

Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

Estudio SHIFT: papel de la ivabradina en la insuficiencia cardiaca y su importancia en la práctica clínica

José Ramón González Juanatey^{a,*}, Manuel Anguita Sánchez^b, Sergio Raposeiras Roubín^a y Juan Carlos Castillo Domínguez^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Palabras clave:
Insuficiencia cardiaca
Estudio SHIFT
Ivabradina

RESUMEN

El Systolic Heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) es un estudio de referencia sobre un enfoque novedoso en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, acorde con el hecho de que la frecuencia cardiaca elevada no sólo es un marcador de riesgo, sino también un factor de riesgo modificable con potencial para ser objetivo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica deprimida. Incluyó a 6.558 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 35\%$) y ritmo sinusal ≥ 70 lpm; se objetivó con ivabradina un beneficio adicional en la reducción del combinado de muerte cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca, a expensas fundamentalmente de la reducción de las hospitalizaciones por reagudización de la clínica congestiva. Asimismo, tenía un efecto adicional en el proceso de remodelado ventricular y en la calidad de vida, con una tasa muy baja de efectos secundarios. La combinación de la eficacia y la seguridad de este fármaco es un hecho que sin duda determina la inclusión de la ivabradina en las guías de práctica clínica de insuficiencia cardiaca.

The SHIFT Study: The Role of Ivabradine in the Treatment of Heart Failure and Its Relevance in Clinical Practice

ABSTRACT

The Systolic Heart failure treatment with I_f inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) is a case-referent study of a novel approach to the treatment of patients with heart failure. The rationale is that a high heart rate is not only a risk marker for disease but is also a modifiable risk factor that could serve as a therapeutic target in patients with heart failure and depressed systolic function. The study enrolled 6558 patients with chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction (i.e. an ejection fraction $\leq 35\%$) and a sinus rhythm of 70 beats/min or higher. It was found that the addition of ivabradine resulted in a reduction in the combined endpoint of cardiovascular death or readmission for heart failure, which was mainly due to a reduction in hospitalization for exacerbations of congestive symptoms. In addition, ivabradine also had an additive effect on ventricular remodeling and quality of life, and the adverse effect rate was very low. Taken together, the favorable efficacy and safety of this drug guarantee ivabradine's inclusion in clinical practice guidelines for heart failure.

Keywords:
Heart failure
SHIFT study
Ivabradine

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico de gran relevancia, debido a su elevada y creciente prevalencia¹ y sus elevadas morbilidad y mortalidad². Estos problemas se agravan con la edad, ya que su prevalencia aumenta exponencialmente con los años¹ y su pronóstico empeora en pacientes ancianos^{3,4}. En las últimas décadas se han desarrollado fármacos que han mejorado el pronóstico de la IC,

como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), los antialdosterónicos y los bloqueadores beta. Su utilización ha permitido mejorar el pronóstico de la IC⁵, aunque esta mejora sólo se ha traducido en un ligero efecto favorable en la población general de pacientes con IC². Una de las razones para este menor efecto positivo del tratamiento en la población general es que estos fármacos, así como los dispositivos de tratamiento eléctrico (resincronización, des-

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Planta-2, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Trav. da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es (J.R. González Juanatey).

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IC: insuficiencia cardiaca
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

fibriladores implantables), sólo han demostrado su eficacia en casos de IC con función sistólica deprimida^{6,7}, mientras que no existe evidencia acerca de su utilidad para mejorar el pronóstico en pacientes con IC y función sistólica conservada, que representan aproximadamente la mitad de todos los casos de IC¹. De hecho, diversos estudios han demostrado que en los últimos años se ha reducido la mortalidad de la IC con función sistólica deprimida, pero no la de la IC con función sistólica conservada⁸⁻¹⁰. Pero incluso en la IC con función sistólica deprimida ha habido un «parón» en el desarrollo de nuevos fármacos con efecto pronóstico favorable. Hasta el año 2010, cuando se publicó el estudio SHIFT, ningún otro nuevo grupo farmacológico (como los antagonistas de la vasopresina o de la endotelina, nuevos inotrópicos, etc.) había conseguido demostrar resultados positivos añadidos a los de los fármacos clásicos.

La ivabradina es un inhibidor específico de la corriente I_f en el nódulo sinoauricular, cuyo único efecto es disminuir la frecuencia cardiaca sinusal por un mecanismo distinto que los bloqueadores beta. No modifica la conducción intracardiaca, la presión arterial ni la contractilidad miocárdica, ni siquiera en pacientes con depresión de la función sistólica¹¹. Diversos estudios han demostrado el efecto antiisquémico y antianginoso de este fármaco en pacientes con angina crónica estable^{12,13}, así como su seguridad y la posible reducción de eventos coronarios en pacientes con enfermedad coronaria estable y disfunción sistólica ventricular izquierda con frecuencia cardiaca elevada, superior a 70 lpm (estudio BEAUTIFUL)¹⁴. En este último estudio, se demostró que una frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm se asociaba a un aumento del 34% en el riesgo de muerte cardiovascular y un incremento del 53% en las hospitalizaciones por IC, en comparación con lo observado en frecuencias < 70 lpm¹⁵. Con estas bases se diseñó el estudio SHIFT, en pacientes con IC crónica, disfunción sistólica, ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca basal en reposo ≥ 70 lpm, cuyos resultados se comentan a continuación¹⁶.

En el presente artículo se discuten las implicaciones para la práctica clínica de los resultados del estudio SHIFT. Se presentan, en primer lugar y de forma resumida, las evidencias y los resultados de los estudios con ivabradina en pacientes con IC y disfunción sistólica, básicamente los del SHIFT, pero también sus antecedentes (BEAUTIFUL) y algunos subanálisis del SHIFT recientemente publicados, para después debatir acerca del papel que debe tener este fármaco en el manejo de la población «real» de pacientes con IC en la práctica diaria.

IVABRADINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA ACTUAL?

Los antecedentes: el estudio BEAUTIFUL

El estudio BEAUTIFUL¹⁴ incluyó a 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $< 40\%$), aleatorizados a recibir ivabradina a dosis de 7,5 mg/12 h, empezando por 5 mg/12 h, o placebo. Casi el 90% de los pacientes habían tenido un infarto de miocardio previo. El objetivo primario del estudio fue la combinación de muerte cardiovascular, ingreso por infarto de miocardio o ingreso por IC. Aunque el BEAUTIFUL no es propiamente dicho un estudio en pacientes con IC, ya que esta no se exigía como criterio de inclusión, el 85% de los pacientes incluidos tenían en la visita inicial IC en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II (61%) o III (24%). Los resultados del estudio, en el total de la muestra, con una frecuencia cardiaca media de 71,6 lpm, se muestran en la tabla 1, y no existen diferencias entre los pacientes tratados con ivabradina y los tratados con placebo en el objetivo primario combinado ni en los objetivos secundarios integrantes del combinado. Cuando se analizó al subgrupo de pacientes con frecuencia cardiaca basal ≥ 70 lpm, la ivabradina no redujo de forma significativa la incidencia del objetivo primario ni tampoco la de mortalidad total y la de ingresos por IC, pero sí la incidencia de ingresos por infarto de miocardio y la de revascularización coronaria (tabla 2).

La evidencia: el estudio SHIFT

Con este antecedente se diseñó el estudio SHIFT¹⁶, que incluyó a 6.558 pacientes con IC crónica, disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI $\leq 35\%$), ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca en reposo ≥ 70 lpm. La clase funcional de la IC era II en el 49% de los casos y III en el 50%, con muy pocos pacientes en clase IV. Se requería un ingreso por IC en el año previo a la inclusión y los pacientes deberían

Tabla 1

Resumen de los resultados del estudio BEAUTIFUL en la población total (n = 10.917)

	Ivabradina, % (n = 5.479)	Placebo, % (n = 5.438)	HR (IC95%)	p
Objetivo primario	15,4	15,3	1,00 (0,91-1,10)	0,94
<i>Mortalidad</i>				
Total	10,4	10,1	1,04 (0,92-1,16)	0,55
Cardiovascular	8,6	8	1,07 (0,94-1,22)	0,32
Cardiaca	2,5	2,8	0,89 (0,71-1,12)	0,33
<i>Eventos de IC</i>				
Ingresos por IC	7,8	7,9	0,99 (0,86-1,13)	0,85
Muerte CV/ingresos por IC	13,8	13,3	1,04 (0,94-1,15)	0,48
<i>Eventos coronarios</i>				
IAM	3,6	4,2	0,87 (0,72-1,06)	0,16
Revascularización	2,8	3,4	0,83 (0,67-1,02)	0,078

CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019455>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019455>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)