

Ensayo clínico sobre los efectos de la ivabradina en la insuficiencia cardiaca crónica: estudio SHIFT

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.

Antecedentes: La insuficiencia cardiaca crónica conlleva una causa importante de morbilidad y mortalidad. La elevación de la frecuencia cardiaca es un factor de riesgo para los eventos vasculares. Se pretende analizar el efecto de la reducción de la frecuencia cardiaca mediante el uso de ivabradina que inhibe selectivamente el nodo sinusal.

Métodos: Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (clase II-IV) que además tenían: 1) fracción de eyección $\leq 35\%$; 2) ritmo sinusal; 3) frecuencia cardiaca ≤ 70 latidos por minuto; 4) ingreso por insuficiencia cardiaca en el último año; y 5) tratamiento de base de la insuficiencia cardiaca estable, incluyendo betabloqueantes. Los pacientes fueron aleatorizados según un esquema de escalonamiento de placebo o ivabradina hasta 7,5 mg cada 12 horas. La variable principal de valoración fue el evento combinado de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardiaca. El análisis de los datos se realizó por intención de tratar. El número de registro de este ensayo es ISRCTN70429960.

Resultados: Se aleatorizaron 6.558 pacientes (3.268 en el brazo de ivabradina y 3.290 en el de placebo). Para el análisis se dispuso de datos en 3.241 pacientes del grupo de ivabradina y 3.264 de placebo. La media de seguimiento fue de 22,9 meses (rango intercuartil: 18-28). El 24% de los pacientes del grupo de ivabradina (793) y el 29% del de placebo (937) sufrieron un evento incluido en la variable principal combinada (HR 0,82; IC 95% 0,75-0,90; $p < 0,0001$). Las diferencias se observaron fundamentalmente en la hospitalización por insuficiencia cardiaca (672 [21%] placebo vs 514 [16%] ivabradina; HR 0,74, 0,66-0,83; $p < 0,0001$) y muerte por insuficiencia cardiaca (151 [5%] vs 113 [3%]; HR 0,74, 0,58-0,94; $p = 0,014$). Sucedieron menos efectos adversos en el grupo de ivabradina (3.388 eventos) que en el de placebo (3.847; $p = 0,025$). El 5% de los pacientes (150) tratados con ivabradina presentaron bradicardia sintomática, comparado con el 1% (32) del grupo placebo ($p < 0,0001$). Se registraron efectos visuales (fosfenos) en el 3% de los pacientes del grupo de ivabradina (89) y del 1% del de placebo (15) ($p < 0,0001$).

Interpretación: Nuestros resultados demuestran que la reducción de la frecuencia cardiaca mediante el uso de ivabradina mejora la evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca y confirma la importancia de la frecuencia cardiaca en la fisiopatología de este síndrome.

Comentario

Como consecuencia de los avances terapéuticos demostrados en los ensayos clínicos realizados en las dos últimas décadas, el pronóstico actual de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) sistólica ha mejorado considerablemente. Sin embargo, se pensaba que el tratamiento farmacológico estaba ya agotado, y el progreso había que orientarlo por la vía de los dispositivos u otras técnicas no farmacológicas.

El estudio SHIFT supone un paso adelante en el manejo de la IC sistólica e incorpora un fármaco perteneciente a una nueva familia molecular. El mensaje es claro: los pacientes con IC sistólica sintomática (clases II-IV) y una frecuencia cardiaca mayor de 70 latidos por minuto, además del tratamiento de base ya consolidado deben recibir ivabradina. Evidentemente la adición de un nuevo fármaco suscita dudas e interrogantes al clínico que atiende a este paciente como:

- ¿La ivabradina sustituye a alguno de los fármacos básicos de la IC sistólica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonista de la aldosterona)? La respuesta es no. La ivabradina no altera la pauta previamente recomendada en las guías.
- ¿Puede usarse la ivabradina en combinación con betabloqueantes? Sí, la toma de betabloqueantes no contraindica en absoluto el uso de ivabradina. En el estudio SHIFT el 90% de los pacientes estaban en tratamiento betabloqueante y la adición de ivabradina supuso un beneficio incuestionable. La condición es que la frecuencia cardiaca esté por encima de 70 latidos por minuto y que monitorizamos el efecto para el escalonamiento de la dosis, como con cualquier otro fármaco.
- ¿Cuál es el potencial de uso de ivabradina? Muchos pueden pensar que si el paciente está bien betabloqueado no sería necesario introducir ivabradina, pero la observación de la práctica clínica demuestra que la realidad es bien distinta. Casi todos los registros evidencian que en más del 50% de los pacientes con IC sistólica la frecuencia cardiaca es mayor de 70 latidos por minuto.
- ¿Podrían estar mejor betabloqueados? Posiblemente sí, pero la realidad es que no lo están.

Mi opinión: utilice el betabloqueante hasta conseguir una reducción de la frecuencia cardiaca menor de 70 latidos por minuto, pero si no la alcanza, bien por una contraindicación formal, bien por intolerancia o simplemente porque usted considera que no puede incrementar la dosis, utilice ivabradina.

L. Manzano Espinosa

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Vascular,
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario
Ramón y Cajal, Madrid, España, Grupo de Insuficiencia
Cardiaca de la SEMI
Correo electrónico: luis.manzano@uah.es

doi:10.1016/j.rce.2011.03.017