra; $p=0,155$). SHIFteko gaixoen % 75 baino gehiagorengan BBren dosi suboptimoa erabiltzeak ikerlana murrizten du; izan ere, ondorengo azpi-ikerlan batek⁶ baieztatu zuenez, BB dosia handitu ahala gutxitzen da ibabradinaren onura, estatistikoki esanguratsua ez den arte.

SEGURTASUNA

SHIFT saiakuntzaren segurtasun-datuek berretsi egin dituzte ibabradinaren kontrako ondorio ezagunak (bradikardia, ikusmen-alterazioak eta fibrilazio aurikularra). Gainera, gaixo gehiago dira arteria-presioaren kontrol desegokia dutenak (% 7,1 ibabradina vs. % 6,1 plazebo) eta sarriago ematen da miokardio-infartu hilgarria (% 0,8 ibabradina vs. % 0,4 plazebo)¹³.

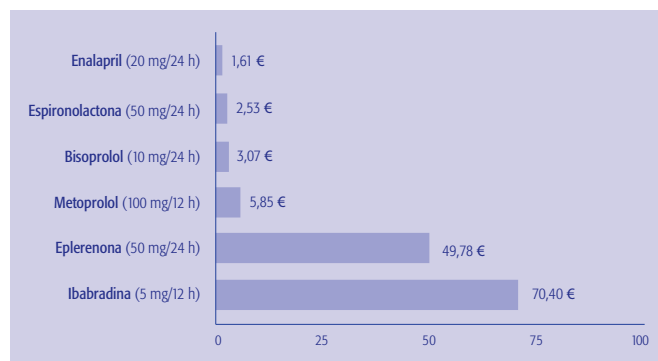
Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Giiltzurrun-gutxiegitasuna:** ClCr < 15 ml/min denean, kontuz erabili.
- **Gibel-gutxiegitasuna:** ertaina denean, kontuz erabili.
- **18 urtez beherakoak:** ez da gomendatzen.
- **≥ 75 urtez gorakoak:** hasieran 2,5 mg/12 h, eta ondoren gehitu, beharra egonez gero.

Interakzioak¹

- Ahal dela, ez erabili medikamentu kardiobaskularrekin batera (adib., kinidina, disopiramide, bepridila, sotalola, ibutilida, amiodarona) eta ez-kardiobaskularrekin batera (adib., pimozida, ziprasidona, sertindola, meflokina, halofantrina, pentamidina, zisaprida, zain barneko eritromizina), QT interbaloa luzatzen dutenak.
- Ez da gomendatzen CYP3A4ren inhibitzaile ertainekin batera erabiltzea (diltiazema edo verapamiloa). Kontuz erabili hauekin: CYP3A4ren beste inhibitzaile ertain batzuk (adib., flukonazola), pomelo-zukua eta CYP3A4ren inductorak (adib., rifanpizina, barbiturikoak, fenitoina, *Hypericum perforatum*).

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 28 EGUNEAN



Bot Plus 2.0, 2013ko maiatza.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Gaur egun, BGren tratamendu farmakologikoaren helburuak dira, lehenik, gaixoen morbilitatea hobetzea —sintomatologia murriztuz, ariketarekiko tolerantzia eta bizi-kalitatea hobetuz eta ospitaleratzeak gutxituz— eta, bigarrenik, gaixoen pronostikoa hobetzea, hilkortasun-kausa guztiak eta BGrekin lotutako hilkortasuna murriztuz^{14,17}.

Praktika klinikoan gidek gomendatzen dute BG eta disfuntzio sistolikoa (FEVI ≤ 35) duten gaixoei lehenik IECA bat ematea BB batekin batera^{14,15,17}. Sintomak jarraitzen badute, bigarren tratamendu-lerro gisa, lehenbizi gehitu^{14,17} aldosteronaren antagonistak (espironolaktona edo, toleratzen ez bada, eplerenona) eta, ordezko moduan, hauek gehitu: IECA delakoan ordez ARA II —haiek toleratzen ez dituzten gaixoengan—, hidralazina eta nitratoak konbinaturik —gaixo afro-amerikarengan, BG aurreratua eta FEVI murriztua dutenak edo IECA eta ARA II toleratzen ez dutenak—, edo digoxina —BG ondoko ospitaleratzeak murrizteko edo fibrilazio aurikularra ere badutenengan, erritmoa kontrolatzeko^{14,17}—. Gainkarga bolemikoa dutenei laktio diuretikoko emango zaizkie^{14,17}.

Ibabradina da lehenengo inhibitzaile espezifiko BG tratatzeko merkatututako pauso-markagailuaren *lf* korrontearentzat. SHIF³ saiakuntzaren arabera, tratamendu estandarrekin batera ibabradina emateak ez zuen murriztu hilkortasun globala, baina ikerlana ez zen berariaz diseinatu diferentzia horiek aurkitzeko, bigarren mailako aldagaia zenez; baina murriztu egin zuen hilkortasun kardiobaskularra + BG larritu ondoko ospitaleratzeak (aldagai nagusia), NYHaren II-IV motako BG zutenengan, eiekzio-frakzio murriztua, sinu-erritmoa eta ≥ 70 eko bihotz-maiztasuna. Lehen mailako helburu hori murriztu zen, batez ere, BG larritu ondoko ospitaleratzeak gutxitu zirelako, eta hilkortasun kardiobaskularra ez zen murriztu. Hilkortasun globala ere ez zen murriztu. BB dosiaren gutxienez erdia hartu zuten gaixoen azpitaldean ($n=3.181$ gaixo, saiakuntzako gaixoen % 56) ez zen aurkitu estatistikoki esanguratsua zen desberdintasunik ibabradinaren eta plazeboaren artean, ez hilkortasun globalean ez aldagai nagusian.

Gainera, SHIF³ saiakuntzak berretsi egin zituen lehenagoko saiakuntza klinikoetan agertutako ibabradinaren kontrako erreakzioak (bradikardia, ikusmen-problema eta fibrilazio aurikularra).

Gidetak gomendioei dagokienez, ibabradina eman liteke BGatik ospitaleratzeko arriskua gutxitzeko ≥ 70 eko bihotz-maiztasuna dutenei —nahiz eta eman BB dosi optimotan, IECA edo ARA-II bat eta aldosteronaren antagonista bat—, bai eta ≥ 70 eko bihotz-maiztasuna eduki eta BB toleratzen ez dutenei ere, ospitaleratzeen arriskua gutxitzeko¹⁷.

Ibabradinak ez die ezer berririk ematen IECA tratamendua jasotzen dutenei, aldosteronaren antagonistak eta BB itu-dosiaren gutxienez % 50. Hobe da tratamendu estandarra optimizatzea eta, batik bat, BBren pronostiko ona ikusirik (hilkortasunaren murrizketa), farmako horien itu-dosia erabiltzea, ibabradina gehitu baino lehen BGren tratamenduari. Dena dela, BB dosi horietara iritsi ezin diren gaixoei ibabradina jaso ahal dute, beste aukerarik ezean. Ildo horretan, ibabradina aukera bat izan liteke II-IV motako BG dutenentzat, bihotz-maiztasuna >75 , sinu-erritmoa, ezkerreko bentrikularen eiekzioa < 35 —nahiz eta tratatu IECArekin, aldosteronaren antagonistekin eta BBren itu-dosiaren % 50etik behera emanda—, edo toleratzen ez edo kontraindikaturik dituztenentzat. Bestalde, BG duten adin handiko askori ezin zaie handitu BB dosia —hipotentsioa eta nekeagatik—, baina ezin zaie ibabradina eman ere, bihotz-maiztasuna < 75 ekoa dutelako eta ez daudelako sinu-erritmoan.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude "INFORME DE EVALUACIÓN DE IVABRADINA EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA" izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



IVABRADINA en insuficiencia cardiaca crónica

Útil únicamente en pacientes con betabloqueantes a dosis <50% de la dosis diana o que no los toleren o los tengan contraindicados

Nombre comercial y presentaciones:

PROCORALAN® (Servier), CORLENTOR® (Rovi)

5 mg, 56 comprimidos recubiertos (70,40 €)

7,5 mg, 56 comprimidos recubiertos (72,12 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Mayo 2013

Fecha de comercialización: Febrero 2012

Procedimiento de autorización: Centralizado

Ivabradina se ha autorizado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca ≥ 75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes (BB) o cuando éstos están contraindicados o no se toleran.

En ICC, ivabradina sólo se evaluado frente a placebo (ensayo pivotal SHIFT). Ivabradina asociada al tratamiento estándar redujo la variable combinada de muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC (24% vs. 29%, para ivabradina y placebo, respectivamente; HR=0,82; IC95%: 0,75 a 0,90; $p < 0,0001$). Esta reducción se debió fundamentalmente a una disminución de los ingresos hospitalarios. En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de BB recomendada, ivabradina no fue superior a placebo. Ivabradina ha reducido la mortalidad por IC pero no la mortalidad global.

En un análisis post-hoc del subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca ≥ 75 lpm, que ha aportado los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina para la autorización de la indicación, el efecto de ivabradina fue significativamente superior a placebo en todas las variables del estudio. Sin embargo, en aquellos pacientes con frecuencia cardiaca ≥ 75 lpm y dosis diana de BB no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables.

El perfil de seguridad de ivabradina, ya conocido, se confirma en pacientes con IC, destacando: fibrilación auricular (7,9% ivabradina y 6,8% placebo), bradicardia asintomática (4,8% y 1,2%), bradicardia sintomática (4,1% y 0,7%), alteraciones visuales como fosfenos (2,8% y 0,5%) y visión borrosa (0,5% y 0,3%). El potencial de ivabradina de interaccionar con otros fármacos es elevado.

Ivabradina no aporta nada nuevo en aquellos pacientes que reciban tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de BB. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los BB (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento de la IC. No obstante, los pacientes que no puedan llegar a esas dosis de BB podrían beneficiarse de ivabradina, al no disponer de otra alternativa. Ivabradina podría considerarse en aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una frecuencia cardiaca > 75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda $< 35\%$, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y BB a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

**APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS**

No supone
un avance
terapéutico

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Castilla y León. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

NUEVA INDICACIÓN APROBADA^{1,2}

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 75 latidos por minuto (lpm), en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes (BB) o cuando estos están contraindicados o no se toleran.

Contraindicado en: frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 lpm 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 3^{er} grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P4503A4: antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona y embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados².

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral, dos veces al día, con el desayuno y la cena, siendo la dosis inicial recomendada 5 mg/12 h. Modificar dosis tras dos semanas:

- Si frecuencia cardíaca en reposo > 60 lpm: subir a 7,5 mg/12 h.
- Si frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, mantener 5 mg/12 h.
- Si frecuencia cardíaca está < 50 lpm o síntomas relacionados con bradicardia, bajar a 2,5 mg/12 h.

Interrumpir tratamiento si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten síntomas de bradicardia.

EFICACIA CLÍNICA³⁻¹³

La eficacia de ivabradina en el tratamiento de la ICC se ha evaluado en el ensayo SHIFT³, de 3 años de duración, que incluyó 6.447 pacientes con ICC clase II-III y escasos clase IV (111 pacientes). La variable principal evaluada fue un combinado de muerte de origen cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de IC.

Ivabradina administrada junto al tratamiento estándar redujo la mortalidad cardiovascular + ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (24% vs. 29%, para ivabradina y placebo, respectivamente; HR=0,82; IC95%: 0,75 a 0,90; $p<0,0001$) en pacientes con IC clase II-IV con fracción de eyección (FE) reducida, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm. Esta reducción se produjo principalmente por los ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (16% vs. 21%). Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (16% vs. 17%; HR 0,90; IC95%: 0,80 a 1,02; $p=0,092$) ni en la mortalidad cardiovascular (14% vs. 15%; HR 0,91; IC95%: 0,80 a 1,03; $p=0,128$) pero sí disminuyó la mortalidad por IC (3% vs. 5%; HR 0,74; IC95%: 0,58 a 0,94; $p=0,014$)³.

En un análisis *post-hoc* del subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm, que ha aportado los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina para la autorización de la indicación, el efecto de ivabradina fue significativamente superior a placebo en todas las variables del estudio⁵. Sin embargo, en aquellos pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y dosis diana de BB no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables¹³.

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de BB recomendada, la reducción de la variable principal no fue significativa (HR=0,90; IC95%: de 0,77 a 1,04; $p=0,155$). El uso de dosis sub-óptimas de BB en más del 75% de los pacientes incluidos en el SHIFT constituye una limitación del estudio ya que en un subanálisis posterior⁶ confirmó que, al aumentar la dosis de BB, el beneficio de la ivabradina disminuye, hasta no alcanzar significación estadística.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad del ensayo SHIFT han confirmado el perfil de reacciones adversas conocido de ivabradina (bradicardia, alteraciones visuales y fibrilación auricular). Además, se ha observado un mayor número de pacientes con un inadecuado control de la presión arterial (7,1% ivabradina vs. 6,1% placebo) y mayor frecuencia de infarto de miocardio mortal (0,8% ivabradina vs. 0,4% placebo)¹³.

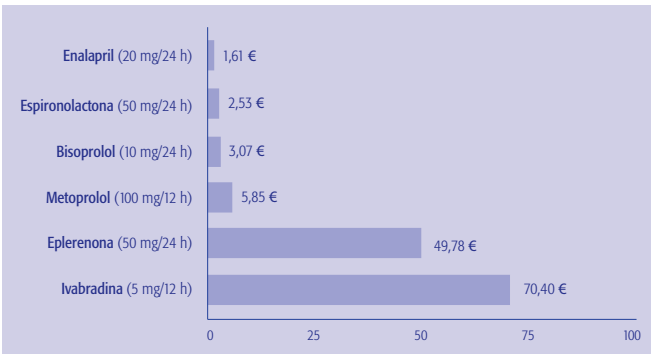
Uso en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** con $\text{ClCr} < 15$ ml/min utilizar con precaución.
- **Insuficiencia hepática:** usar con precaución en i.h. moderada.
- **Menores de 18 años:** no está recomendado.
- **Pacientes ≥ 75 años:** dosis inicial 2,5 mg/12 h, antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

Interacciones¹

- Evitar uso concomitante con medicamentos cardiovasculares (p. ej., quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) y no cardiovasculares (p. ej., pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamida, cisaprida, eritromicina intravenosa) que prolongan el intervalo QT.
- No se recomienda su uso concomitante con los inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem o verapamilo). Usar con precaución con: otros inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., fluconazol), zumo de pomelo e inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum*).

COSTE TRATAMIENTO/28 DÍAS (€)



Bot Plus 2.0, mayo 2013.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la actualidad, los objetivos del tratamiento farmacológico de la IC son, en primer lugar, mejorar la morbilidad de los pacientes, mediante la reducción de la sintomatología, mejorando la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y reduciendo las hospitalizaciones y, en segundo lugar, mejorar el pronóstico de los pacientes, mediante la reducción de todas las causas de mortalidad o la mortalidad asociada a la IC^{14,17}.

Las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes con IC y disfunción sistólica (FEVI $\leq 35\%$) en primer lugar administrar un IECA junto a un BB^{14,15,17}. Si los síntomas persisten, como segunda línea de tratamiento, considerar en primer lugar la adición de^{14,17} antagonistas de la aldosterona (espironolactona o, si no se tolera, eplerenona) y, como alternativa, considerar la adición de: ARA II como alternativa a los IECA en pacientes que no los toleran, hidralazina en combinación con nitratos en pacientes afro-americanos, con IC avanzada y FEVI reducida o bien en pacientes intolerantes a IECA y ARA II o digoxina para reducir hospitalizaciones por IC o en pacientes con fibrilación auricular concomitante para el control del ritmo^{14,17}. En pacientes con sobrecarga volémica se administrarán diuréticos del asa^{14,17}.

Ivabradina es el primer inhibidor específico de la corriente *I_f* del marcapasos cardíaco comercializado para el tratamiento de la IC. Según el ensayo SHIFT, ivabradina administrada junto al tratamiento estándar no redujo la mortalidad global aunque el estudio no estaba diseñado específicamente para detectar estas diferencias, por tratarse de una variable secundaria; sin embargo, sí redujo la mortalidad cardiovascular+ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC (variable principal) en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm. Esta reducción del objetivo primario se produjo fundamentalmente por la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular. Tampoco redujo la mortalidad global. En el subgrupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de BB ($n=3.181$ pacientes, el 56% de los pacientes incluidos en el ensayo) no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ivabradina y placebo en términos de mortalidad global ni en la variable principal.

Además, en el ensayo SHIFT se confirma el perfil de reacciones adversas de ivabradina (bradicardia, problemas visuales y fibrilación auricular) mostrado en anteriores ensayos clínicos.

En relación a las recomendaciones de las diferentes guías, habría que considerar ivabradina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm a pesar del tratamiento con BB a dosis óptimas, IECA o un ARA-II y un antagonista de la aldosterona así como en los pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm que no toleran BB para reducir el riesgo de hospitalizaciones¹⁷.

Ivabradina no aporta nada nuevo en aquellos pacientes que reciban tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de BB. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los BB (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento de la IC. No obstante, los pacientes que no puedan llegar a esas dosis de BB podrían beneficiarse de ivabradina, al no disponer de otra alternativa. En este sentido, ivabradina podría considerarse una alternativa para aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una frecuencia cardíaca >75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda $<35\%$, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y BB a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados. Por otra parte es importante aclarar que existen muchos pacientes ancianos con IC a los que no se puede aumentar la dosis de BB por hipotensión y fatiga, pero que tampoco serían candidatos a ivabradina porque tienen frecuencia cardíaca <75 lpm y no están en ritmo sinusal.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE IVABRADINA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA en: www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es