

Ivabradina

Tratamiento de la angina de pecho

Ivabradina es el primer inhibidor selectivo y específico de la corriente If indicado en el tratamiento sintomático de la angina de pecho para pacientes con ritmo sinusal normal y contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes. La innovación que aporta este medicamento frente a las terapias actuales es su novedoso mecanismo de acción, ya que actúa exclusivamente sobre la corriente If en el nodo sinusal, reduciendo únicamente la frecuencia cardíaca. Esto se traduce en una elevada eficacia y una disminución de los efectos secundarios y contraindicaciones que presentan los medicamentos actualmente utilizados en el tratamiento de estos pacientes.

Ivabradina reduce la frecuencia cardíaca cuando es elevada, a la vez que preserva otros parámetros de función cardíaca (fundamentalmente la contractilidad). Este mecanismo de acción único le confiere propiedades especialmente útiles en pacientes con angina de pecho. Ivabradina tiene una potente eficacia antiisquémica, reduce el número de episodios de angina y aumenta la capacidad de esfuerzo, de modo que los pacientes pueden continuar con sus actividades cotidianas sin experimentar dolor anginoso.

Mecanismo de acción

Ivabradina reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente If del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal, sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

Este fármaco puede interactuar también con la corriente Ih reti-

niana, que se asemeja mucho a la corriente If cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual, restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias, como cambios bruscos de luminosidad, la inhibición parcial de la corriente Ih por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Estos fenómenos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

Propiedades farmacocinéticas

Ivabradina se libera rápidamente de los comprimidos en condiciones fisiológicas. Su principal metabolito activo es su derivado N-desmetilado.

Ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su admi-

nistración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 h cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

La ingesta de alimentos retrasa la absorción en aproximadamente 1 h y aumenta la exposición plasmática de un 20% a un 30%. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intraindividual de la exposición.

Ivabradina se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 l en los pacientes. La concentración plasmática máxima, después de una administración continuada de la dosis recomendada de 5 mg, dos veces al día, es 22 ng/ml (CV=29%). La concentración plas-

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 o 4 meses en los ensayos de eficacia

mática media en el estado de equilibrio es 10 ng/ml (CV=38%).

Ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982), con una exposición de aproximadamente el 40% de la del fármaco precursor. En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. Ivabradina posee poca afinidad por el CYP3A4, no muestra una inducción o inhibición clínicamente significativa del CYP3A4 y, por consiguiente, no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de ivabradina.

Ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 h (70-75% de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Farmacodinámica

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dependiente de la dosis. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm (latidos por minuto).

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10

Las reacciones adversas más frecuentes son dependientes de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento

lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inótrope negativo) ni la repolarización ventricular.

En los estudios de electrofisiología clínica, ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos.

Ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30 al 45%).

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cuatro ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (dos controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de 3.222 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.168 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente un minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis

hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administrado dos veces al día, resultó uniforme a lo largo de los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 h. En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, ivabradina añadida a amlodipino mostró una eficacia adicional en el pico de actividad del fármaco (3-4 h después de la toma oral).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 o 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras su suspensión brusca. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de ivabradina se asociaron con reducciones de la dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto, tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina

durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Efectos adversos

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 5.000 participantes. En los estudios de fase II-III, aproximadamente 2.900 pacientes fueron tratados con este fármaco.

Las reacciones adversas más frecuentes son dependientes de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Las siguientes reacciones o acontecimientos adversos han sido notificados durante los ensayos clínicos:

- **Trastornos oculares (fenómenos luminosos –fosfenos–):** notificados por el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento, aunque pueden repetirse después.

Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada y todos remitieron durante o después del tratamiento.

- **Trastornos cardiovasculares:** bradicardia, en un 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento.
 - **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, estreñimiento, diarrea.
 - **Trastornos generales:** cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento, mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia. ■
-
-