

IVABRADINA

Berrocal Javato, MA. Servicio de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina. Paredero Domínguez, JM. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.

Ivabradina es un nuevo medicamento indicado en la angina de pecho estable crónica que disminuye la frecuencia cardiaca. A pesar del mecanismo de acción innovador con respecto a los fármacos existentes, no ha demostrado mayor eficacia que éstos (atenolol y amlodipino). Hasta la fecha, no hay estudios finalizados sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo.

INDICACIONES (1)

Ivabradina (IVB) está indicada para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueantes.

POSOLOGÍA (1)

La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día vía oral, en el desayuno y cena. Después de 3-4 semanas de tratamiento, se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día en función de la respuesta terapéutica. En mayores de 75 años se recomienda iniciar con 2,5 mg dos veces al día, antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o aparecen síntomas relacionados con la bradicardia (mareos, fatiga, hipotensión, etc.) la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces al día. Se suspenderá si persisten dichos síntomas.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal leve.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

IVB reduce la frecuencia cardiaca al inhibir específicamente la corriente I_f del nódulo seno-auricular, que controla la despolarización diastólica espontánea en el nódulo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. Como consecuencia, produce una reducción dosis-dependiente de la frecuencia cardiaca, con la consiguiente disminución del consumo miocárdico de oxígeno. El fármaco no altera la contractilidad miocárdica, conducción cardiaca ni la repolarización ventricular. Es el primer representante de los inhibidores de la corriente I_f .

Puede provocar la aparición de percepciones luminosas peculiares (*fosfenos*) por la similitud bioquímica de la corriente I_f cardiaca e I_h de los fotorreceptores de la retina.

FARMACOCINÉTICA (1,2)

La C_{max} se alcanza al cabo de 1 hora, su biodisponibilidad es del 40%, debido al afecto de primer paso. Con alimentos incrementa su nivel plasmático. Se une a proteínas plasmáticas en un 70% y se metaboliza principalmente en el hígado vía CYP3A4 al principal metabolito activo N-desmetilado. Los metabolitos se eliminan por heces (52%) y

orina (45%). La semivida de eliminación tras administración crónica es de unas 11 horas.

EFICACIA CLÍNICA (2,3,4,5)

La autorización por EMEA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos) (2) se basó en 4 ensayos clínicos en Fase II-III, tres en monoterapia controlados frente a placebo, atenolol y amlodipino, y uno como tratamiento complementario en pacientes que recibían amlodipino. Se realizaron en un total de 3.222 pacientes con angina crónica estable (de los que 2.168 recibieron IVB). La eficacia fue evaluada mediante el test de tolerancia al ejercicio estandarizado.

Eficacia frente a placebo (3). IVB demostró efecto antianginoso basado en la reducción de la frecuencia cardiaca en 360 pacientes a dosis de 2,5, 5 y 10 mg dos veces al día durante 2 semanas, manteniendo su actividad durante 2-3 meses.

Eficacia frente a atenolol (4). Fue comparada en un ensayo de no-inferioridad. Se aleatorizaron 939 pacientes para recibir 7,5 ó 10 mg dos veces al día de IVB o atenolol 100 mg al día durante 4 meses. La variable principal de eficacia, medida como la duración total del ejercicio, se incrementaba en 86,8s y 91,7s para IVB 7,5 y 10 mg, respectivamente, comparado con 78,8s del atenolol. Para ambas dosis de IVB se demostraba no-inferioridad frente a atenolol. No había diferencia de eficacia entre las dosis de 7,5 mg y 10 mg de IVB, pero sí hubo una alta incidencia de efectos adversos visuales en el grupo de 10 mg.

Eficacia frente a amlodipino (5). En un ensayo de no-inferioridad, realizado en 1.195 pacientes comparaba IVB 7,5 mg o 10 mg dos veces al día o amlodipino 10 mg al día, a lo largo de 3 meses. Aunque la no-inferioridad frente a amlodipino fue demostrada estadísticamente, la robustez de los resultados fue cuestionada por la EMEA en la variable duración total del ejercicio.

Eficacia en combinación con amlodipin (2). La asociación de amlodipino (10 mg/24 horas) con IVB (5 ó 7,5 mg/12 horas) no ha demostrado una mejoría significativa sobre el control anginoso de los pacientes.

Tras los datos obtenidos en los estudios de eficacia y de seguridad, la EMEA (2) decidió no autorizar IVB a 10 mg cada 12 horas por la mayor incidencia de efectos adversos sin mejorar la eficacia terapéutica.

EFECTOS ADVERSOS (1,2)

La incidencia de efectos adversos en los EC fue ligeramente superior a los comparadores. Con IVB fueron más altos los eventos coronarios graves (3,8% vs 1,5% atenolol) y las arritmias severas (1,3% vs 0,7% atenolol y 0,6% vs 0,2% amlodipino).

Los más frecuentes fueron los *fosfenos* notificados en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual; son dosis-dependiente y relacionados con su mecanismo de acción. Normalmente, se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Son de carácter temporal y a largo plazo se desconoce su toxicidad sobre la retina.

Otros que se dan con frecuencia (1-10%) son: bradicardia, bloqueo del nodo AV de primer orden, extrasístoles ventriculares, cefaleas, mareos y visión borrosa.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1,2)

No se debe administrar en pacientes con frecuencia cardiaca en reposo <60 lpm antes de iniciar el tratamiento (incluidos aquellos con enfermedad del seno o bloqueo SA).

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o excipientes (contiene lactosa), shock cardiogénico, síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio), bloqueo AV de 3.º grado (con precaución en bloqueo de 2.º grado), hipotensión grave (<90/50 mmHg), insuficiencia cardiaca (NYHA III-IV) y en arritmias auriculares o ventriculares. También en niños y adolescentes, insuficiencia hepática grave, embarazo y lactancia. Se debe evitar en pacientes con síndrome de alargamiento del intervalo QT congénito o adquirido. Se evitará asociarlo a fármacos que reduzcan la frecuencia cardiaca, como verapamilo y diltiazem.

Se considerará su suspensión si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Tener en cuenta la posibilidad

de efectos visuales en pacientes que conduzcan o utilicen maquinaria en situaciones con variaciones de luz. Precaución en pacientes con retinitis pigmentosa, en insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal grave.

INTERACCIONES (1,2)

No debe ser administrado concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej. ketoconazol, claritromicina, eritromicina, josamicina, ritonavir) y con precaución en moderados (diltiazem y verapamilo) para evitar un descenso adicional de la frecuencia cardiaca. Con inductores de CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos, fenitoina o *Hypericum perforatum*) al reducir su actividad, puede requerir ajuste de dosis.

Evitar el uso conjunto de IVB con medicamentos que prolongan el intervalo QT, ya que podrían exacerbar la prolongación de dicho intervalo.

CONCLUSIONES

1. La IVB es un nuevo fármaco antianginoso que actúa inhibiendo de forma selectiva y específica la corriente I_f del nodo seno-auricular, marcapasos fisiológico cardiaco.
2. Ha demostrado eficacia frente a placebo a la hora de mejorar la capacidad para realizar esfuerzo físico, y no inferioridad frente a atenolol y amlodipino.
3. No hay estudios comparativos con otros antagonistas del calcio y la incidencia de efectos adversos es mayor en IVB que con atenolol y amlodipino.
4. IVB es una alternativa para pacientes con angina estable y ritmo sinusal normal cuando presenten contraindicación o intolerancia a betabloqueantes.

Principio comercial	Nombre comercial	Dosis recomendada de uso/día	Coste tratamiento día
Ivabradina	Procoralan®, Corlontor® (5 y 7,5 mg)	10 – 15 mg	2,51 € – 2,57 €
Amlodipino	Amlodipino 10 mg EFG	10 mg	0,54 €
Atenolol	Atenolol 100 mg EFG	100 mg	0,12 €

Fuente: Orden SCO/3997/2006 y Orden SCO/3867/2007, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Procoralan®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2005.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe público Europeo de Evaluación (EPAR). Procoralan®. <http://www.emea.eu.Scientific Discussion>; [consultado 15 diciembre 2007].
3. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebaux G; Ivabradine Investigators group. Antianginal and anti-ischaemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina. *Circulation* 2003; 107: 817-823.
4. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the Initiative Study Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26(23): 2529-36.
5. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, Fox K, on behalf of the study investigators. Antianginal and anti-ischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: a 3-month randomised, controlled, double blind multicenter trial. *Eur Heart J*. 2004; 25: 878.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000