

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura

Dr. Mario Speranza-Sánchez¹

Dr. Esteban Zavaleta-Monestel^{2*}

Dr. Sebastián Arguedas-Chacón^{1,3}

Dra. Sonia Sancho-Zumbado¹

Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor³

Dra. Carolina Rojas-Chinchilla⁴

Dra. Sophia Gegunde⁴

Dr. José Pablo Díaz-Madriz⁴

Dr. Jonathan García-Montero³

1. Programa de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica, 10104.
 2. Jefatura de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica, 10104.
 3. Departamento de Investigación, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica, 10104.
 4. Departamento de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica, 10104.
- * Correspondencia: Esteban Zavaleta-Monestel. E-mail: ezavaleta@clinicabiblica.com
 Financiación: Servier.

Recibido 30 de octubre, 2023. • Aceptado 22 de diciembre, 2023.

RESUMEN

Introducción y objetivos: La insuficiencia cardíaca (IC) es una preocupación creciente de salud pública. Si bien los betabloqueantes (BB) son la base del tratamiento, lograr reducciones objetivo de frecuencia cardíaca puede ser difícil debido a los efectos secundarios y la tolerancia limitada. La ivabradina, un inhibidor único de la corriente If, ofrece un enfoque complementario para controlar la frecuencia cardíaca sin afectar la contractilidad. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de agregar ivabradina a la terapia BB en pacientes con IC.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital privado en San José, Costa Rica se analizaron 7 casos de pacientes tratados con BB a los cuales posteriormente se les adicionó ivabradina. Se recopilaron datos demográficos, las características clínicas, la frecuencia cardíaca previa y posterior a la ivabradina, la clase funcional NYHA y los valores de laboratorio seleccionados.

Resultados: La ivabradina redujo significativamente la frecuencia cardíaca en reposo en un promedio de 26,87 latidos por minuto. El 42,86% alcanzó la dosis meta de su BB inicial después de agregar ivabradina. La clase funcional NYHA se mantuvo estable o mejoró en todos los casos.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que agregar ivabradina a la terapia BB puede ser una estrategia eficaz para optimizar el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC. Este enfoque puede mejorar la tolerabilidad de BB, lo que lleva a un mayor manejo de la dosis meta y posiblemente mejores resultados clínicos.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca, Ivabradina, Betabloqueador.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Heart failure (HF) is a growing public health concern. While beta-blockers (BBs) are the cornerstone of treatment, achieving target heart rate reductions can be difficult due to side effects and limited tolerance. Ivabradine, a unique inhibitor of the If current, offers a complementary approach to controlling heart rate without affecting contractility. This study aimed to evaluate the effectiveness of adding ivabradine to BB therapy in patients with HF.

Methods: A retrospective observational study was conducted at a private hospital in San José, Costa Rica. Seven cases of patients treated with BBs who were subsequently added to ivabradine were analyzed. Demographic data, clinical

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura

Dr. Mario Speranza-Sánchez, Dr. Esteban Zavaleta-Monestel, Dr. Sebastián Arguedas-Chacón, Dra. Sonia Sancho-Zumbado, Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor, Dra. Carolina Rojas-Chinchilla, Dra. Sophia Gegunde, Dr. José Pablo Díaz-Madriz, Dr. Jonathan García-Montero



characteristics, heart rate before and after ivabradine, NYHA functional class, and selected laboratory values were collected.

Results: Ivabradine significantly reduced resting heart rate by an average of 26.87 beats per minute. Forty-two-point eight-six percent (42.86%) achieved the target dose of their initial BB after adding ivabradine. NYHA functional class remained stable or improved in all cases.

Conclusions: These results suggest that adding ivabradine to BB therapy may be an effective strategy to optimize heart rate control in patients with HF. This approach may improve BB tolerability, leading to greater target dose management and possibly better clinical outcomes.

Key words: Heart failure, Ivabradine, Beta blocker.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) está aumentando a una tasa alarmante, convirtiéndose en un desafío crítico para la salud pública. En todo el mundo, más de 64 millones de personas sufren esta debilitante condición, y se espera que su prevalencia aumente significativamente junto con la población envejecida (1-3).

La definición clínica de la insuficiencia cardíaca presenta un desafío multifacético. Incluye la presencia o historia de síntomas y signos característicos que se derivan de una alteración estructural o funcional del corazón. Esta alteración se traduce en una disminución del gasto cardíaco, una presión elevada dentro de las cámaras del corazón, o ambas, que ocurren en reposo o durante el esfuerzo. La confirmación de la insuficiencia cardíaca a menudo depende de una combinación de métodos diagnósticos invasivos o no invasivos, junto con niveles elevados de péptidos natriuréticos (4)

La piedra angular de la terapia para la insuficiencia cardíaca (IC) comprende un espectro de opciones farmacológicas de primera línea. Estos incluyen betabloqueadores (BB) para reducir la frecuencia cardíaca, combinaciones de antagonistas del receptor de angiotensina II e inhibidores de la neprilisina (ARNI), antagonistas del receptor mineralocorticoide (MRA), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2i) y diuréticos para aliviar la carga sintomática (5).

Los BB se destacan como los agentes preferidos para controlar la frecuencia cardíaca; sin embargo, lograr una reducción óptima de la frecuencia cardíaca solo a través de los BB puede ser un desafío para muchos pacientes. La titulación a las dosis meta sugeridas en los estudios clínicos a menudo resulta difícil debido a limitaciones en la tolerabilidad o la aparición de efectos secundarios no deseados, como hipotensión y mareo (6).

En consecuencia, la combinación sinérgica de BB con agentes farmacológicos alternativos, particularmente ivabradina, ha surgido como un enfoque seguro y eficaz (7). La ivabradina ejerce su efecto terapéutico a través de un mecanismo de acción único, inhibiendo directamente la corriente If de las células marcapasos dentro del nodo sinusal (SN). La corriente If juega un papel crucial en la despolarización diastólica espontánea de las células automáticas, principalmente

en la frecuencia cardíaca. Al dirigirse selectivamente a esta corriente, la ivabradina reduce la pendiente de este proceso de despolarización, lo que conduce a una disminución posterior de la frecuencia cardíaca sin afectar la contractilidad (8). De acuerdo con las principales guías internacionales, con una evidencia clasificada como recomendación 2a, se recomienda enfáticamente la adición de ivabradina al régimen de tratamiento estándar óptimo en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida que persisten con síntomas (9–11).

La ivabradina es un fármaco bien tolerado con un perfil de seguridad favorable, que presenta menos efectos adversos que los betabloqueadores (BB). Por lo tanto, aunque los BB siguen siendo esenciales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) para mejorar la supervivencia, la ivabradina se puede considerar como una terapia complementaria que mejora la capacidad funcional del paciente. Iniciar el tratamiento combinado temprano, con ambos fármacos, puede acelerar el objetivo de reducir la frecuencia cardíaca (FC) con dosis relativamente más bajas de betabloqueadores inicialmente y disminuir la probabilidad de eventos adversos dependientes de la dosis durante su titulación (6,12).

El presente estudio tiene como objetivo evaluar rigurosamente la eficacia y seguridad de agregar ivabradina a la terapia existente con BB en pacientes con IC. Para lograr este objetivo, analizaremos una serie de casos de pacientes. La población objetivo está compuesta por personas diagnosticadas con Insuficiencia Cardíaca que han estado recibiendo terapia con BB y posteriormente se les ha agregado ivabradina como estrategia terapéutica complementaria.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital privado en San José, Costa Rica, desde 2013 hasta 2023. Este estudio analizó los casos de pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca, pertenecientes al programa de insuficiencia cardíaca del hospital, y que recibieron ivabradina durante la titulación con betabloqueadores. Los pacientes con registros incompletos fueron excluidos del análisis para garantizar la integridad de los datos.

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura
Dr. Mario Speranza-Sánchez, Dr. Esteban Zavaleta-Monestel, Dr. Sebastián Arguedas-Chacón, Dra. Sonia Sancho-Zumbado,
Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor, Dra. Carolina Rojas-Chinchilla, Dra. Sophia Gegunde, Dr. José Pablo Díaz-Madriz, Dr. Jonathan García-Montero



Recopilación de Datos y Medidas de Resultados

Los datos fueron obtenidos de los registros digitales del hospital. Esto incluyó información demográfica del paciente, como la edad, el género, las comorbilidades y antecedentes hereditarios. También se recopiló información asociada con el diagnóstico y tratamiento, como manifestaciones clínicas. Algunos parámetros recopilados incluyeron: frecuencia cardíaca, NYHA, presión arterial, fracción de eyección, ecocardiograma, NT-proBNP, creatinina y nitrógeno ureico en sangre.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 7 casos de pacientes que cumplían con los criterios del estudio. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. La ivabradina se incluyó principalmente en dos casos: para disminuir la frecuencia cardíaca en pacientes que mantenían una frecuencia cardíaca elevada con la terapia con beta bloqueadores, y para ayudar en la tolerancia a dosis aumentadas de beta bloqueadores. Casi la mitad (42.86%) de estos pacientes, tras la adición de ivabradina, lograron con éxito la dosis teóricamente óptima de su medicamento inicial con beta bloqueador.

Ningún paciente mostró un deterioro en su clase funcional de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de Nueva York (NYHA, por sus siglas inglés) después de la introducción de la ivabradina. Un paciente experimentó una mejoría notable en su clase funcional de dos niveles de la escala NYHA, mientras que otros dos mostraron una mejoría de un nivel en la escala funcional. Los pacientes restantes mantuvieron su clasificación inicial de la NYHA al iniciar el medicamento.

La Tabla 2 detalla las alteraciones observadas en los valores de laboratorio y signos clínicos clave antes y después de la administración de ivabradina en los pacientes analizados. Destacadamente, la frecuencia cardíaca promedio experimentó una reducción significativa, pasando de 89.29 latidos por minuto (lpm) antes de la ivabradina a 62.42 lpm después de su introducción. Está marcada disminución, superó los 26 lpm, evidenciando la posible eficacia de la ivabradina en reducir eficazmente la frecuencia cardíaca en esta población de pacientes.

DISCUSIÓN

Este estudio preliminar sugiere que la incorporación de ivabradina en la terapia con beta bloqueadores para la insuficiencia cardíaca podría ser una estrategia efectiva para mejorar la tolerabilidad de los beta bloqueadores. Se observa que 3 de los 7 pacientes (42.86%) alcanzaron la dosis meta de beta bloqueadores después de agregar ivabradina, lo que indica un posible efecto sinérgico independientemente del intervalo de tiempo entre el beta bloqueador inicial y la inclusión posterior de ivabradina. Aunque los cuatro pacientes que no alcanzaron la dosis meta de beta bloqueadores representan una limitación notable, la introducción de ivabradina facilitó aumentos de dosis más frecuentes en este grupo. Esto sugiere un potencial para la optimización futura de su terapia con beta bloqueadores y una mejora en los resultados clínicos. Notablemente, a pesar de no alcanzar la dosis meta-completa, los cuatro pacientes demostraron una reducción significativa en la frecuencia cardíaca en reposo. Esto

Tabla 1
Caracterización de los pacientes con insuficiencia cardíaca que toman ivabradina.

# de paciente	Sexo	Edad	Beta-bloqueador / inicio	Ivabradina inicio	Razón para añadir la ivabradina	Cumplimiento con la dosis meta de bloqueadores
1	Femenino	73	Bisoprolol / 2015	2017	Frecuencia cardíaca elevada a pesar de estar con betabloqueador	Si, después de añadir Ivabradina
2	Masculino	41	Carvedilol / 2022	2022	Terapia adyuvante para el cambio de betabloqueador	No. Ivabradine is added after the first beta-blocker was not tolerated
3	Femenino	82	Carvedilol / 2013	2022	Terapia adyuvante para el cambio de betabloqueador	Si, después de añadir Ivabradina
4	Femenino	84	Bisoprolol / 2020	2020	Frecuencia cardíaca elevada a pesar de estar con betabloqueador	No, no se logran aumentos de dosis más frecuentes del beta bloqueador después de la adición de ivabradina
5	Femenino	68	Carvedilol / 2016	2016	Mejora en tolerancia de titulación de dosis de betabloqueador	No, no se logran aumentos de dosis más frecuentes del beta bloqueador después de la adición de ivabradina
6	Masculino	62	Carvedilol / 2020	2020	Mejora en tolerancia de titulación de dosis de betabloqueador	Si, después de añadir Ivabradina
7	Masculino	89	Bisoprolol / 2019	2019	Mejora en tolerancia de titulación de dosis de betabloqueador	No, no se logran aumentos de dosis más frecuentes del beta bloqueador después de la adición de ivabradina.

Fuente: Elaboración propia.

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura
Dr. Mario Speranza-Sánchez, Dr. Esteban Zavaleta-Monestel, Dr. Sebastián Arguedas-Chacón, Dra. Sonia Sancho-Zumbado, Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor, Dra. Carolina Rojas-Chinchilla, Dra. Sophia Gegunde, Dr. José Pablo Díaz-Madriz, Dr. Jonathan García-Montero



Tabla 2

Seguimiento de valores de laboratorio y signos en pacientes con insuficiencia cardíaca pre- y post- de la adición de ivabradina.

# de paciente	Frecuencia Cardíaca (FC)		Presión arterial (mmHg)		Pro-BNP (pg/mL)		FEVI (%)		NYHA		Sodio (mEq/L)		Potasio (mmol/L)		Creatina Sérica (mg/dL)		BUN (mg/dL)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	95	60	140/80	144/70	3536	580	38	45	II	I	140	142	4.57	4.9	0.68	0.83	13.5	17.0
2	88	55	120/70	110/60	252	119	34	45	II	II	142	136.3	4.6	5.11	0.58	0.60	15.3	12.2
3	70	60	130/70	130/70	3142	3341	29	36	II	II	139	140	5.1	4.6	1.10	1.57	26.0	31.0
4	80	76	125/80	120/80	2444	2275	48	52	II	I	140	138	4.6	4.8	0.70	1.00	14.0	24.0
5	121	56	110/60	110/70	1060	142	26	60	III	I	133	134	4.7	4.8	0.70	1.07	11.0	16.0
6	76	66	110/60	135/80	807	1038	47	60	I	I	140	141	3.8	4.4	1.15	1.06	15.8	12.5
7	95	64	150/80	140/68	589	143	35	52	III	II	141	138	4.9	4.2	0.67	0.49	10.0	14.0

Abreviaciones: Pro-BNP; Péptido natriurético tipo pro-B, FEVI, Fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA, New York Heart Association funcional clase, BUN; Nitrógeno Ureico en Sangre. **Fuente:** Elaboración propia.

evidencia el beneficio adicional de la ivabradina en el control de la frecuencia cardíaca, incluso en casos donde la titulación completa de beta bloqueadores no es inicialmente factible.

La justificación para el uso de ivabradina en la insuficiencia cardíaca se basa en su mecanismo de acción único. Al inhibir selectivamente los canales If, la ivabradina prolonga la fase de despolarización diastólica y, por ende, reduce la frecuencia cardíaca (13). Este enfoque preciso ofrece una ventaja distintiva sobre otros agentes para el control de la frecuencia, ya que evita efectos inotrópicos negativos y preserva la contractilidad. Además, en pacientes con presencia de hipertrofia miocárdica, existe una mayor probabilidad a las arritmias asociadas con corrientes If elevadas. La propiedad inhibidora de If de la ivabradina presenta un posible beneficio secundario al contribuir a la prevención de arritmias en esta población vulnerable (13).

La razón principal para la introducción de ivabradina en los pacientes de este estudio fue doble: en primer lugar, facilitar una transición sin problemas durante los cambios de beta bloqueadores y, en segundo lugar, disminuir aún más la frecuencia cardíaca en reposo cuando la terapia existente no lograba alcanzar el objetivo establecido. La importancia del control óptimo de la frecuencia cardíaca en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca no puede ser extrapolada (14). Reconociendo el papel crucial del control óptimo de la frecuencia cardíaca en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, se vuelve imperativo profundizar en el contexto más amplio de la remodelación cardíaca, el ensayo clínico emblemático SHIFT (Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica con el inhibidor de If ivabradina) y los principios fundamentales de la ley de Frank-Starling. La taquicardia inapropiada en el contexto de la insuficiencia cardíaca compromete el gasto cardíaco, lo que podría llevar a hipotensión e inestabilidad hemodinámica (15).

Afortunadamente, el uso combinado de ivabradina y beta bloqueadores ha surgido como una estrategia potente

para la reducción de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, con beneficios adicionales que se extienden más allá del control del pulso (13). La combinación sinérgica de ivabradina y beta bloqueadores aprovecha sus mecanismos de acción complementarios. La inhibición selectiva de los canales If por parte de la ivabradina reduce demostrablemente la frecuencia y las presiones cardíacas sin comprometer la relajación cardíaca, debido a su efecto lusotrópico único (16). Esto se traduce en un tiempo de diástole prolongado, una contractilidad mejorada del ventrículo izquierdo y un rápido aumento tanto del volumen sistólico como del flujo sanguíneo coronario. Esta potente combinación optimiza así la función cardíaca, promoviendo una mejor entrega de oxígeno y mitigando los efectos perjudiciales de la insuficiencia cardíaca.

Los datos clínicos respaldan la eficacia de la terapia combinada de ivabradina y beta bloqueadores en la reducción significativa de la frecuencia cardíaca en reposo, como se observó en nuestro estudio actual. Además, los estudios han demostrado que esta combinación puede ofrecer beneficios potenciales más allá del simple control de la frecuencia cardíaca, abarcan una reducción en la frecuencia de angina de pecho y una disminución en la dependencia de los nitratos para el manejo de los síntomas (17, 18). Destacadamente, el ensayo SHIFT demostró que la adición de ivabradina redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfatizando aún más el papel crucial de la modulación de la frecuencia cardíaca en la mejora de los resultados clínicos.

La combinación de beta bloqueadores e ivabradina ha mejorado de manera demostrable la tolerabilidad, facilitando la titulación de los beta bloqueadores y reduciendo la incidencia de efectos adversos (16,17). La evidencia clínica sugiere que la titulación de la dosis de beta bloqueadores en conjunto con ivabradina está asociada con una disminución significativa de efectos adversos como fatiga y disnea,

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura

Dr. Mario Speranza-Sánchez, Dr. Esteban Zavaleta-Monestel, Dr. Sebastián Arguedas-Chacón, Dra. Sonia Sancho-Zumbado,

Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor, Dra. Carolina Rojas-Chinchilla, Dra. Sophia Gegunde, Dr. José Pablo Díaz-Madriz, Dr. Jonathan García-Montero



en comparación con la titulación de beta bloqueadores sola. Esto se traduce en un mayor número de pacientes que alcanzan las dosis objetivo de beta bloqueadores, un factor potencialmente relacionado con la mejora de los resultados clínicos, como la reducción de la tasa de muerte y rehospitalizaciones (19,20).

El estudio SHIFT reveló que solo el 49% de los participantes alcanzaron la mitad de la dosis objetivo de beta bloqueadores. Esta baja tasa de cumplimiento se debió principalmente a problemas de tolerancia, resaltando los desafíos significativos asociados con iniciar y titular estos medicamentos. A diferencia de los beta bloqueadores, la ivabradina demostró una tolerabilidad notable en el mismo estudio, con un 70% de los pacientes alcanzando la dosis meta dentro de un año y efectos adversos infrecuentes (18).

La acción de la ivabradina va más allá de la mera reducción de la frecuencia cardíaca, mejorando de manera demostrable los resultados fisiológicos y funcionales en pacientes con insuficiencia cardíaca. El consumo pico de oxígeno, un indicador del intercambio de oxígeno aumenta significativamente, lo que conduce a una mejora en la clase funcional NYHA, una medida de las actividades diarias. Esto se traduce en una notable elevación en la calidad de vida, abarcando el bienestar físico y emocional. Además, los pacientes experimentan un mejor rendimiento físico y capacidad de ejercicio (21). Es crucial reconocer que los cambios observados en nuestro estudio no son atribuibles únicamente a la introducción de ivabradina. Los datos abarcan años de citas con pacientes, donde la gestión personalizada y diversos factores indudablemente influyeron en las trayectorias individuales de los pacientes. Por lo tanto, nuestro enfoque principal se centra en la evolución de la frecuencia cardíaca y la tolerancia a los beta bloqueadores dentro de este marco. La Tabla 1 aclara aún más las diferencias específicas observadas en los pacientes en el momento de la introducción de ivabradina y la fundamentación

Este estudio reconoce varias limitaciones. En primer lugar, la duración y el protocolo de administración de ivabradina variaron entre los pacientes, lo que limita la capacidad para extraer conclusiones definitivas sobre su eficacia a largo plazo y estrategia de dosificación óptima. Además, al ser un análisis retrospectivo, los hallazgos reflejan la trayectoria observada de pacientes que ya habían recibido tratamiento, impidiendo el establecimiento de causalidad subyacente para su inclusión. A pesar de estas limitaciones, compartir estos datos tiene un valor significativo. Permite evidenciar el papel de la ivabradina en la práctica diaria clínica de insuficiencia cardíaca, especialmente en el contexto de la región latinoamericana, donde la investigación sobre este tema es relativamente escasa. Además, las mejoras observadas tanto en el control de la frecuencia cardíaca como en la tolerabilidad a los beta bloqueadores ofrecen conocimientos importantes y posibles vías para investigaciones adicionales.

Conclusión: Los hallazgos sugieren que la adición de ivabradina a la terapia con beta bloqueadores en pacientes con insuficiencia cardíaca reduce significativamente la frecuencia cardíaca en reposo y facilita alcanzar potencialmente las dosis meta de los beta bloqueadores, lo que podría traducirse en mejores resultados clínicos. Aunque estos resultados preliminares alientan a una exploración más detallada, se requieren estudios prospectivos con cohortes de pacientes más grandes y protocolos estandarizados para confirmar definitivamente la eficacia y el perfil de seguridad de este enfoque combinado en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

AGRADECIMIENTOS: Este trabajo fue apoyado por laboratorios Servier.

REFERENCIAS

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596.
2. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):17058.
3. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GM, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(17):3272–87.
4. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. 2023. 91:(Suplemento 2):1-80.
5. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488–504.
6. Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y, Figliozzi S, Parrinello R, Di Pasquale P, et al. Beta-Blockers and Ivabradine in Chronic Heart Failure: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):101–10.
7. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. *Cardiology*. 2015;131(4):218–24.
8. Tsutsui H, Momomura S, Ichi, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure —J-SHIFT Study—. *Circ J*. 2019;83(10):2049–60.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131.
11. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for

El papel de la Ivabradina y la titulación de los betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca: una serie de casos y revisión de la literatura

Dr. Mario Speranza-Sánchez, Dr. Esteban Zavaleta-Monestel, Dr. Sebastián Arguedas-Chacón, Dra. Sonia Sancho-Zumbado,

Dr. Ricardo Quesada-Villaseñor, Dra. Carolina Rojas-Chinchilla, Dra. Sophia Gegunde, Dr. José Pablo Díaz-Madriz, Dr. Jonathan García-Montero



- optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
12. Lopatin YM, Cowie MR, Grebennikova AA, Sisakian HS, Pagava ZM, Hayrapetyan HG, et al. Optimization of heart rate lowering therapy in hospitalized patients with heart failure: Insights from the Optimize Heart Failure Care Program. *Int J Cardiol.* 2018;260:113–7.
 13. Badu-Boateng C, Jennings R, Hammersley D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(11):199–207.
 14. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for treatment of heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(5):393–402.
 15. Inoue T, Matsunaga K, Kobayashi W, Minamino T. Successful treatment with ivabradine in a β -blocker-refractory patient with acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Case Rep.* 2023;11(3):e6890.
 16. Camici PG, Gloekler S, Levy BI, Skolidis E, Tagliamonte E, Vardas P, et al. Ivabradine in chronic stable angina: effects by and beyond heart rate reduction. *Int J Cardiol.* 2016;215:1–6.
 17. Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Werdan K. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: Age-related results from the ADDITIONS study. *Spec Issue Stress Aging* 2014;59:34–41.
 18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2010;376(9744):875–85.
 19. Glezer M, Vasyuk Y, Karpov Y. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blockers versus uptitration of beta-blockers in patients with stable angina (CONTROL-2 study). *Adv Ther.* 2018;35:341–52.
 20. Lopatin Y, Grebennikova A, Sisakian H, Hayrapetyan H, Pagava Z, Glezer M, et al. Abstract 12310: Benefits of Early Co-administration of Beta-blockers and Ivabradine in Patients Hospitalized Due to Worsening Heart Failure: Insights From a Prospective Pragmatic Study Within the Optimize Heart Failure Care Program. *Circulation.* 2017;136(suppl_1):A12310–A12310.
 21. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, et al. Impact of “Off-Label” Use of Ivabradine on Exercise Capacity, Gas Exchange, Functional Class, Quality of Life, and Neurohormonal Modulation in Patients With Ischemic Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):349–55.