



## Dr. Ricardo Villarreal

Jefe de Unidad Coronaria del Sanatorio Güemes, Bs. As. Médico Cardiólogo: Clínica y Maternidad Suizo Argentina y Centro Medico SIMECO, Bs. As. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

## Bibliografía

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, 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
2. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(12) :1167.e1-e85.
3. Hopper I et al. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.* 2014. 20:522-32
4. Halliday BP, et al. «Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial». *The Lancet*. 2019. 393(10166):61-73.

# Procoralan®

## IVABRADINA

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene: Ivabradina 5 mg / 7,5 mg (equivalente a Ivabradina clorhidrato 5,39 mg y 8,08 mg respectivamente). **Indicaciones:** Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable. Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardiaca  $\geq$  70 lpm. Ivabradina está indicada en adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes /en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueantes. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Ivabradina está indicada en la insuficiencia cardiaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es  $\geq$  75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera. **Posología y forma de administración:** Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable: Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardiaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. La dosis inicial de ivabradina no debe superar los 5 mg, 2 veces al día en pacientes menores de 75 años. Después de 3 a 4 semanas de tratamiento, si el paciente sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la frecuencia cardiaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm, la dosis puede incrementarse a la siguiente dosis mayor en pacientes que estén recibiendo 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina. Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses. Si durante el tratamiento la frecuencia cardiaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día). Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardiaca debe ser monitorizada (ver "Advertencias y Precauciones"). El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica: El tratamiento sólo debe iniciarse en pacientes con insuficiencia cardiaca estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. La dosis inicial habitual recomendada de Ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de dos semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 7,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día) si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión. Si la frecuencia cardiaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día. Si durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior siguiente en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardiaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia. Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada: En pacientes de 75 años o más se considerará una dosis inicial baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario. Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal y un clearance de creatinina mayor de 15 ml/min no necesitan ningún ajuste posológico. No existen datos en pacientes con un clearance de creatinina menor de 15 ml/min. Por tanto, la Ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar Ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Ivabradina en niños menores de 18 años. No hay datos disponible. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Frecuencia cardiaca en reposo inferior a 70 lpm antes del tratamiento. Shock cardiogénico. Infarto agudo de miocardio. Hipotensión grave (menor de 90/50 mmHg). Insuficiencia hepática grave. Enfermedad del nodo sinusal. Bloqueo sinoauricular. Insuficiencia cardiaca aguda o inestable. Dependencia del marcapasos (frecuencia cardiaca impuesta exclusivamente por el marcapasos). Angina inestable. Bloqueo A-V de 3er grado. Combinación con inhibidores potentes del citocromo P 450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (voticonazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del HIV (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona. Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardiaca. Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados. **Advertencias:** Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática. Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular). Medición de la frecuencia cardiaca: Dado que la frecuencia cardiaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardiaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardiaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardiaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardiaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis. Arritmias Cardíacas/Ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de las arritmias cardíacas y puede perder su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej.: taquicardia ventricular o supraventricular). Por tal motivo, la Ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal. En pacientes tratados con Ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda un monitoreo clínico regular de los pacientes tratados con Ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística) que deberá incluir monitoreo electrocardiográfico si está indicado clínicamente (ej.: caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular). Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen. Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina. Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronia ventricular deben ser monitorizados estrechamente. Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado: No se recomienda en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado. Pacientes con frecuencia cardiaca baja: No debe iniciarse el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardiaca en reposo inferior a 70 lpm. Si durante el tratamiento la frecuencia cardiaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 lpm o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia (mareos, fatiga, hipotensión) se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardiaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia. Combinación con bloqueantes de canales de calcio: El uso concomitante de Ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardiaca verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar Ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipina. No se ha establecido una eficacia adicional de Ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina. Insuficiencia cardiaca crónica: La insuficiencia cardiaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con Ivabradina. La Ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población. Ictus: No se recomienda el uso de Ivabradina inmediatamente después de un ictus (no se dispone de datos). Función visual: Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha no existe evidencia de un efecto tóxico sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con Ivabradina durante más de una año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa. Precauciones de empleo: Pacientes con hipotensión: Se dispone de datos limitados en hipotensión leve o moderada, por lo tanto debe usarse con precaución. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial  $<$ 90 /50 mmHg). Fibrilación auricular - Arritmias cardíacas: No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con Ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de Ivabradina. Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT: Debe evitarse el uso de Ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardiaca. La reducción de la frecuencia cardiaca, como la causada por Ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes. Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial. En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con Ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de Ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados con Ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado. **Excipientes:** Los comprimidos contienen lactosa; los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben usar este medicamento. **Reacciones adversas:** Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 participantes. Las reacciones adversas más frecuentes con la Ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Poco frecuentes. Eosinofilia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes. Hiperglicemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento. Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia. Poco frecuentes: Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia. **Trastornos oculares:** Muy frecuentes: Fenómenos luminosos (fosfenos). Frecuentes: Visión borrosa. Poco frecuentes: Diplopía. Alteración visual. **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuentes: Vértigo. **Trastornos cardíacos:** Frecuentes: Bradicardia. Bloqueo A-V de 1º grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG). Extrasístoles ventriculares, Fibrilación auricular. Poco frecuentes: Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares. Muy raras: Bloqueo A-V de 2º grado, bloqueo A-V de 3º grado, Síndrome del nodo sinusal enfermo. **Trastornos vasculares:** Frecuentes: Presión arterial no controlada. Poco frecuentes: Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes: Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuentes: Dolor abdominal, Náuseas, Estreñimiento, Diarrea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: Angioedema, Erupción cutánea. Raras: Eritema, Prurito, Urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: Calambres musculares. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia, Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia. Raras: Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia. Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: Creatinina elevada en sangre, Intervalo QT prolongado en el ECG. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.145. Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy (Francia). Importado y Distribuido por: SERVIER ARGENTINA S.A. Av. Castañares 3222 (C1406HS) C.A.B.A. Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica. Última revisión: Mayo 2015.



# CASO CLÍNICO INSUFICIENCIA CARDÍACA

Dr. Ricardo Villarreal

## Historia clínica

- Paciente mujer de 62 años, Trabajadora social. Buenos Aires.
- Antecedentes:
  - Colon irritable y reflujo gastro-esofágico.
  - Cuadro gripal en 2017, estuvo con tos, fiebre y disnea 1 mes.



## Internación:

**Fecha Admisión: 03-03-2018.**

**Fecha Alta: 10-03-2018.**

IC de novo, retrógrada biventricular.

Ingresó con PA 110/70 mmHg y frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto (sinusal) proBNP: 12,823 TnT-HS: 19 CPK: 50 ECG: Ritmo sinusal,, Eje-30, P 80,PR 160, QRS 80, QT 360. Onda t negativas asimétricas de V4-V6.

### Radiografía de tórax

Frente, completa, rotada, sin alteraciones óseas ni de partes blandas, IC >0,5, hilios congestivos, se observa redistribución de flujo a predominio lóbulo inferior derecho, borramiento senos costo y cardiopélico derecho.

### Ecocardiograma

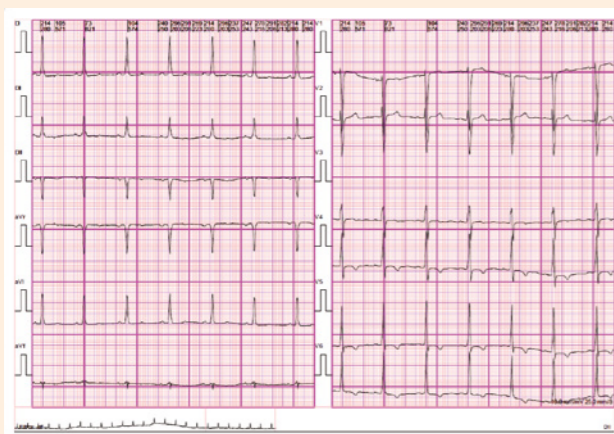
**Fecha: 03/03/2018**

VD 28, PP11,  
VI 65-56, AI 38,  
FE 26 %, RAO 29,  
SIV 12,

Derrame pericárdico leve, Hipoquinesia global difusa, TAPSE 21, IM leve CCG (06/03/2018): Sin lesiones Citomegalovirus IGG+, IGM neg. Echo, Coxsackie, Influenza, EBV, HBV, HCV neg. Chagas neg. HIV neg. TSH: 1,09 HbA1c: 5,8, Perfil de hierro: Normal, Saturación transferrina: 28%, Transferrina: 283, ferritina: 154.

### Electrocardiograma (ECG)

**Fecha: 08/03/2018.**



### Tratamiento de alta

Furosemida 40 mg	1 vez al día
Sacubitrilo Valsartán 50 mg	2 veces por día
Bisoprolol 2,5 mg	2 veces por día
Espironolactona	25 mg día.

PA: 100-60 mmHg. FC: 90 lpm.

## Evolución:

### Ecocardiograma

**Fecha: 27-03-2018.**

DDVI 63/49 TAPSE 18,  
FE 25% IT leve,  
HK global. PSAP 30.  
Alteración en la relajación. IM leve central.  
Cavidades derechas normales.

### Holter

**Fecha: 17-04-2018.**

Ritmo sinusal.  
FC promedio 78 lpm.  
Sin bradicardias.  
Sin arritmias ventriculares.  
0.03% EV.  
0.31% ESV (2 salvas de breve duración de TSV).  
Persiste en clase funcional II.

### Tratamiento

**Fecha: 25-04-2018**

Se inicia tratamiento con Ivabradina 2.5 mg cada 12 hs.

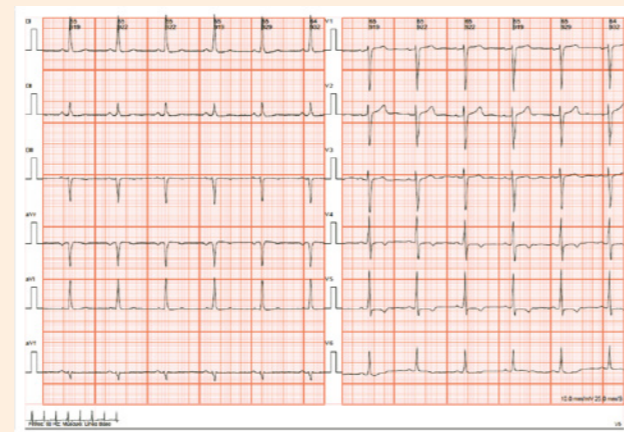
### Resonancia cardíaca

**Fecha: 10-05-2018.**

FE 33%  
Hipoquinesia global.  
"Se observa realce de gadolinio intramiocárdico en segmentos posterior basal y medio, el hallazgo es compatible con proceso de miocarditis pasada, aunque no puede descartarse otras etiologías".  
Pericardio normal.

### Electrocardiograma (ECG)

**Fecha: 16-05-2018.**



**Fecha: 16-05-2018.**

Se titula Ivabradina a 5 mg c/ 12 hs.

## Evolución:

Evoluciona en todo el año 2018-2019 progresivamente mejor. Se reduce hasta suspender definitivamente la furosemida. PA: 90/60 mmHg. FC: 65 lpm.

**Diciembre 2019:**

En clase funcional I.  
PA: 100/60 mmHg FC 55 lpm, regular.

### Ecocardiograma

**Fecha: 12/12/2019:**

VI 54 SIV10 AI 42  
FEY 54% PP10 AI 21cm².  
Leve HK global.

### Tratamiento

Sacubitrilo Valsartán	50 mg x2
Bisoprolol	2,5 mg x2
Espironolactona	25 mg día.
Ivabradina	5 mg x 2.

## La importancia de la frecuencia cardíaca en la mejora sintomática.

Es bastante frecuente que al momento del alta los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) presenten frecuencia cardíaca elevada como es el caso de la paciente antes descrita. En un subanálisis del registro de IC aguda ARGEN-IC presentado en el Congreso Argentino de Cardiología 2019, se observó que el 64.4% de los pacientes con fracción de eyección (FE) reducida se fueron de alta con frecuencia cardíaca >70 latidos por minuto. Los autores plantean una prescripción al alta subóptima de fármacos recomendados por las guías de IC con FE reducida y la necesidad de implementar estrategias para mejorar esta situación.

En el diseño de los estudios y en las recomendaciones de las guías de tratamiento se presentan algoritmos de inicio y titulación de fármacos en insuficiencia cardíaca. Los objetivos del tratamiento para los pacientes con IC son mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. A pesar de que las recomendaciones tienen varios años no se observa en la práctica una adecuada prescripción de fármacos que permitan lograr los objetivos, tanto de frecuencia cardíaca como de presión arterial. La adecuada titulación de fármacos es muy importante desde el momento del alta y en los primeros controles posteriores al alta para disminuir las reinternaciones.

Otro dato interesante y que también se aplica al caso clínico, es que una proporción de pacientes con IC con FE reducida resuelven sus síntomas y la FE se recupera con terapia médica. En comparación con los pacientes con FE persistentemente reducida, los pacientes con FE recuperada tienen mejor pronóstico. No está claro si esto representa una remisión temporal o una recuperación completa de la disfunción del músculo cardíaco donde la terapia médica podría retirarse de manera segura. Una revisión sistemática de Hopper et al presentó 11 ensayos aleatorios y concluyó que la suspensión de los medicamentos para la IC aumentó el riesgo de recurrencia. En la misma línea, el estudio piloto TRED-HF aleatorizó a 51 pacientes con IC recuperada en dos grupos, para la suspensión de la medicación o la continuación de la medicación. Al finalizar el estudio, se produjo un cruce de un solo brazo en el que el grupo de control que no había recaído se sometió al mismo proceso de suspensión de medicamentos. El resultado primario fue la recaída de la IC, con un resultado secundario de ECAM compuesto o el ingreso no planificado al hospital por insuficiencia cardíaca. La mayoría de los pacientes (80%) tenían miocardiopatía idiopática. Al finalizar la fase de aleatorización de 6 meses, el 45,7% de los pacientes en el grupo de suspensión del tratamiento tuvo un evento de recaída de IC. No hubo tales eventos en el grupo de pacientes que continuaron el tratamiento. No hubo muertes, eventos cardiovasculares importantes o internaciones no planificados para ninguno de los grupos.



Es importante como concepto práctico que en los pacientes internados por IC es fundamental la titulación del tratamiento con adecuado control de la FC <70 lpm, idealmente previo al alta médica y en el periodo post alta inmediata, también es recomendable mantener el tratamiento completo incluso en los pacientes con mejoría clínica para evitar recaídas en el seguimiento.