



Estudios previos

Jordi Bruguera Cortada
Hospital del Mar. I MAS.
Barcelona

Frecuencia a en reposo

Elemento predictivo independiente de mortalidad CV (población general e hipertensos)

Más de 155.000 pacientes incluidos – Seguimiento de 8-36 años

Estudio	Población	Seguimiento	Mortalidad cardiovascular	RR
Compañía del gas de Chicago '80	1233 V	15 a	>94 vs. ≤60 lpm	2,3
Proyecto de la Ass. Cardiológ. '80	33.781 VyM	22 a	≥90 vs. <70 lpm	V: 1,6 M: 1,1 (ns)
Framingham '93	4530 VyM HTN	36 a	>100 vs. <60 lpm	V: 1,5 M: 1,4 (ns)
British Regional Heart '93	735 V	8 a	>90 vs. ≤90 lpm	Muerte por CI 3,3
Spandau '97	4756 VyM	12 a	Muerte súbita	5,2 por 20 lpm
Benetos '99	19.386 VyM	18,2 a	>100 vs. <60 lpm	V: 2,2 M: 1,1 (ns)
Castel '99	1938 VyM	12 a	5º frente a 3º quintil	V: 1,6 M: 1,1
Cordis '00	3257 V	8 a	≥90 vs. <70 lpm	2,0
Reunanen '00	10.717 VyM	23 a	V: 1,4 (>84 vs. <60)	M: 1,5 (>94 vs. <66)
Thomas '01	60.343 V HTN	14 a	>80 vs. ≤80 lpm	<55 a:1.5 >55 a:1.3
Matiss '01	2533 V	9 a	por 20 lpm: 1,5	≥90 vs. <60 lpm: 2.7
Ohasama '04	1780 VyM	10 a	V: 1,2 M: 1,1 (ns) por 5 lpm	
Okamura '04	8800 VyM	16,5 a	por 11 lpm (1 DE) V: 1,3 M: 1,2	
Jouven '05	5713 V	23 a	Muerte súbita por IAM 3,92 (>75 lpm)	

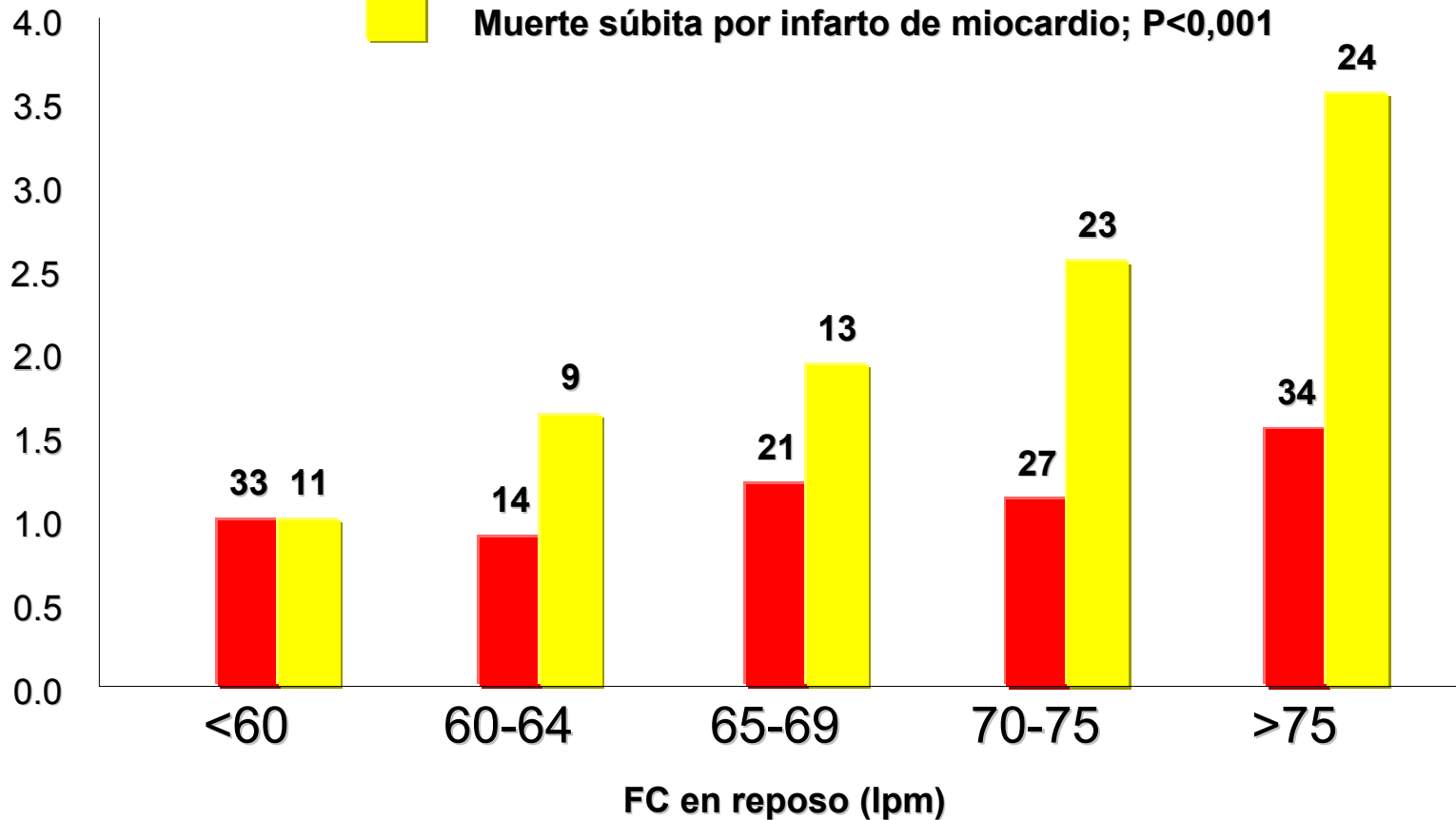
V = varones; M = mujeres; vs. = frente a; CI = cardiopatía isquémica

Individuos Sanos FC en reposo y mortalidad CV

n=5713 hombres; 23 años de seguimiento; PE

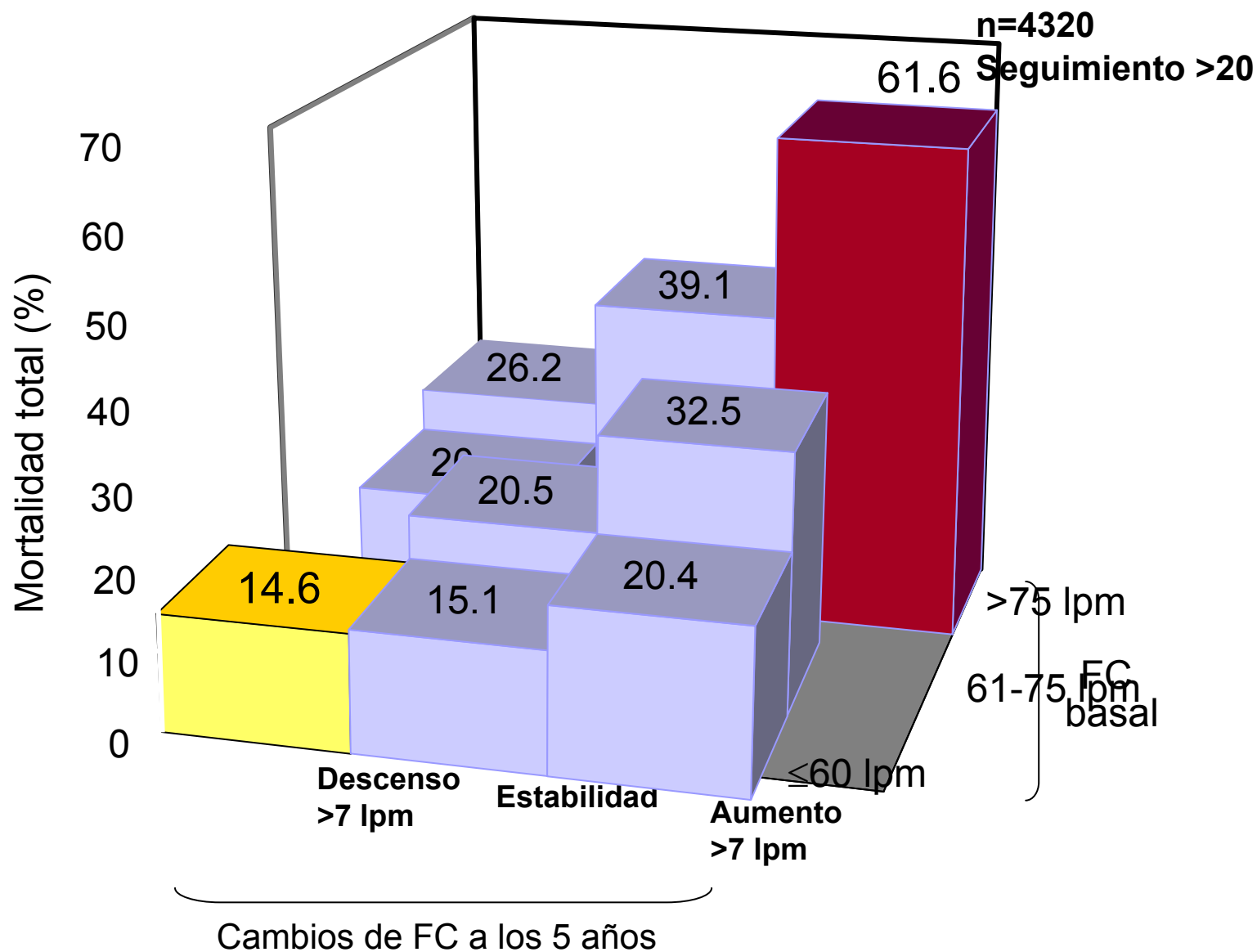
Riesgo relativo

- Muerte no súbita por infarto de miocardio; P=0,02
- Muerte súbita por infarto de miocardio; P<0,001



Individuos Sanos

Reducción de la FCM y la supervivencia



Poblaciones 2007: la frecuencia cardíaca en reposo predice el riesgo de forma independiente (HTA, diabetes, dislipemia, post-IAM, ICC)

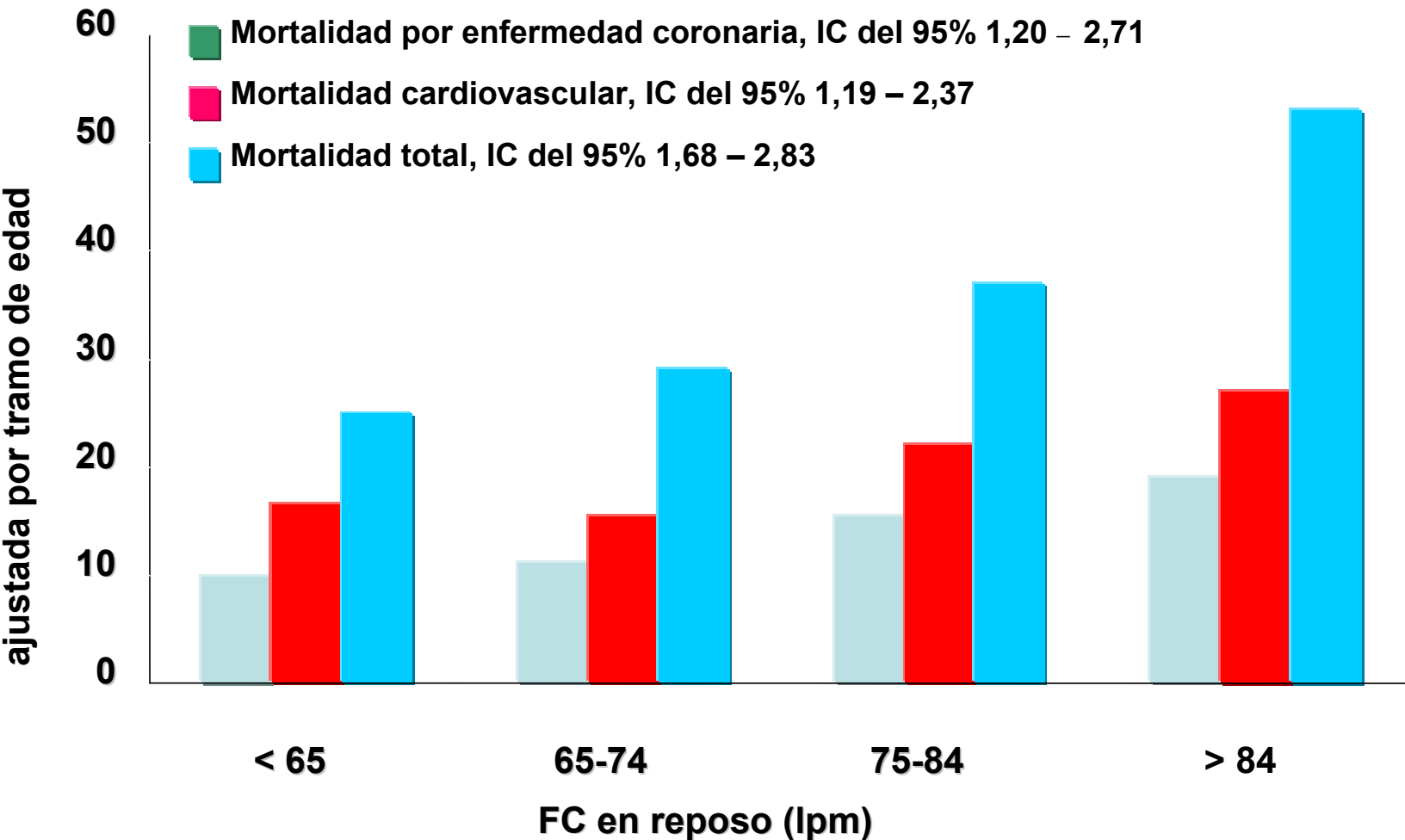
aproximadamente 330.000 pacientes incluidos/seguimiento hasta de 20 años

	Población	Seguimiento	Frecuencia cardíaca (FC) y mortalidad total y CV
datos de investigación MG ¹	256.026	> 6 meses	FC y RFC = FR de la mortalidad por todas las causas
Estocolmo ²	2449 indiv.	26 años	FC = FR de la mortalidad masculina
S ³	1332	12 años	FC = FR de la mortalidad
PS ⁴	6595 hiperlipid	4,9 años	FC = predice la variable principal
SEARCH ⁵	21.050 HTA	1 año	FC = predice MAU
	11.043	20 años	FC = FR de mortalidad total y CV
g. de revasc. coron. ⁷	1022	1 mes	FC = FR de episodios cirug. de revasc.; IM e ictus
a RICO ⁸	703 post-IAM	1 año	FC = FR de la mortalidad
FAST-MI ⁹	3059 post-IAM	6 meses	FC = FR de mortalid.; efecto de β B = mediado por RF
OPERA ¹⁰	2151 Post-IM	1 año	FC = FR de la mortalidad
ensayos sobre β B ¹¹	22 618 ICC	6-58 meses	RFC = reducción de la mortalidad
encia renal crónica ¹²	485 IRC + DVI	20 meses	FC = FR muerte súbita de origen cardíaco
I y II ¹³	761 STEMI/shock	1 mes	FC = FR de la mortalidad
de Suiza ¹⁴	523 diabéticos	23 meses	FC = FR de la mortalidad

Pacientes hipertensos

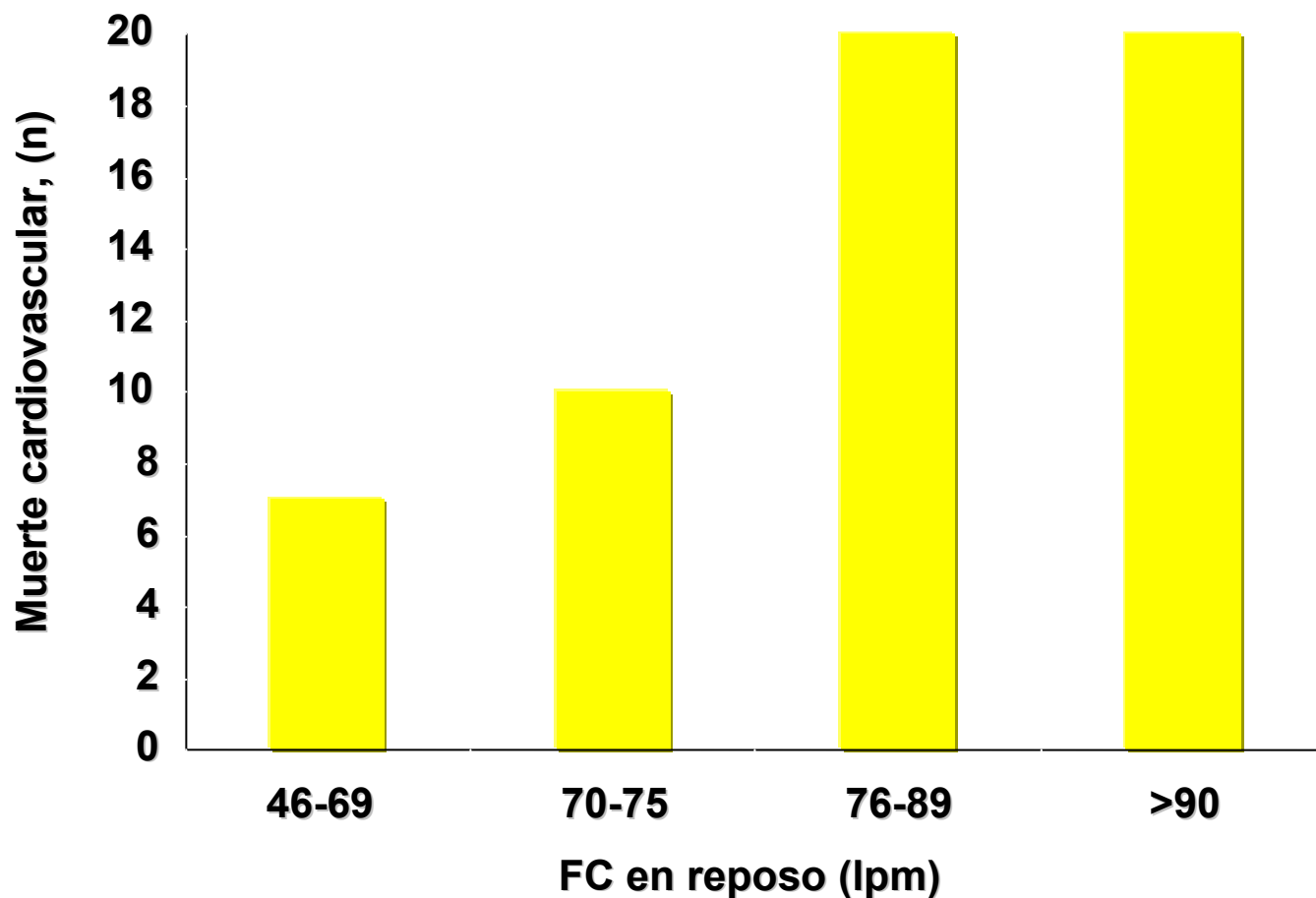
En reposo y mortalidad por cualquier causa

Framingham. n=2037 varones; seguimiento de 36 años; ECG

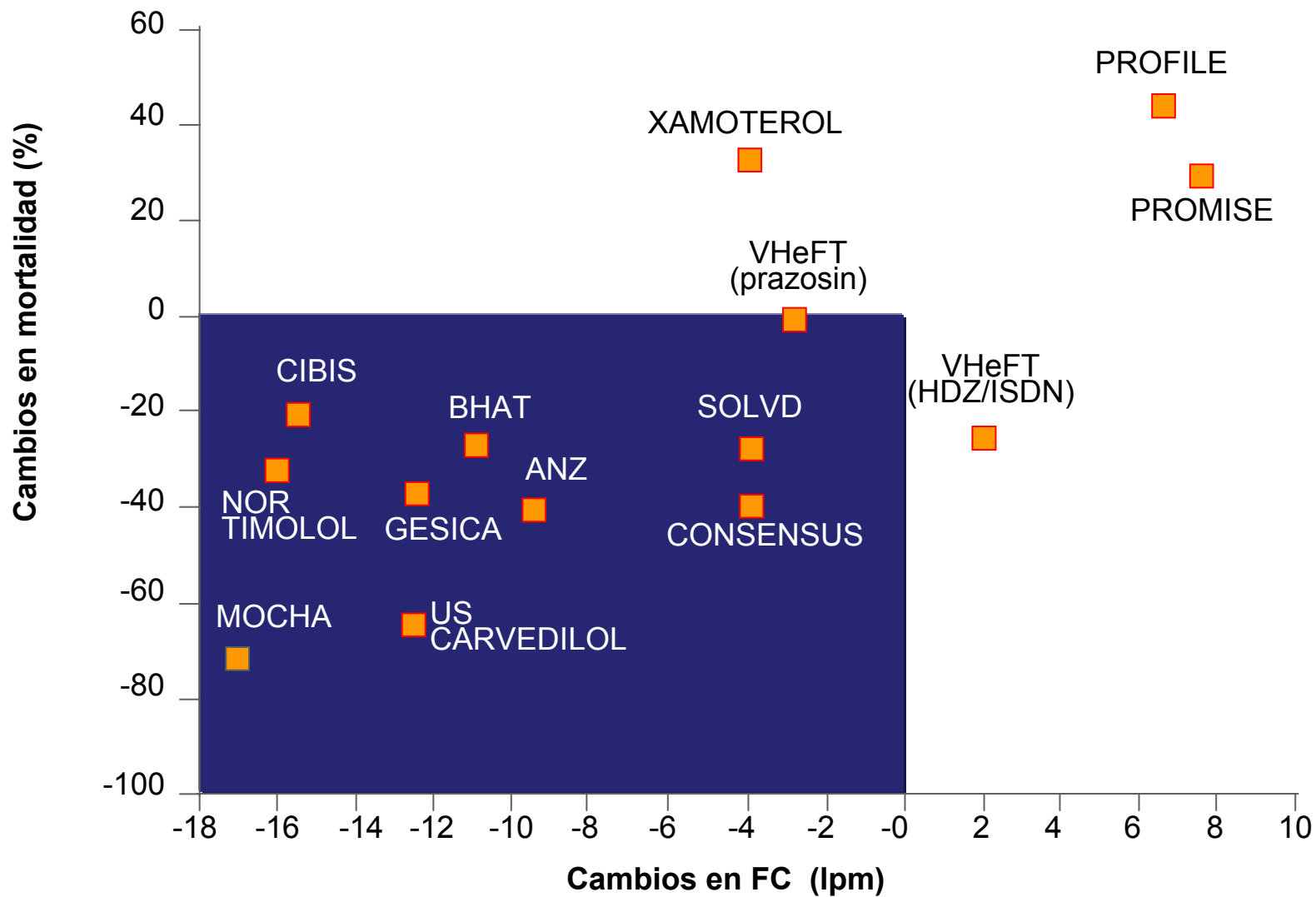


Pacientes diabéticos tipo 2

FC en reposo y muerte cardiovascular

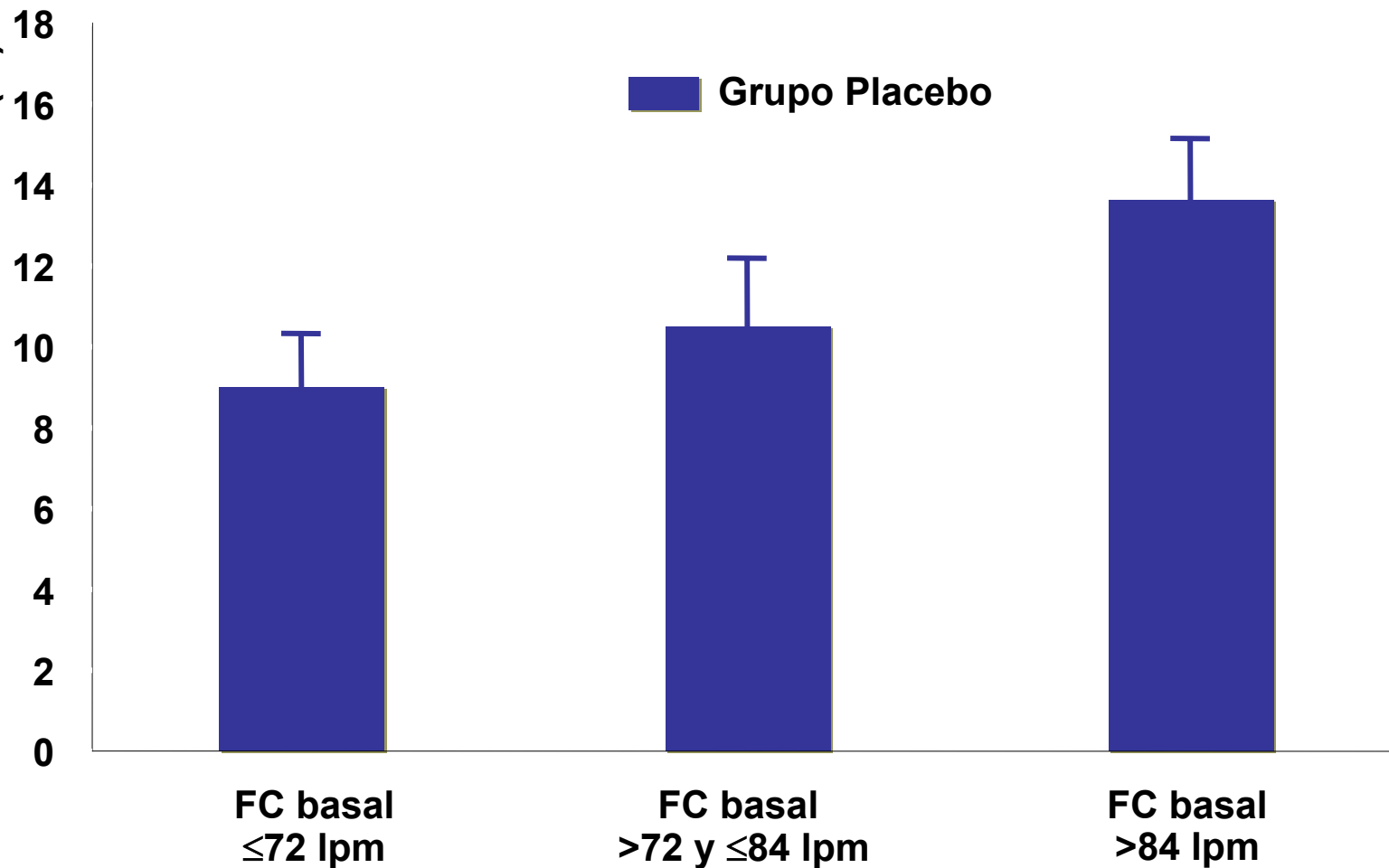


Relación entre los cambios en FC y mortalidad en insuficiencia cardíaca



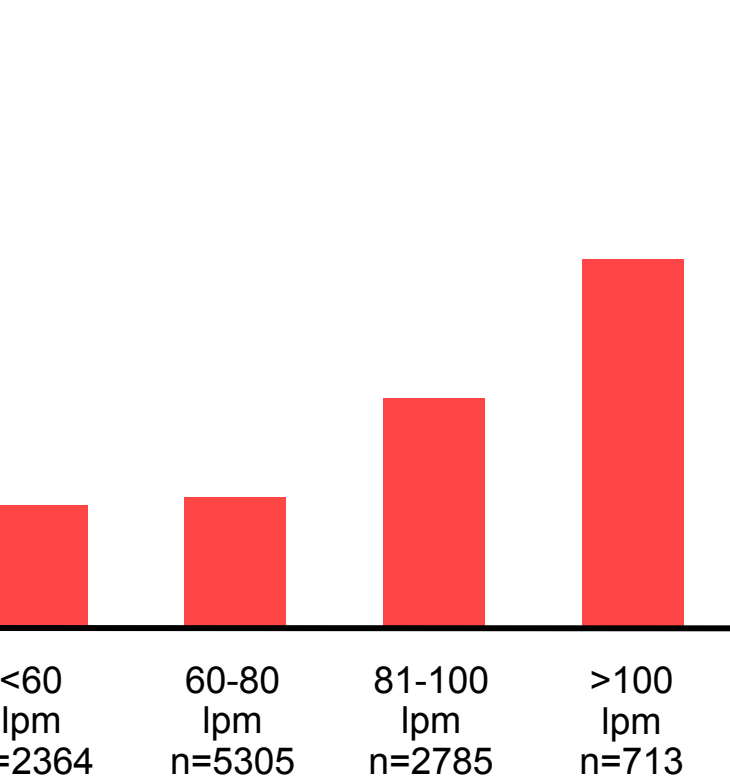
Mortalidad al cabo de un año según la frecuencia cardíaca basal en el ensayo QBS II

n=1268 pacientes con ICC

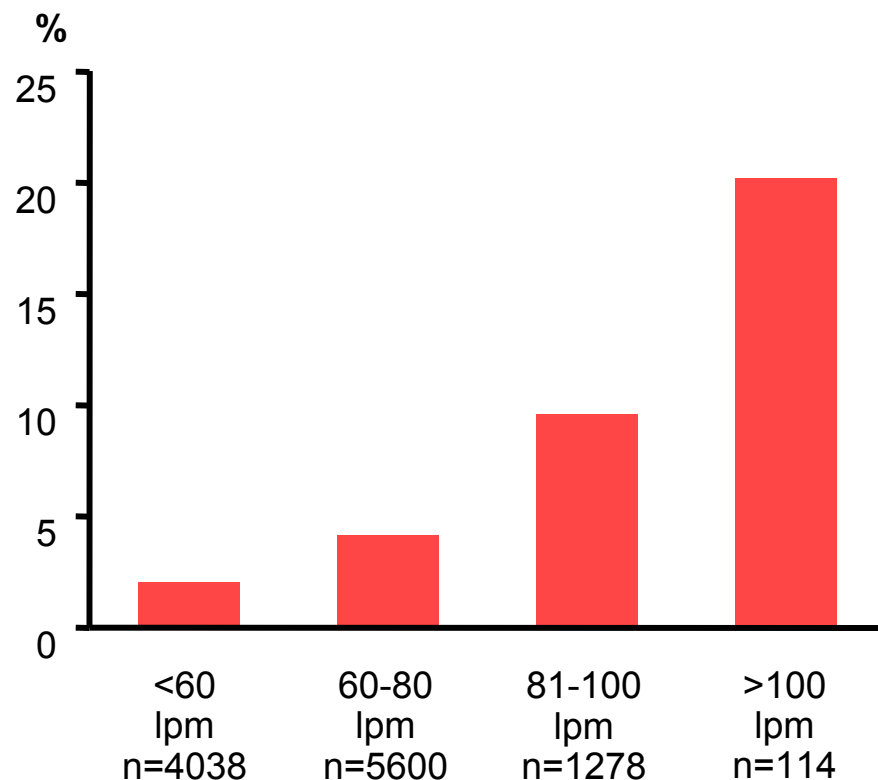


Frecuencia cardíaca y mortalidad en el estudio GISS-3

FC en el ingreso y mortalidad intrahospitalaria (n=11.020 con IAM)



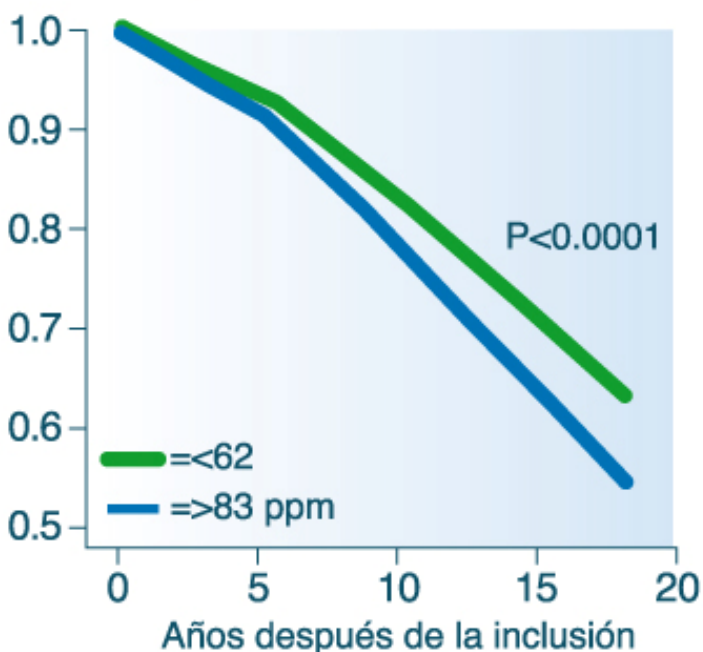
FC en el momento del alta y mortalidad a los 6 meses (n=11.020 con IAM)



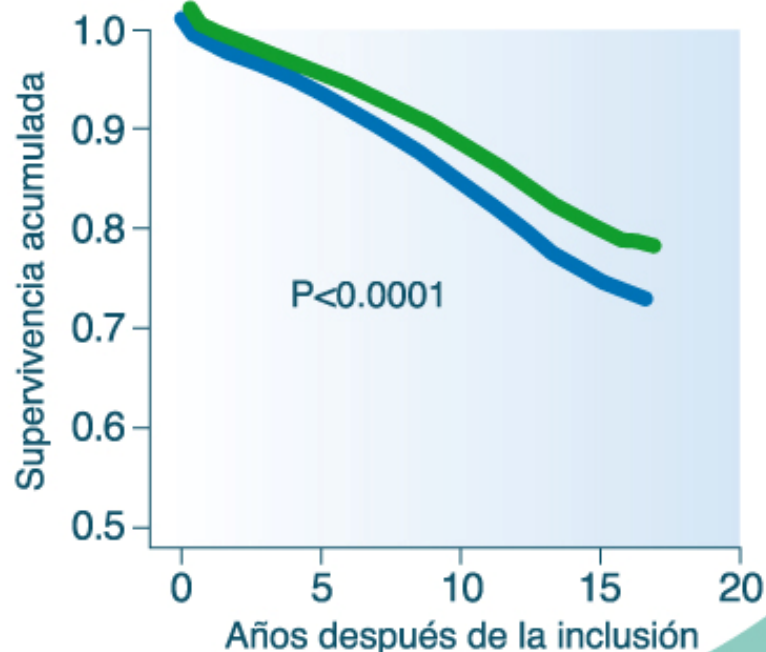
La frecuencia cardíaca (FC) en reposo elevada se asocia con una alta mortalidad en la enfermedad coronaria (EC)

El registro CASS: n=24913; seguimiento 14.1 años

Curvas de supervivencia ajustada para mortalidad total



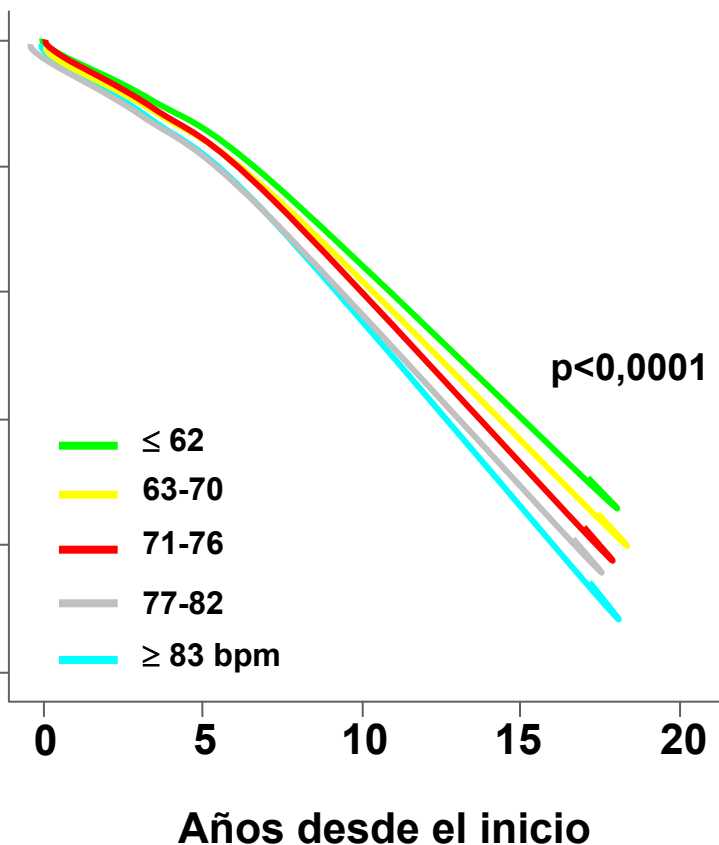
Curvas de supervivencia ajustada para mortalidad cardiovascular



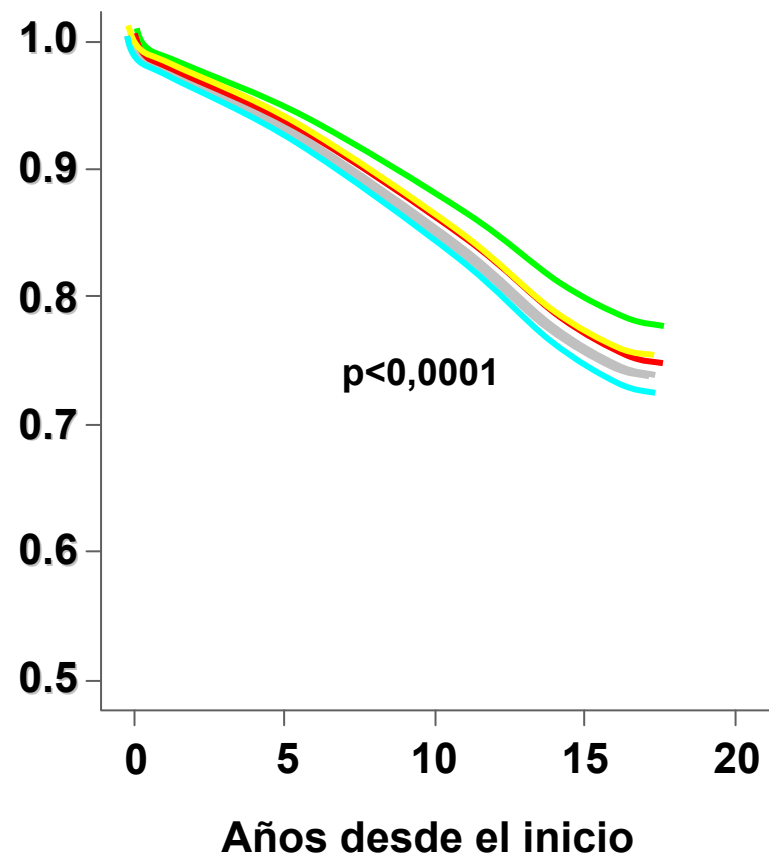
Pacientes coronarios: La FC elevada es un indicador independiente de mortalidad

n=24 913; 14.1 años de seguimiento

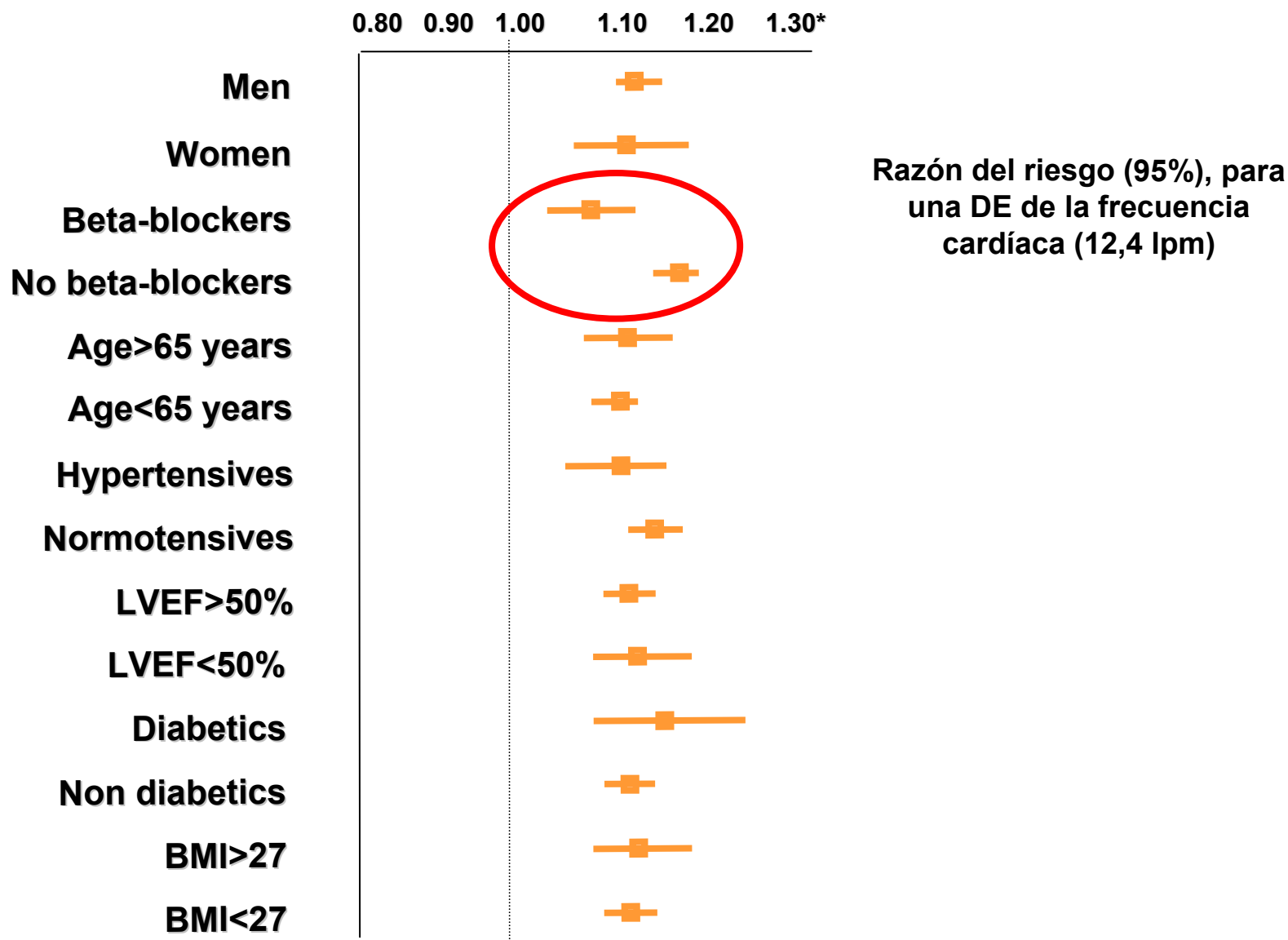
Mortalidad total



Muerte cardiovascular



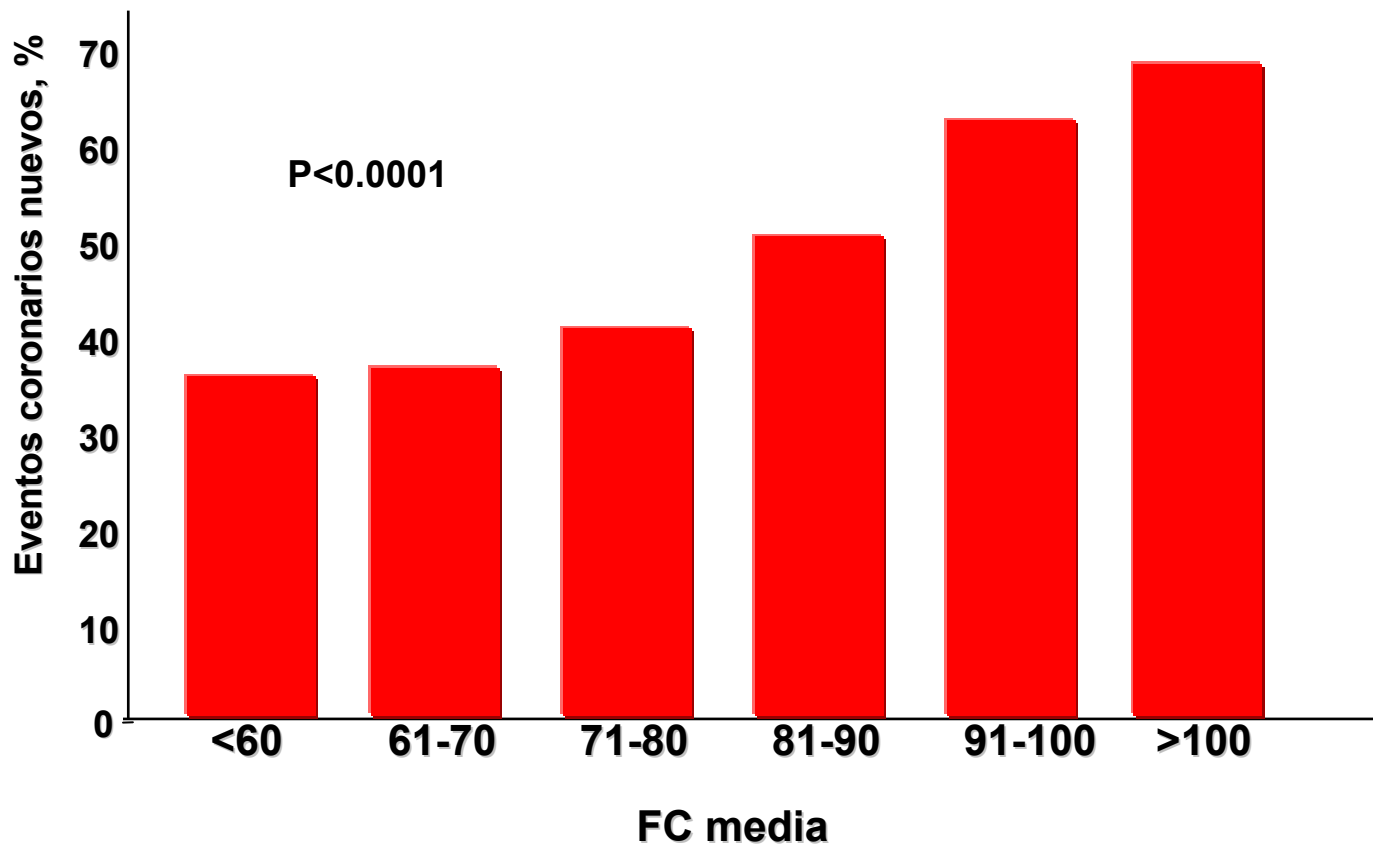
Pacientes coronarios: La FC es un indicador pronóstico independiente incluso del uso de betabloqueantes



Oy SCA: El aumento de la F Caum entael riesgo relativo de sufrir un evento coronario. Estudio Aronov.

n=1.311 pacientes ancianos coronarios;
48 meses de seguimiento; 24-h AECG

↗ 5 lpm de FC → ↗ 1.14 RR de eventos coronarios



Reducción de la frecuencia cardíaca y descenso de las muertes de origen cardíaco después del IM

Metarregresión de 17 estudios controlados

Criterio de valoración	Reducción porcentual del riesgo relativo	
	para 10 lpm	para 15 lpm
Muerte de origen cardíaco	30%	41%
Muerte por cualquier causa	20%	28%
Reinfarto	21%	30%
Muerte súbita	39%	52%

Conclusión:

El efecto beneficioso de los betabloqueantes y de los antagonistas del calcio para los pacientes que han sufrido un IM se relaciona proporcionalmente con el descenso de la FC en reposo.

La ausencia de heterogeneidad residual señaló que la disminución de la FC en reposo podría constituir un determinante esencial del beneficio clínico.

Conclusión

La frecuencia cardíaca se asocia de manera positiva a la mortalidad total y al riesgo de presentar eventos cardiovasculares mortales o no mortales.

Esta asociación es poderosa y no depende de otros factores de riesgo.

Esta asociación está presente a todas las edades y en diferentes ámbitos clínicos, al margen de la presencia de enfermedades asociadas.

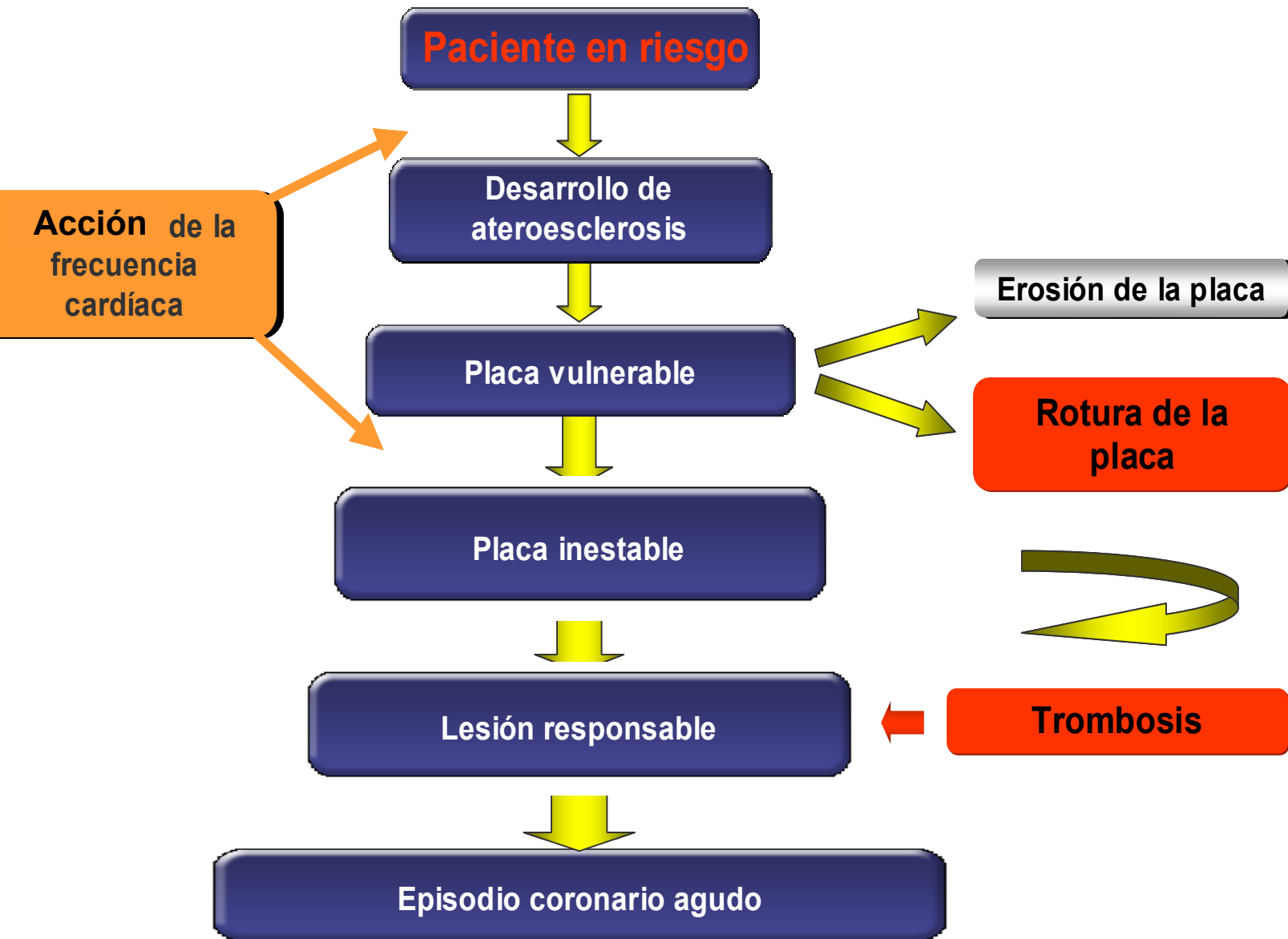
La reducción exclusiva de la FC se relaciona con una prevención de la isquemia miocárdica y mejora del pronóstico cardiovascular en el paciente coronario.

La reducción de la frecuencia cardíaca es un objetivo terapéutico en el paciente coronario.

Frecuencia Cardíaca: factor de riesgo CV independiente

**Mecanismos que explicarían el beneficio de la
FC en el pronóstico de la enfermedad coronaria**

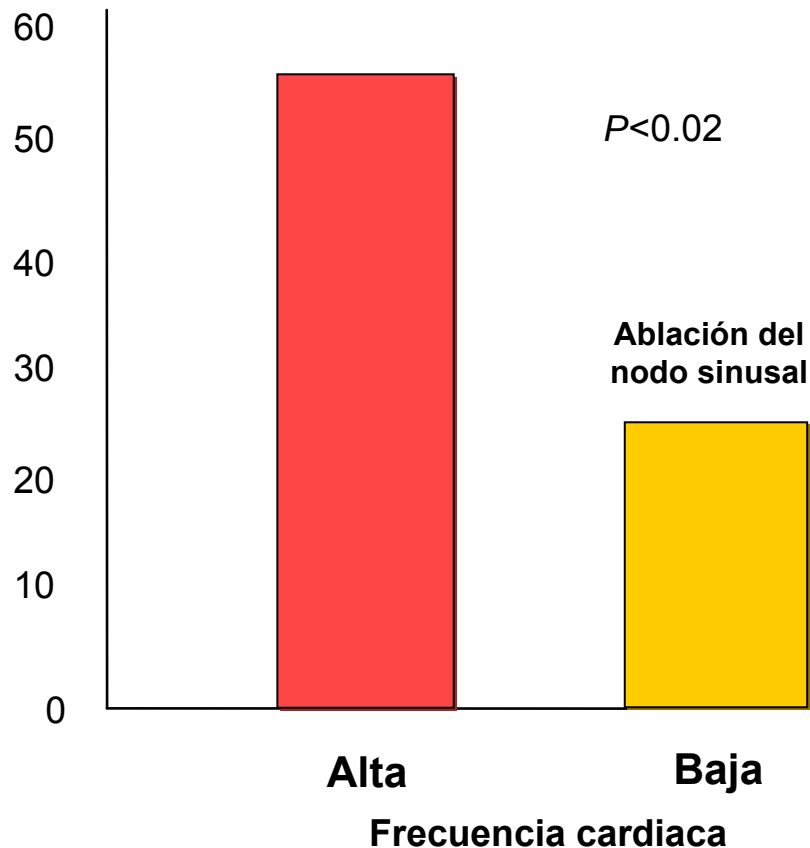
Desarrollo y progresión de la aterosclerosis



Reducción exclusiva de la frecuencia cardíaca y progresión de la aterosclerosis

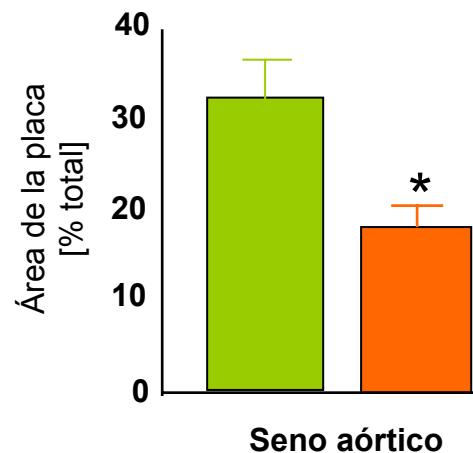
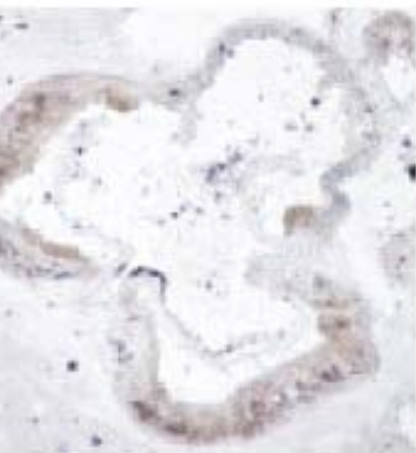
Monos; dieta rica en colesterol durante 6 meses

Estenosis máxima (%)

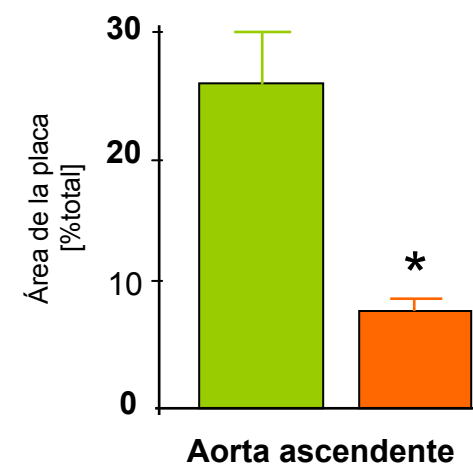
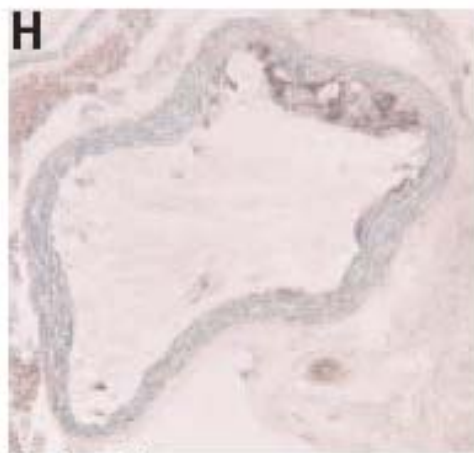
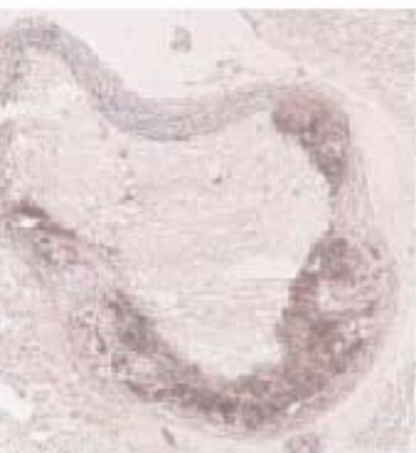


Reducción de la aterogénesis con ivabradina

Ivabradina reduce el tamaño de la placa de ateroma
Ratones carentes de apolipoproteína E



- 40%



* $P < 0.05$

- 70%

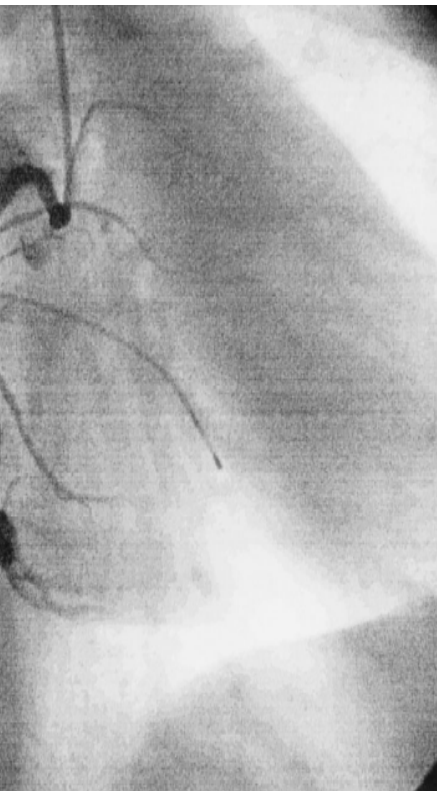
ución salina

Procortalan

Frecuencia cardíaca y aterosclerosis rotura de la placa coronaria

n=106; dos angiografías coronarias en condiciones basales y a los 6 meses;
ECG de 24 horas

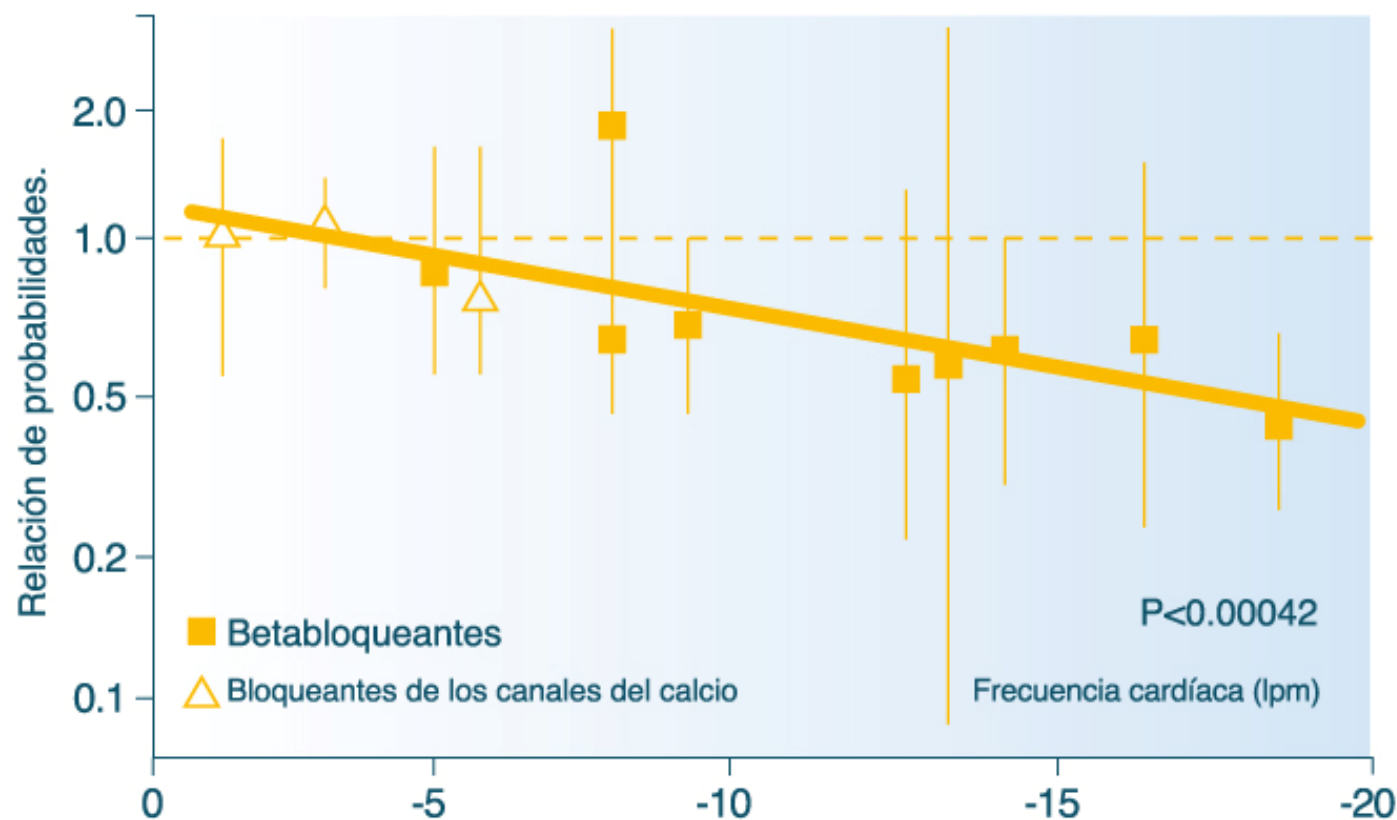
Análisis multivariable de la asociación con la rotura de la placa coronaria



	OR (IC del 95%)	P
Masa ventricular izquierda >270 g	4.92 (1.83-13.25)	0.02
Frecuencia cardíaca media >80 lpm	3.19 (1.15-8.85)	0.02
Uso de β -bloqueantes	0.32 (0.13-0.88)	0.02
Grosor de la pared del tabique interventricular	1.68 (0.57-9.91)	0.06
Presión diferencial fraccional	1.81 (0.67-4.90)	0.07
IECA	0.51 (0.19-1.34)	0.06
Estatinas	0.42 (0.16-1.22)	0.06

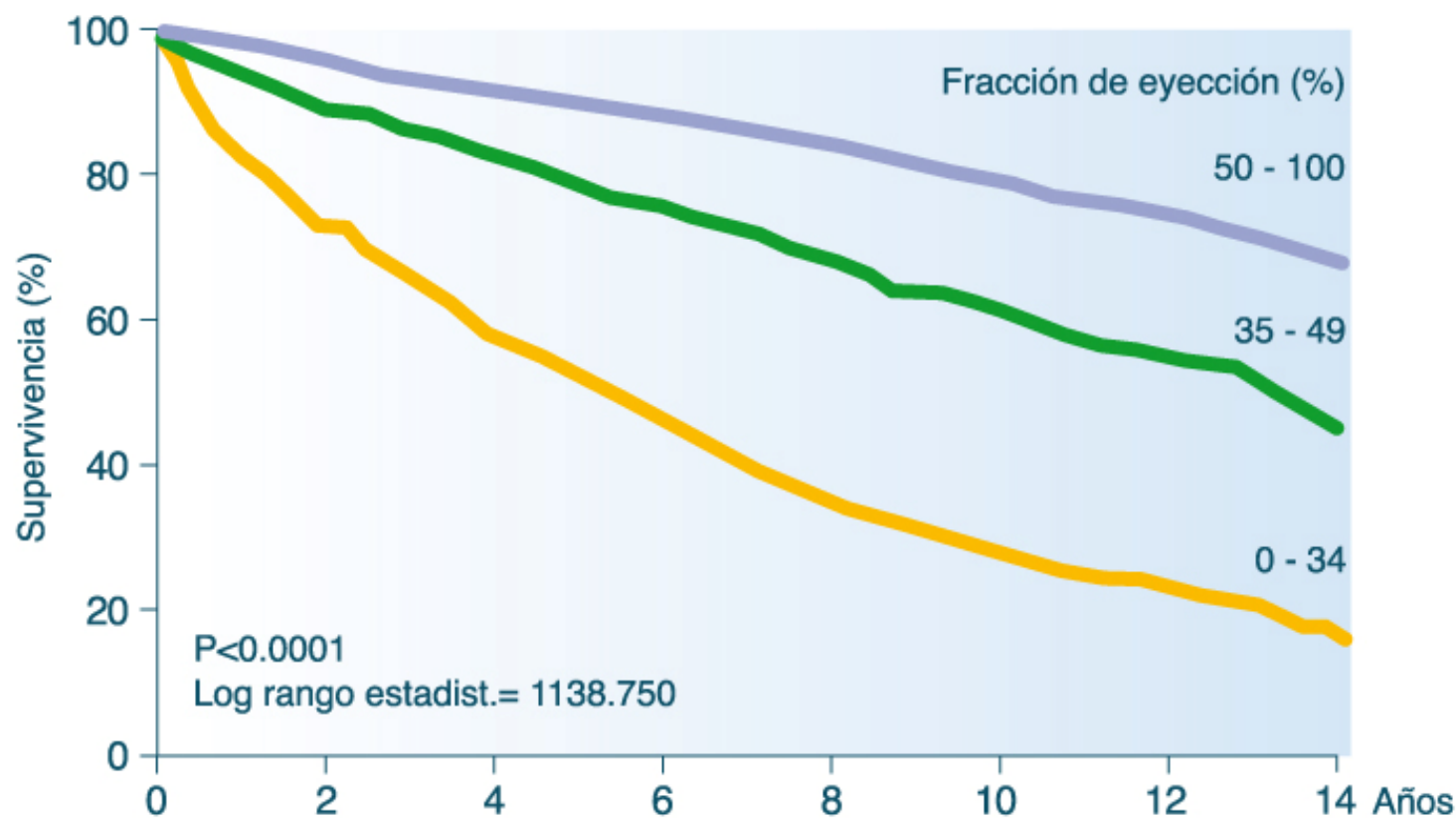
La reducción de la FC está asociada con una disminución de las muertes cardíacas post infarto de miocardio (IM)

Meta-regresión de 12 estudios controlados



La insuficiencia ventricular izquierda influye en la supervivencia de los pacientes con EC crónica

El registro CASS: n=24 913; seguimiento 14.1 años



Repercusión de la enfermedad arterial coronaria (EEUU)



Cada 26 segundos una persona sufrirá un evento coronario y cada 1 minuto alguien morirá debido a este tipo de eventos.

Alrededor del 38% de los pacientes que presentan un evento coronario grave en un año morirán por esta razón.

Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease

(frecuencia cardíaca en reposo en la patología cardiovascular)

Fox, Jeffrey S. Borer, A. John Camm, Nicolas Danchin, Roberto Ferrari,
José L. Lopez Sendon, Philippe Gabriel Steg, Jean-Claude Tardif, Luigi Tavazzi,
Daniel Tundera,
The Heart Rate Working Group

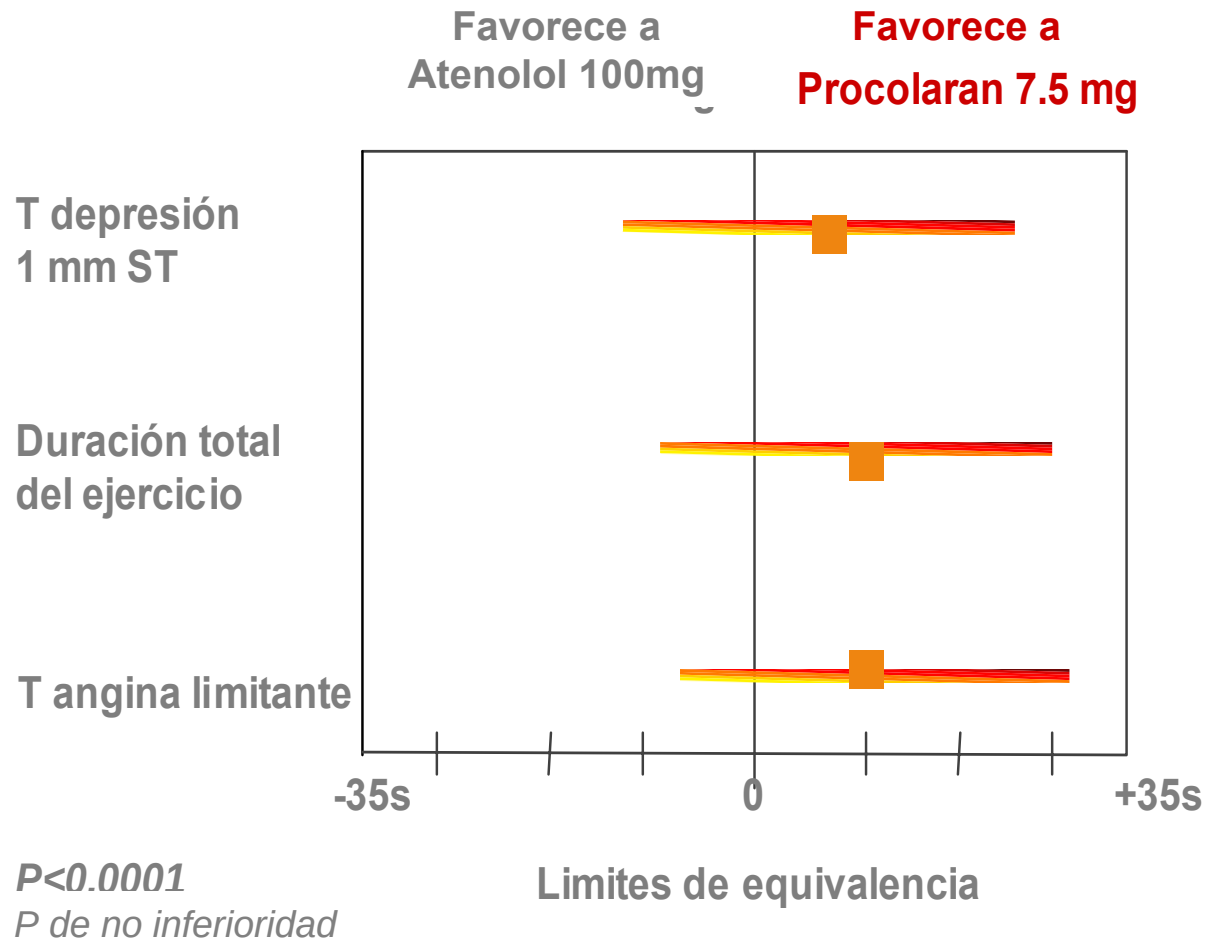
Los datos actuales revelan que la FC representa un factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular, independientemente de los factores de riesgo actualmente admitidos, lo que hace pensar, que su modificación comportará posibles beneficios”...

Estos datos indican que el valor pronóstico de la FC y su modificación se deben considerar seriamente en los futuros documentos cardiovasculares de carácter normativo”...



¿Por qué se escoge la ivabradina,
reductor específico de la FC, para el estudio?

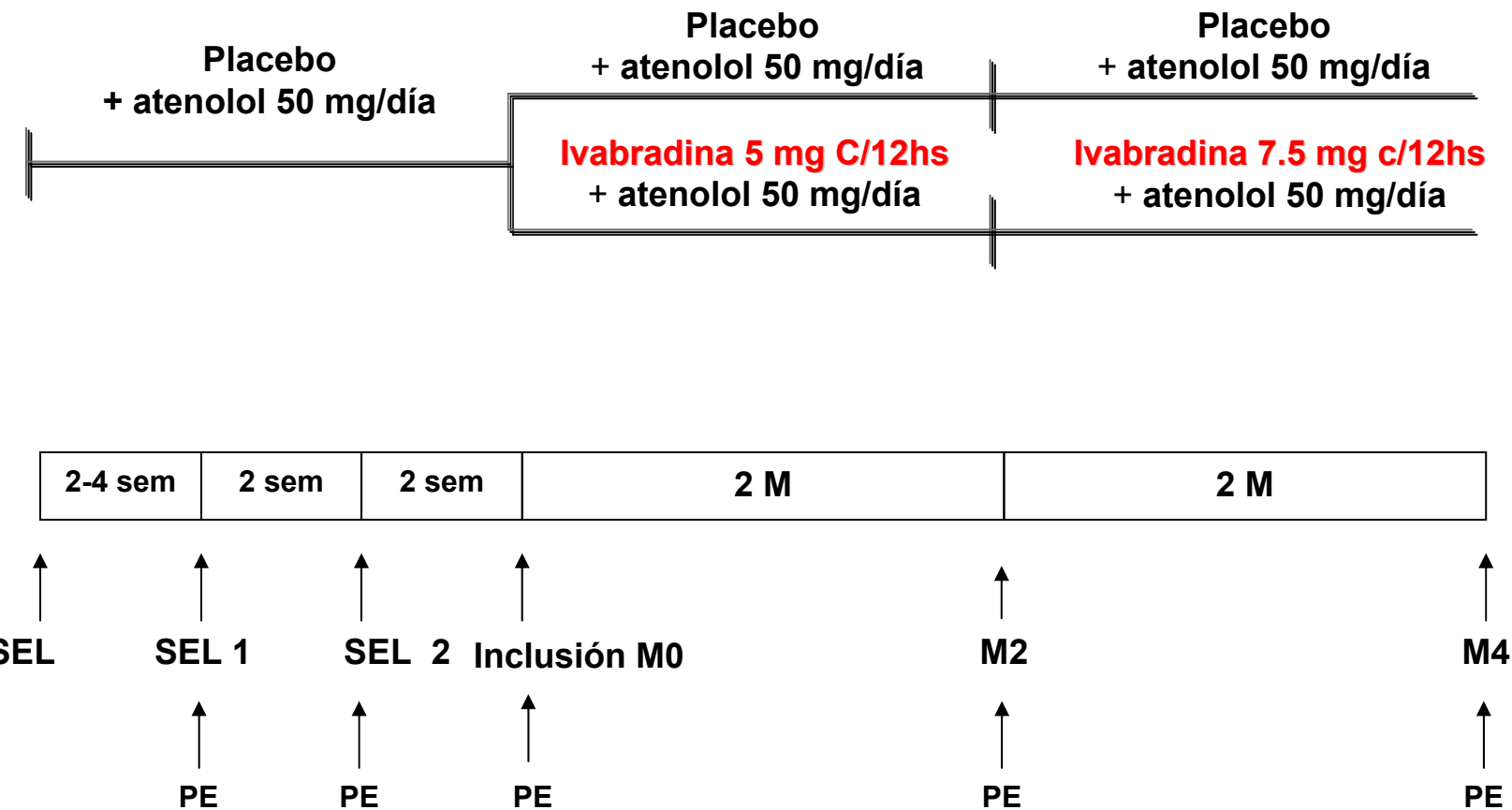
icacia anti-isquémica vs betabloqueantes



INITIATIVE

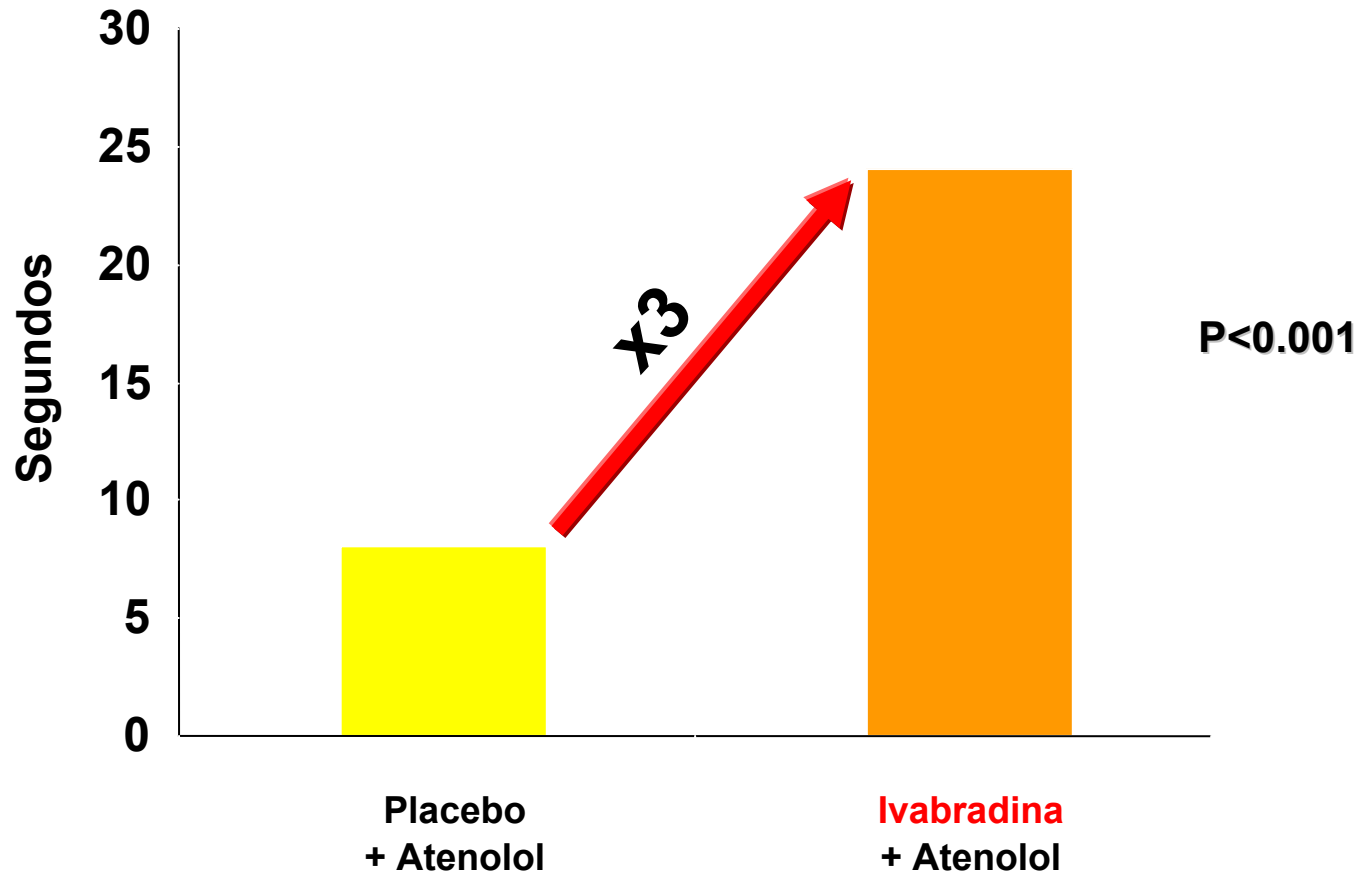
Ivabradina es eficaz en asociación a betabloqueantes

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos, internacional, multicéntrico.



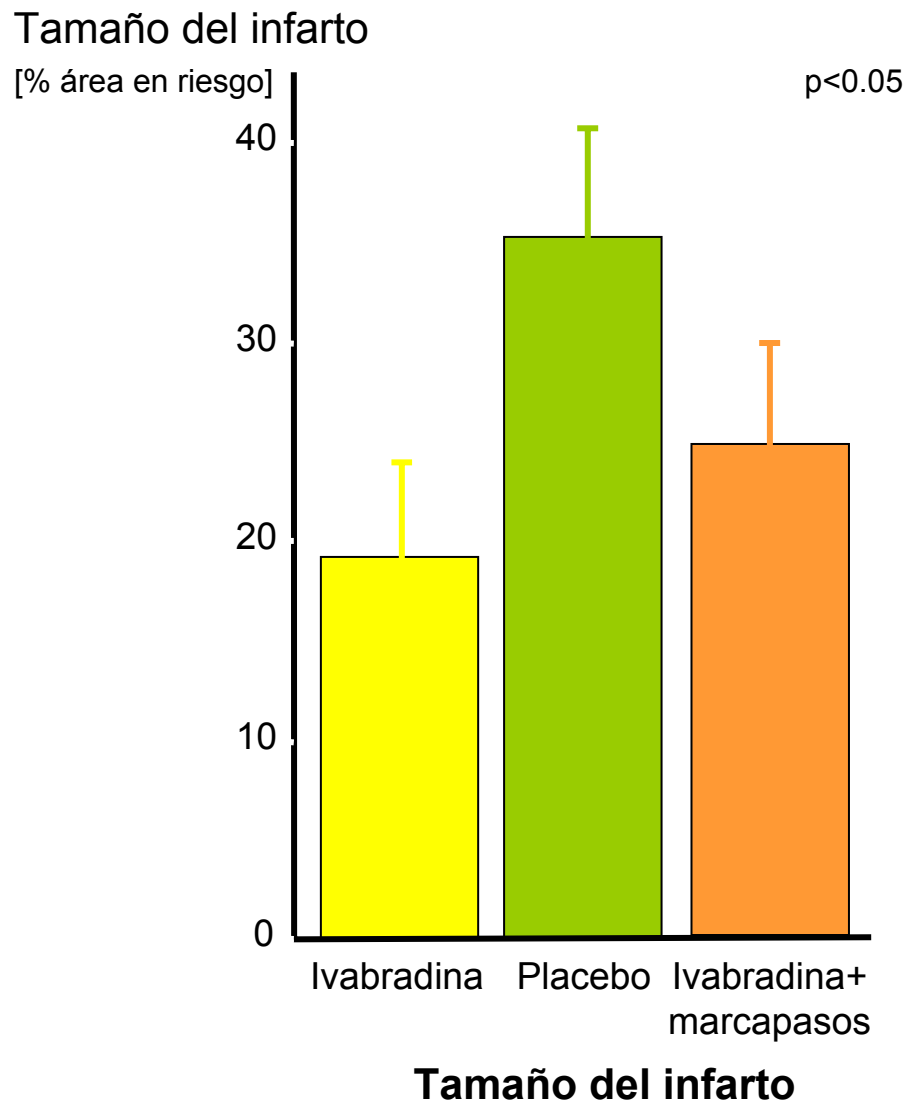
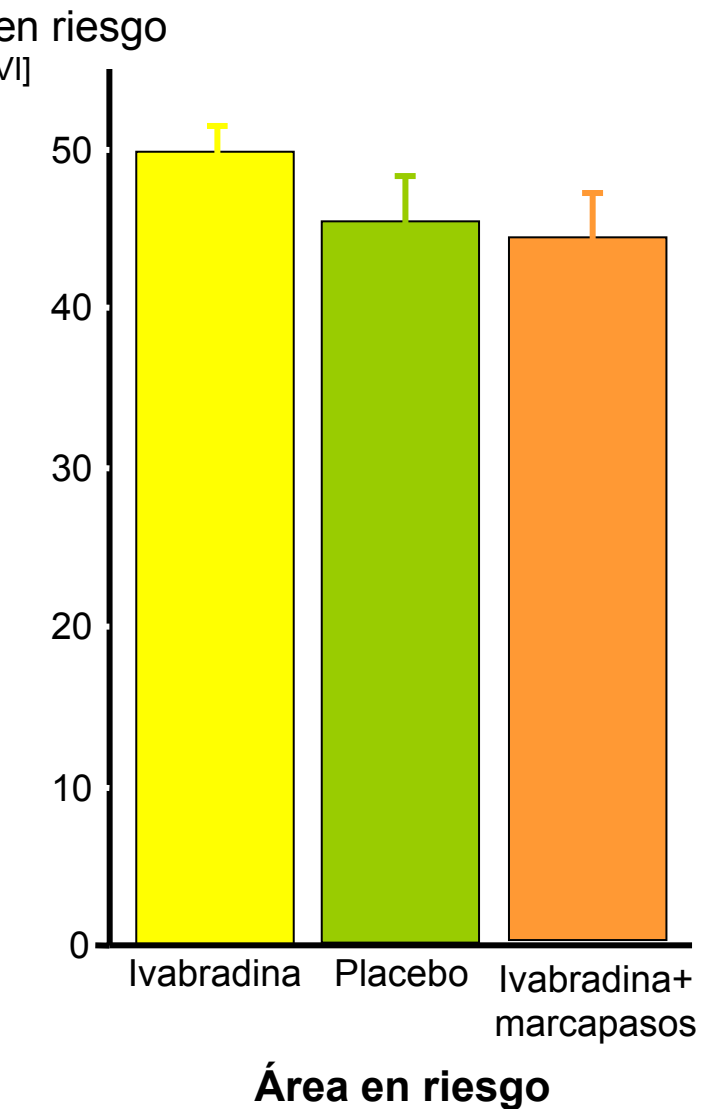
Ivabradina triplica el incremento de la capacidad de ejercicio (pacientes ya tratados con betabloqueantes)

Cambio en la duración total del ejercicio (DTE)
en el valle de actividad del fármaco a los 4 meses



Ivabradina antes de la isquemia

Área en riesgo y tamaño del infarto



avabradina: Reducción exclusiva de la FC

Sin efecto inotrópico negativo

Preserva la relajación ventricular

No produce vasoconstricción coronaria

No altera la conducción AV ni ventricular

Sin efecto sobre la presión arterial

Excelente tolerabilidad y seguridad

Posible utilización con otros fármacos



Diseño y Metodología

BEAUTIFUL: Objetivo

nico

valorar la reducción de eventos cardiovasculares con
abradina en pacientes con enfermedad coronaria y DVI

Objetivo clínico principal:

- Muerte Cardiovascular
- Hospitalización por IAM mortal y no mortal
- Hospitalización por comienzo o descompensación de IC

da uno de los criterios, analizados para la población total ($FC \geq 60$
n) y para los pacientes con $FC \geq 70$ lpm

BEAUTIFUL: Objetivo

Patológico

Valorar los efectos de una FC “relativamente elevada” (≥ 70 lpm) en los eventos cardiovasculares de pacientes con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda

Los criterios fueron analizados para los pacientes del grupo placebo, comparando aquellos con FC ≥ 70 lpm. con los de FC < 70 lpm

Variable principal y secundarias de eficacia

Variable principal de eficacia combinada

- Muerte cardiovascular.
- Hospitalización por IM agudo.
- Hospitalización por comienzo o empeoramiento de insuficiencia cardíaca.

Variables secundarias de eficacia

- Combinada de hospitalización por IM agudo mortal y no mortal o angina inestable.
- Revascularización coronaria.
- Mortalidad cardíaca.
- Mortalidad por todas las causas.
- Los componentes individuales del conjunto de variables principal y secundarias.

Criterios de inclusión y exclusión principales

Criterios de inclusión:

Enfermedad coronaria documentada (con o sin angina)
Hombre o mujer, no diabético si >55 años o de 18 años si DM
Disfunción ventricular izquierda (FE<40% y Dtd > 56 mm))
Ritmo sinusal y FC $\geq$ 60 lpm
Estables desde el punto de vista clínico (angina e IC) los últimos 3 meses y
Tratamiento óptimo a criterio del investigador (betabloqueantes, estatinas, IECAs,
Antitrombóticos)

Criterios de exclusión:

Infarto de miocardio o revascularización en los 6 meses previos
ICV o AIT en los 3 meses previos
Marcapasos o desfibrilador



Diseño del estudio

Estudio internacional multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo
781 centros en 33 países de los 4 continentes. 25 centros en España

Ivabradina añadida al tratamiento óptimo según las guías

Ivabradina 5 mg/12 h/2 semanas → 7.5 mg 2 veces/día si FC > 60 bpm

Mediana duracion: 19 meses

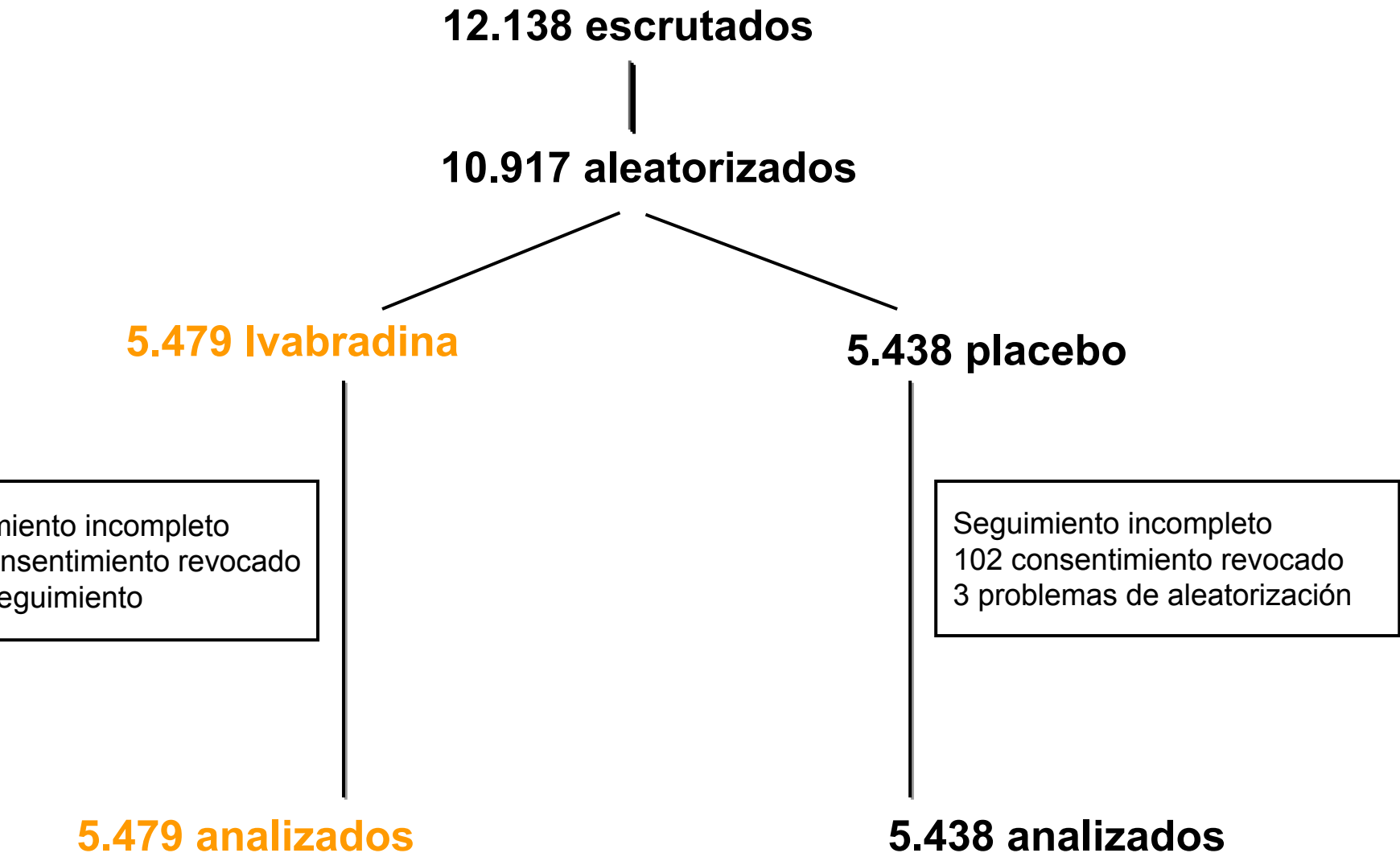
Maximo seguimiento: 35 meses

Placebo

tas

3 AÑOS

Pacientes incluidos y analizados



Duración media del estudio: 19 meses; máximo: 35 meses



Características basales

Características básicas

		Placebo n=5.438	Ivabradina n=5.479	Total n=10.917
Edad, años		65 (8)	65 (8)	65 (8)
Mujeres, %		83	83	83
Presión arterial sistólica, mm Hg		128 (15)	128 (16)	128 (16)
Presión arterial diastólica, mm Hg		77 (9)	77 (9)	77 (9)
Frecuencia cardíaca en reposo, lpm		72 (10)	71 (10)	72 (10)
Clase NYHA	I, %	15	15	15
	II, %	62	61	61
	III, %	23	24	23
Insuficiencia cardíaca, %		16	15	16
Diabetes, %		32	32	32

Antecedentes

	Placebo n=5.438	Ivabradina n=5.479	Total n=10.917
s desde diagnóstico de EC	8 (7)	8 (7)	8 (7)
revio, %	89	88	88
s desde IM previo	6 (6)	5 (5)	6 (5)
asc percutánea previa, %	29	30	30
asc quirúrgica previa, %	28	27	28
etes, %	37	37	37
rtensión, %	71	71	71

Características Basales de Medicación Concomitante

	Ivabradina (n=5.479)	Placebo (n=5.438)	Total (n=10.917)
Aspirina o agentes antitrombót. (%)	5.166 (94%)	5.103 (94%)	10.269 (94%)
Estatinas (%)	4.064 (74%)	4.032 (74%)	8.096 (74%)
Beta-bloqueadores (%)	4.749 (87%)	4.738 (87%)	9.487 (87%)
Bloqueadores del sistema renina-angiotensina (%)	4.917 (90%)	4.873 (90%)	9.790 (90%)
Nitratos orgánicos (%)	2.398 (44%)	2.335 (43%)	4.733 (43%)
Diuréticos (excepto agentes antialdosterona) (%)	3.232 (59%)	3.194 (59%)	6.426 (59%)
Agentes antialdosterona (%)	1.487 (27%)	1.466 (27%)	2.953 (27%)

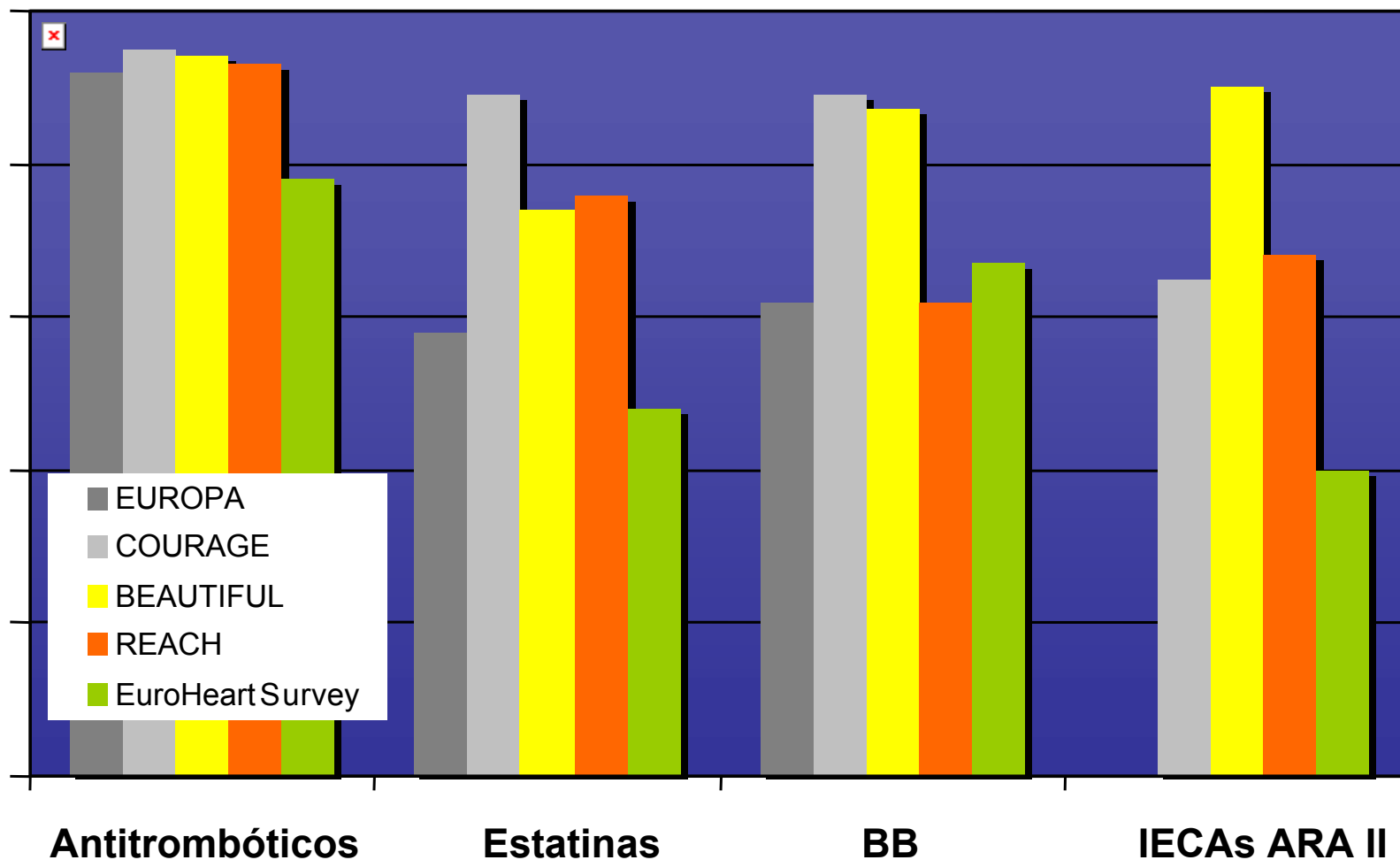
Los valores en paréntesis son desviaciones estándar.

Tratamiento

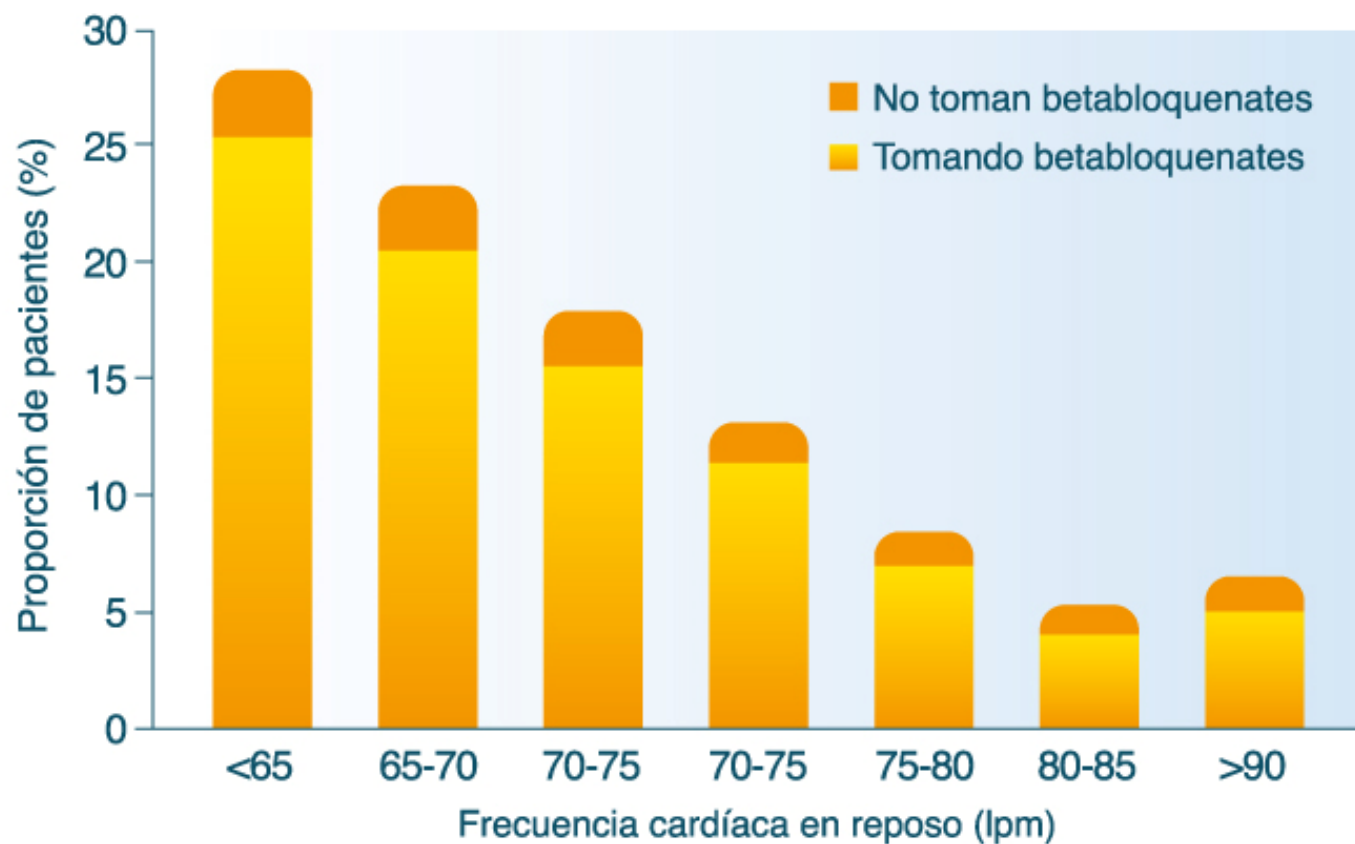
	Placebo n=5.438	Ivabradina n=5.479	Total n=10.917
Antitrombóticos, %	94	94	94
Statinas, %	74	74	74
Alfa-bloqueantes, %	87	87	87
Inhibidores de RA, %	90	90	90

Terapias de base

AUTIFUL: pacientes tratados de acuerdo a las guías

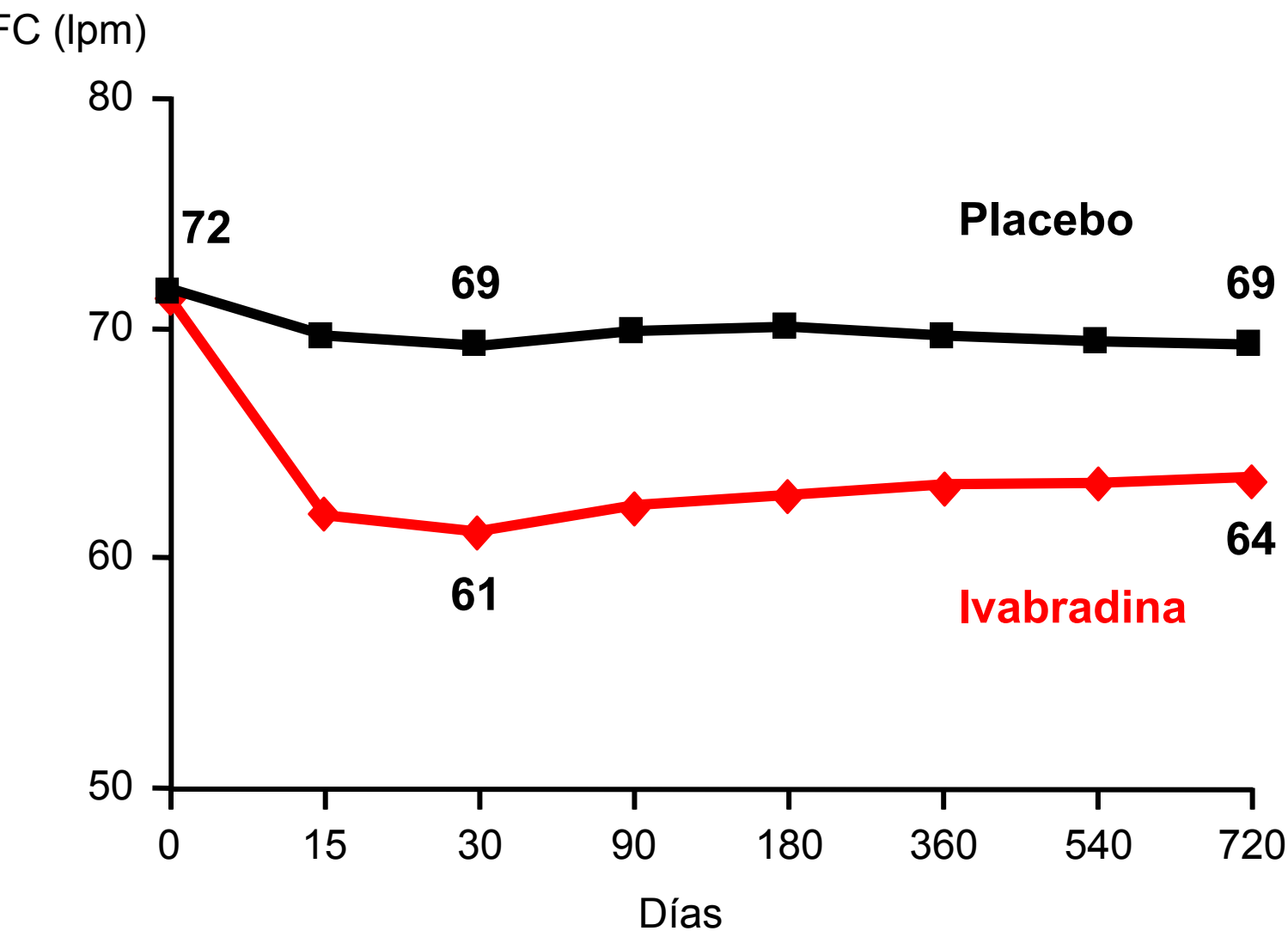


Características basales. Distribución de la frecuencia cardíaca en reposo



Reducción media de la Frecuencia cardíaca total

Dosis media de Ivabradina = 6.18 mg 2/día



Abandonos del tratamiento (Población total n=10.917)

Abandonos	Ivabradina 1528 (27.8%)	Placebo 856 (15.7%)
Bradicardia	705 (12.9%)	79 (1.4%)
Asintomática	559 (10.2%)	46 (0.8%)
Sintomática	146 (2.7%)	33 (0.6%)
Síntomas visuales	28 (0.5%)	9 (0.2%)
Otras causas	795 (14.5%)	768 (14.1%)

Por protocolo debían abandonar los pacientes con FC < 50 lpm
con dosis de 5mg 2/día, aunque estuvieran asintomáticos

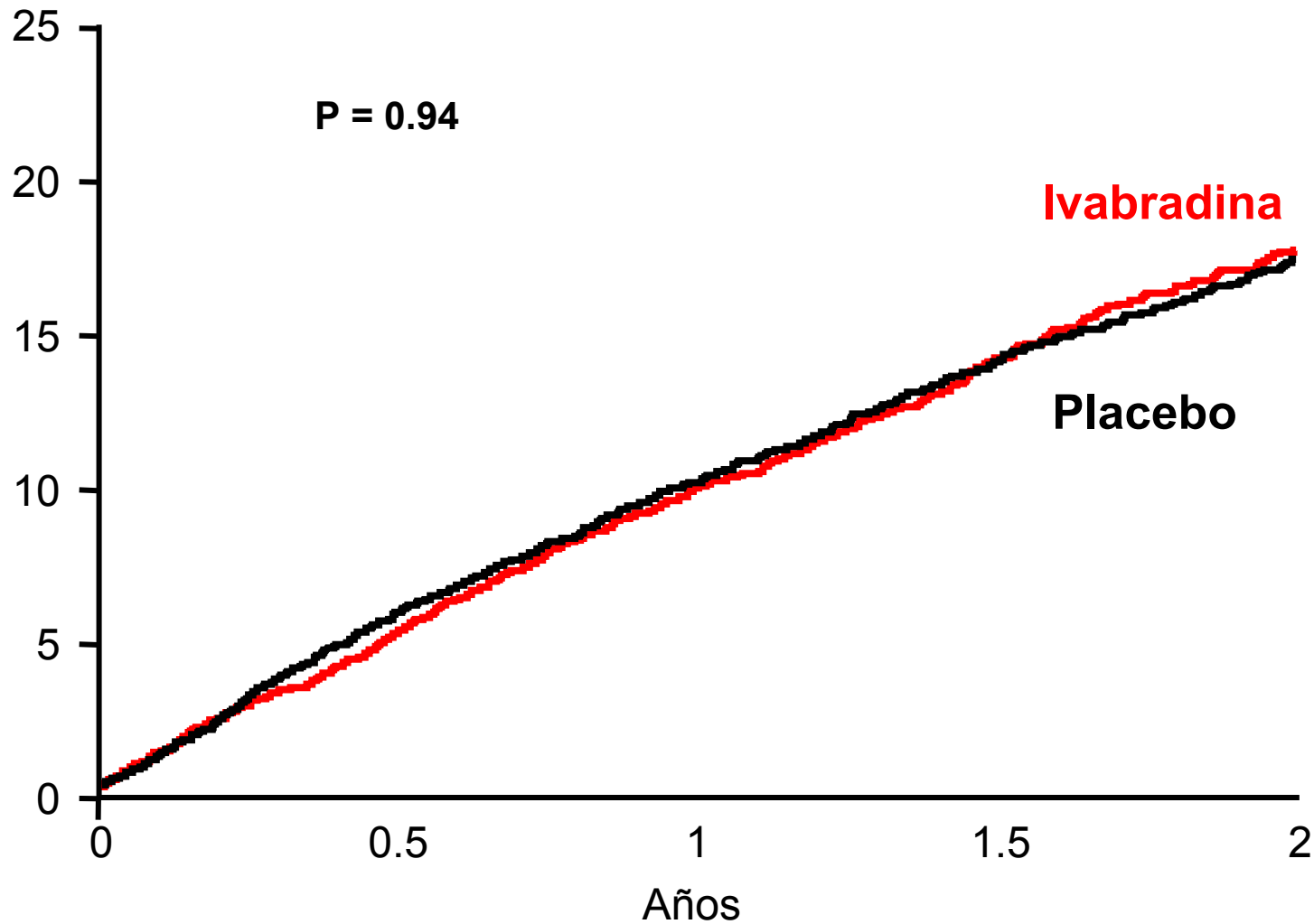
BEAUT/fUL

BEAUT/fUL

Resultados

Criterio principal con puesto (Población total)

encia acumulada (%)



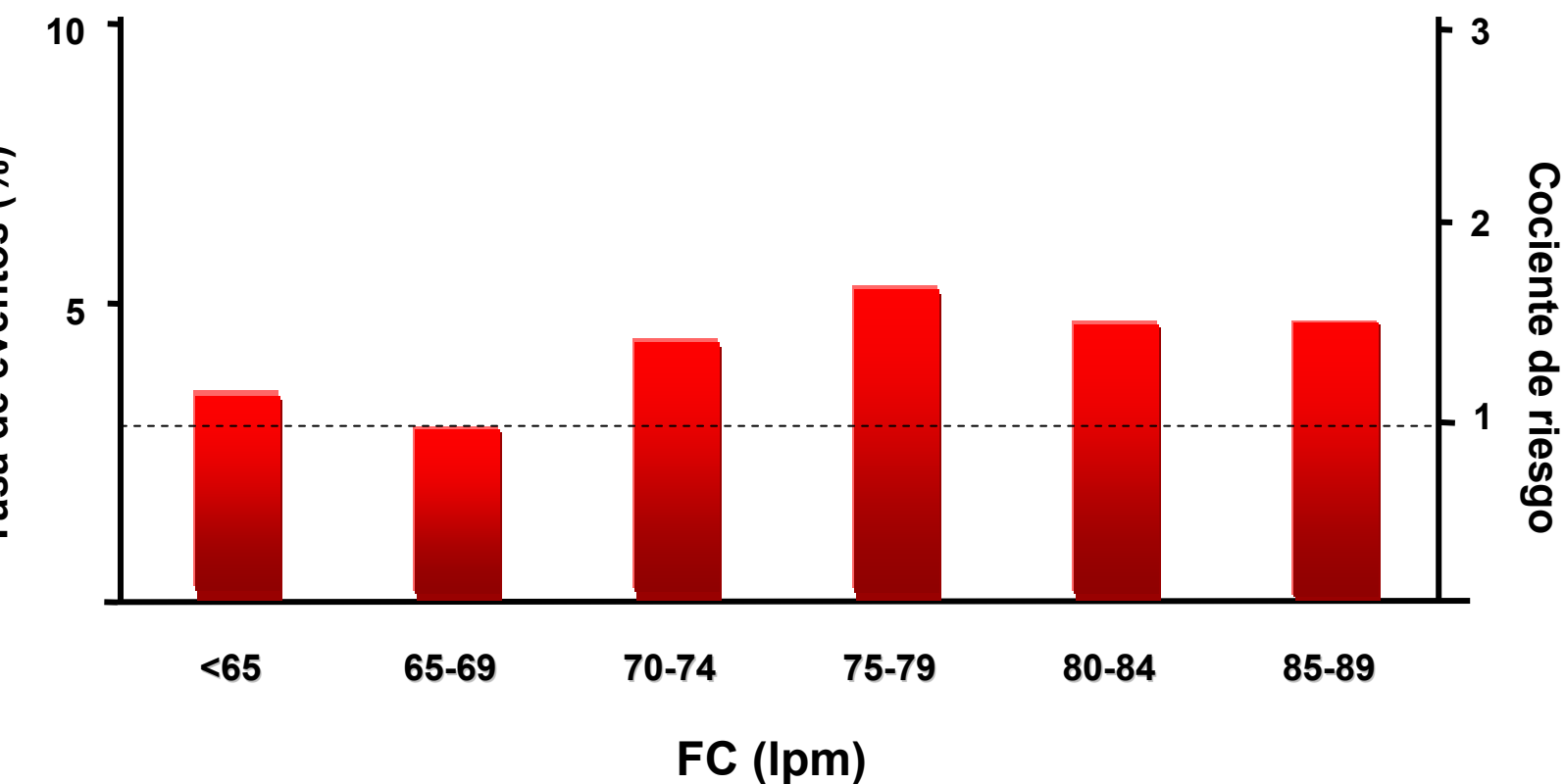
de riesgo = 1.00 (0.91 – 1.10)



Papel de la Frecuencia Cardíaca

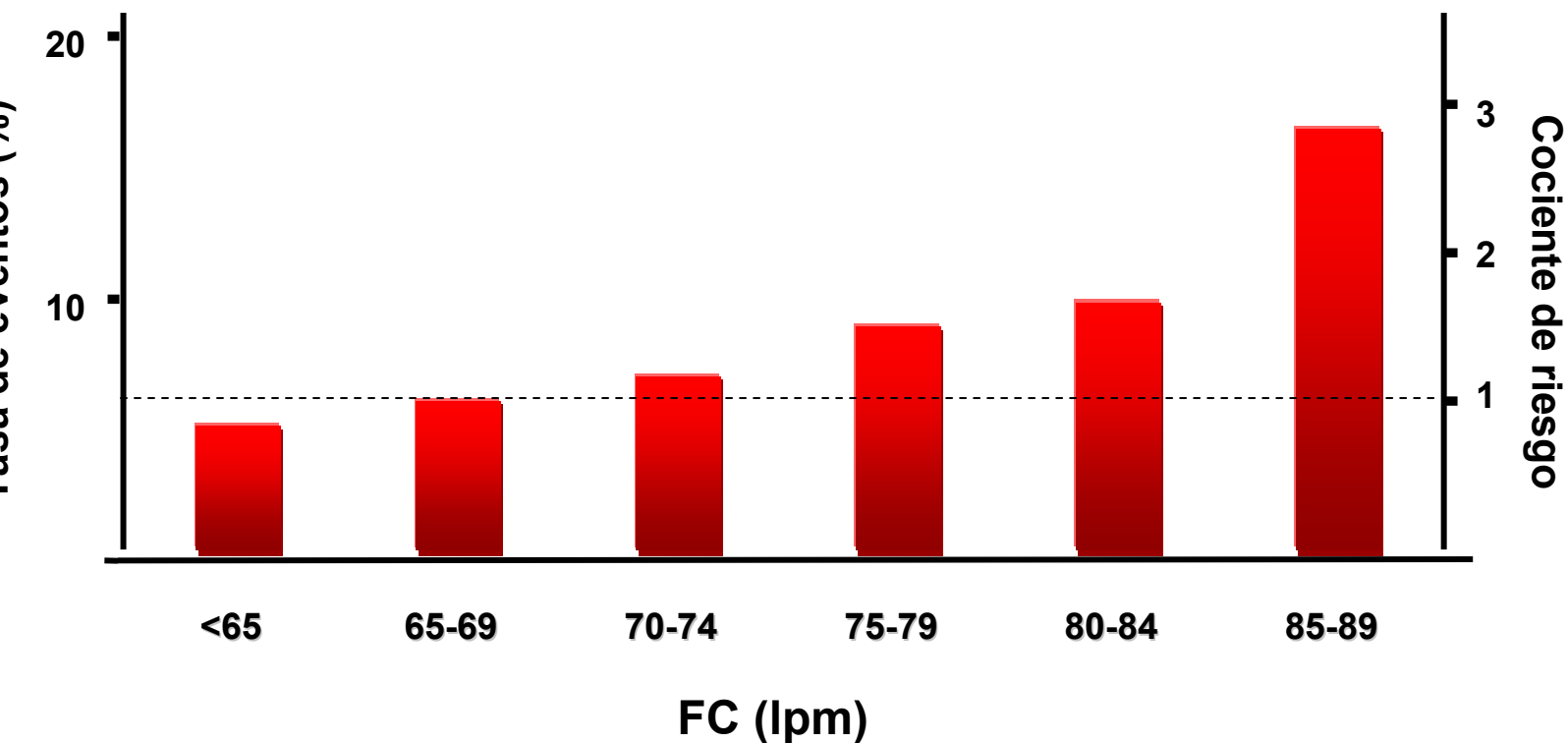
Hospitalización por infarto de miocardio (por grupos de frecuencia cardiaca)

El riesgo crece a partir de 70 lpm sin incremento posterior



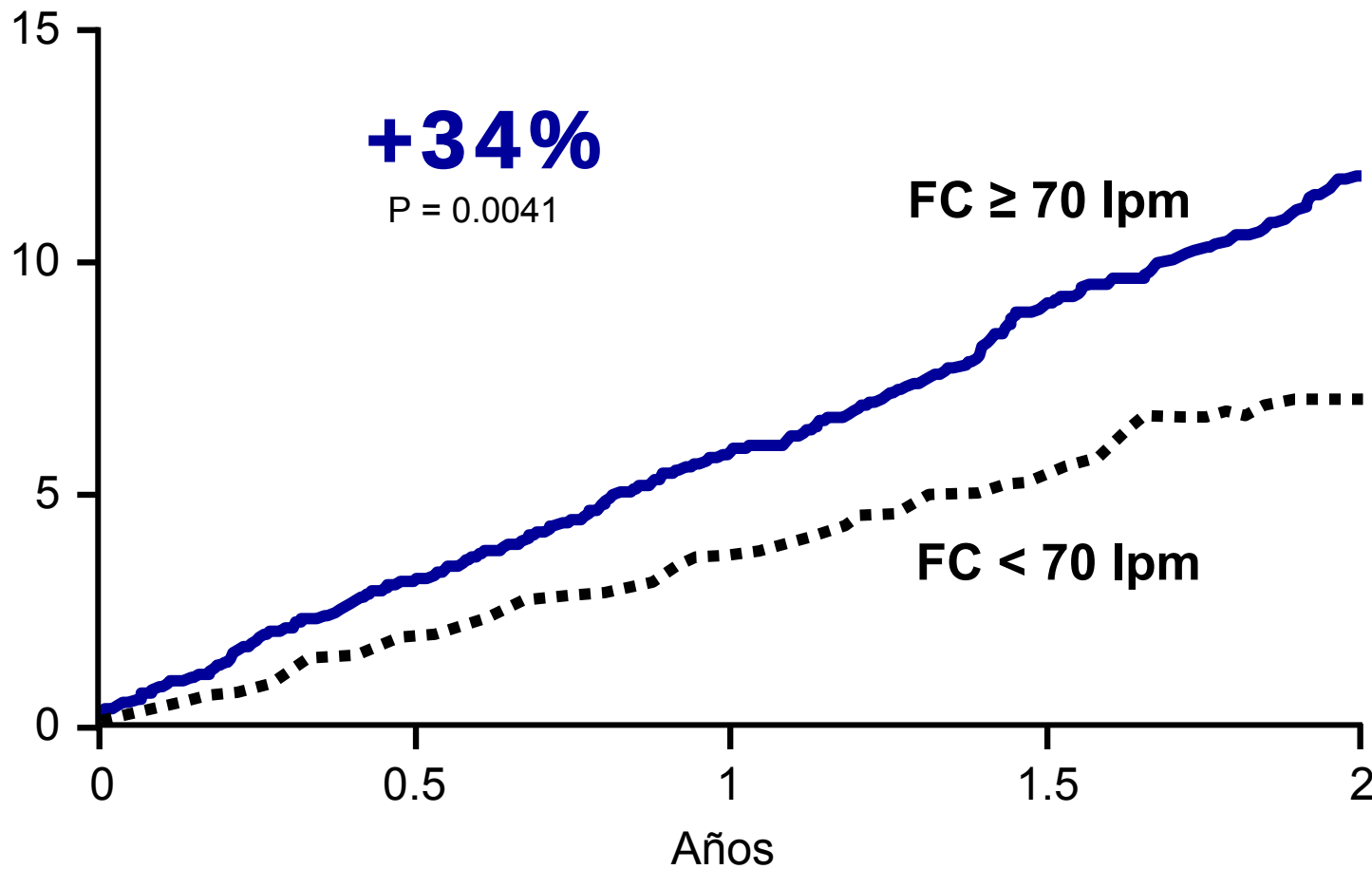
Insuficiencia cardiaca: el riesgo varía de forma diferente a los eventos coronarios

El riesgo crece de forma continua con el incremento de la FC



Frecuencia cardíaca como factor pronóstico de muerte cardiovascular

con muerte cardiovascular

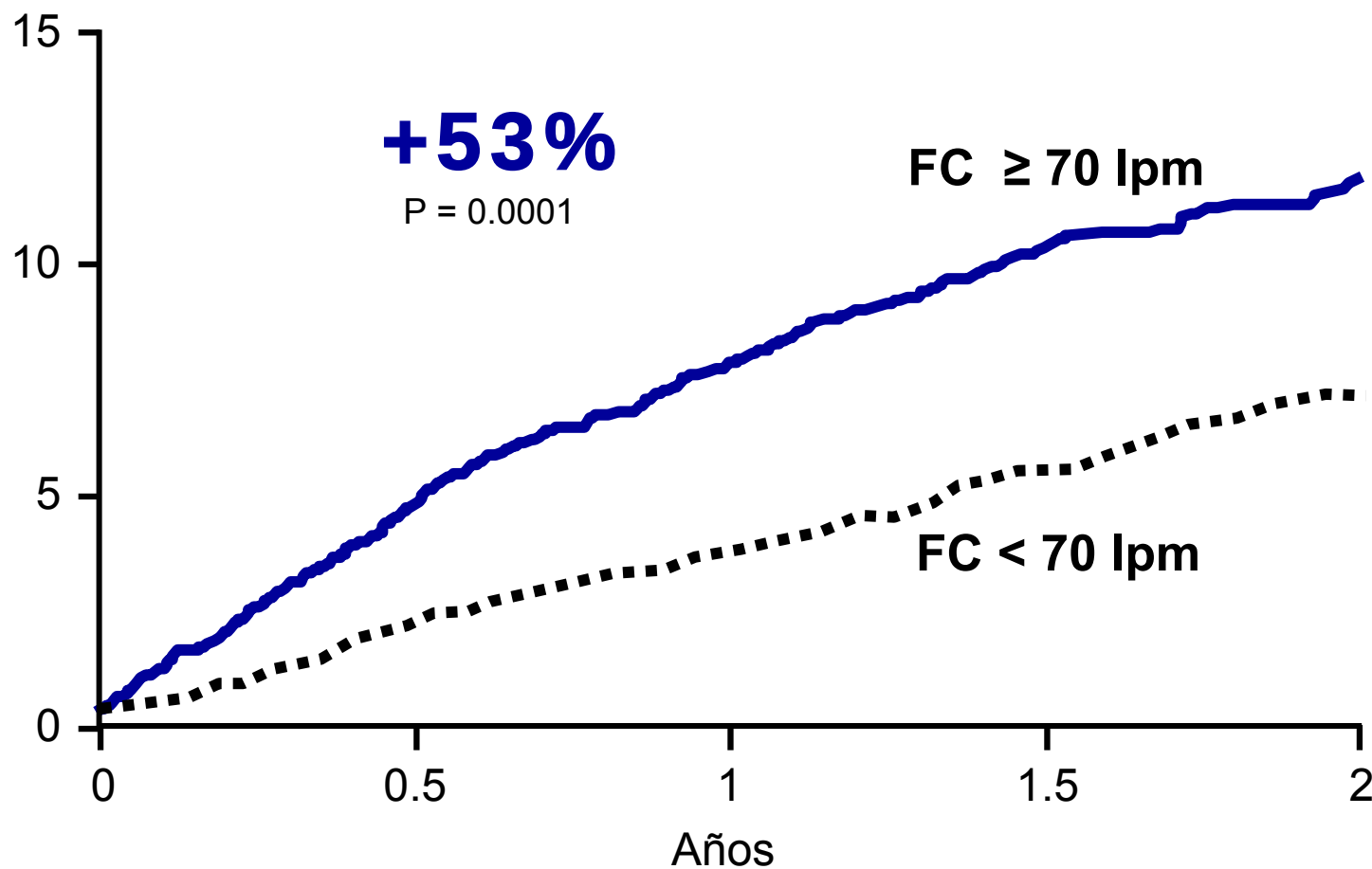


de probabilidad = 1.34 (1.10 – 1.63)



La frecuencia cardíaca como factor pronóstico de hospitalización por insuficiencia cardíaca

hospitalización por insuficiencia cardíaca

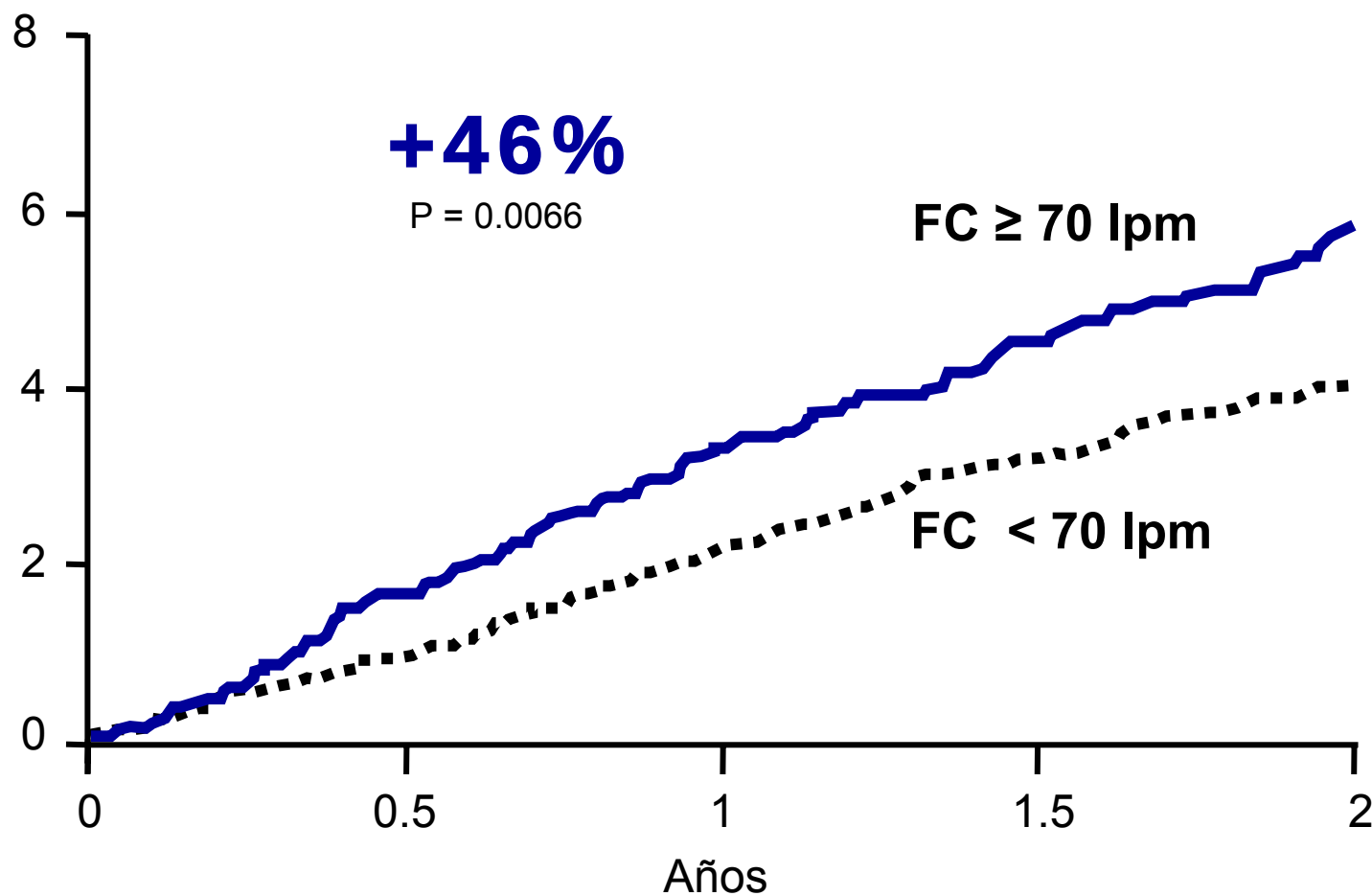


La probabilidad = 1.53 (1.25 – 1.88)



Frecuencia cardíaca como factor pronóstico de hospitalización por IM

hospitalización por IM mortal y no mortal

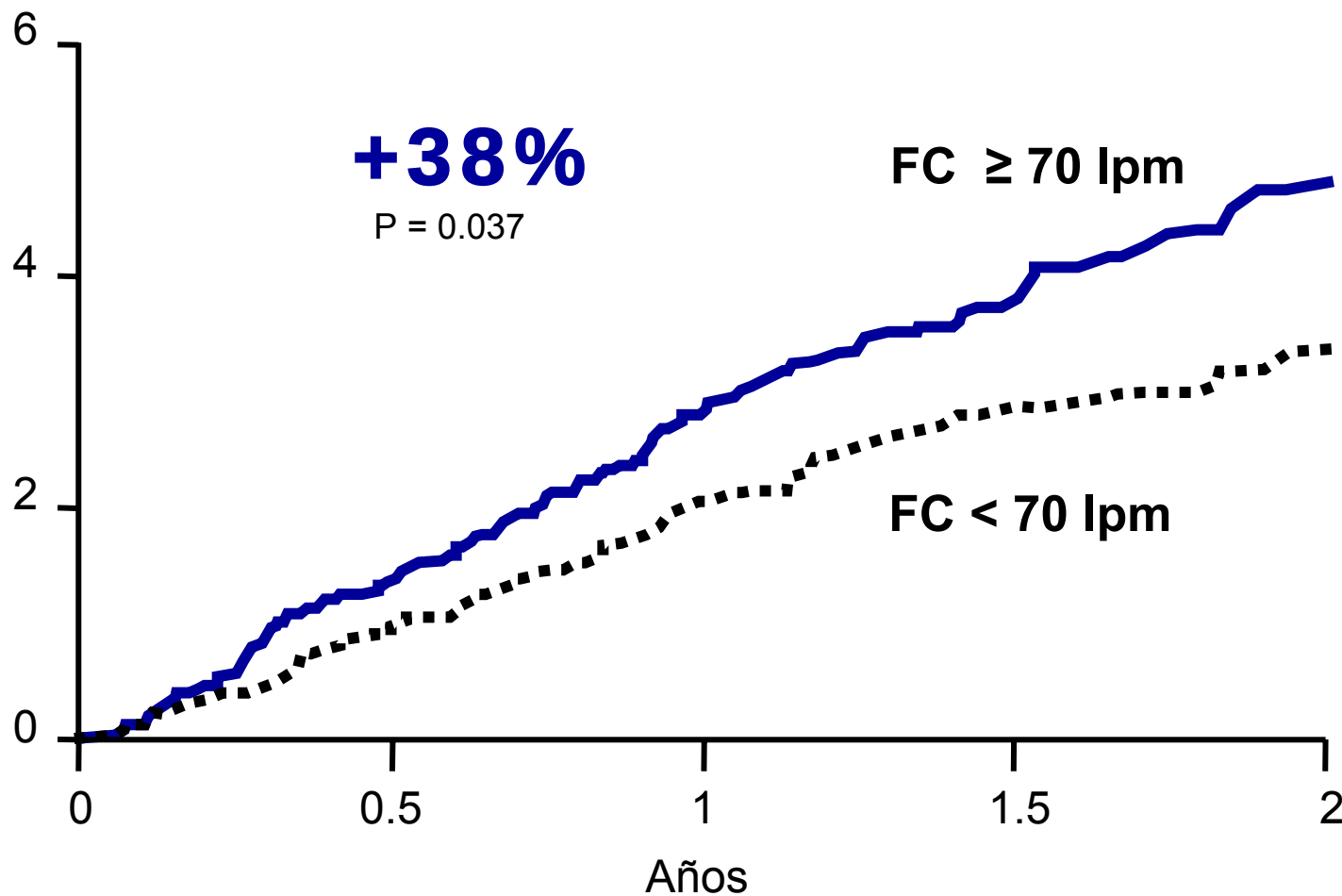


de probabilidad = 1.46 (1.11 – 1.91)



recuento cardíaco como factor pronóstico de revascularización coronaria

con revascularización coronaria

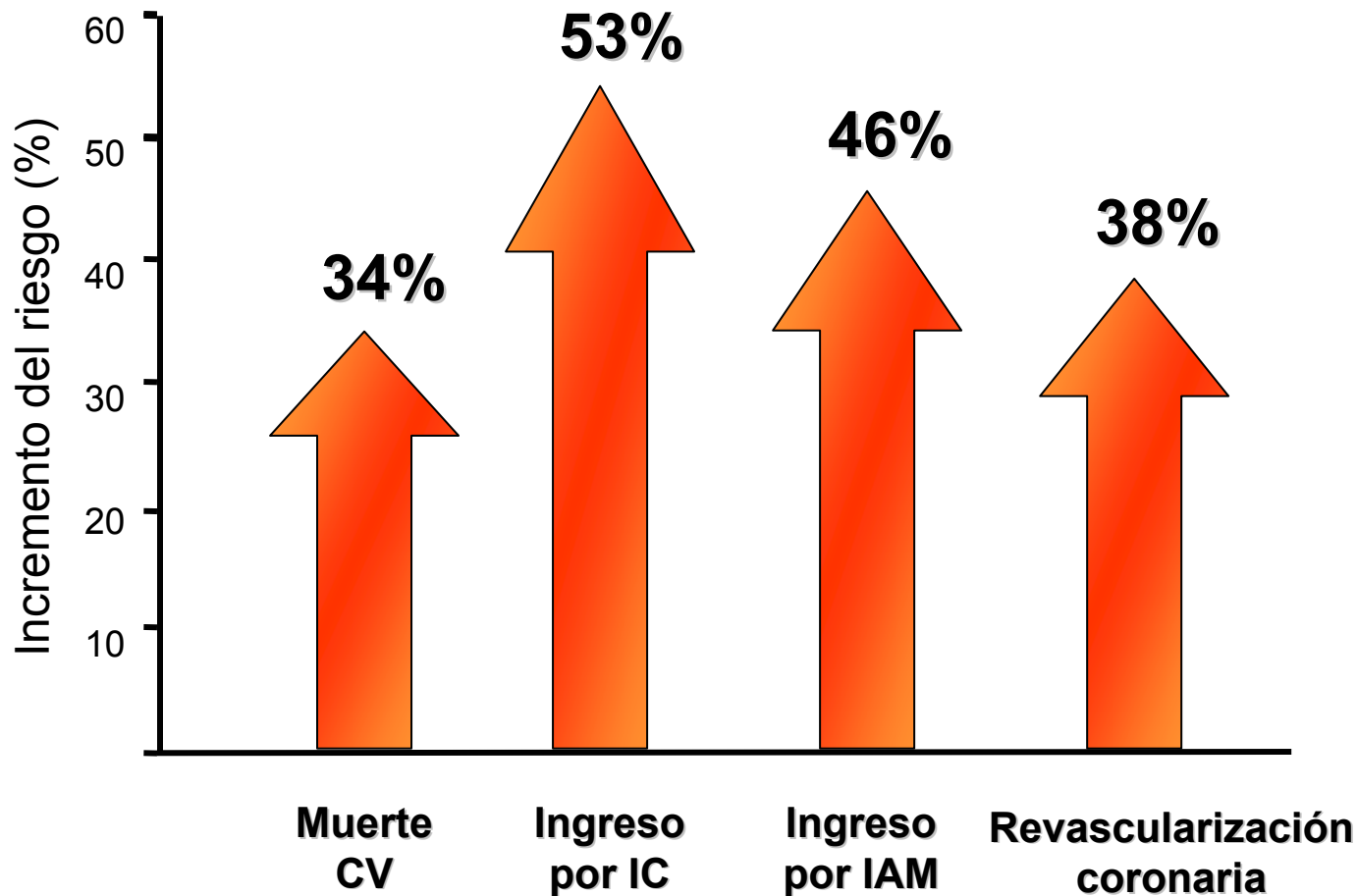


de probabilidad = 1.38 (1.02 – 1.86)



Requerencia cardíaca como factor pronóstico de eventos cardiovasculares (grupo placebo)

FC inicial ≥ 70 lpm vs < 70 lpm

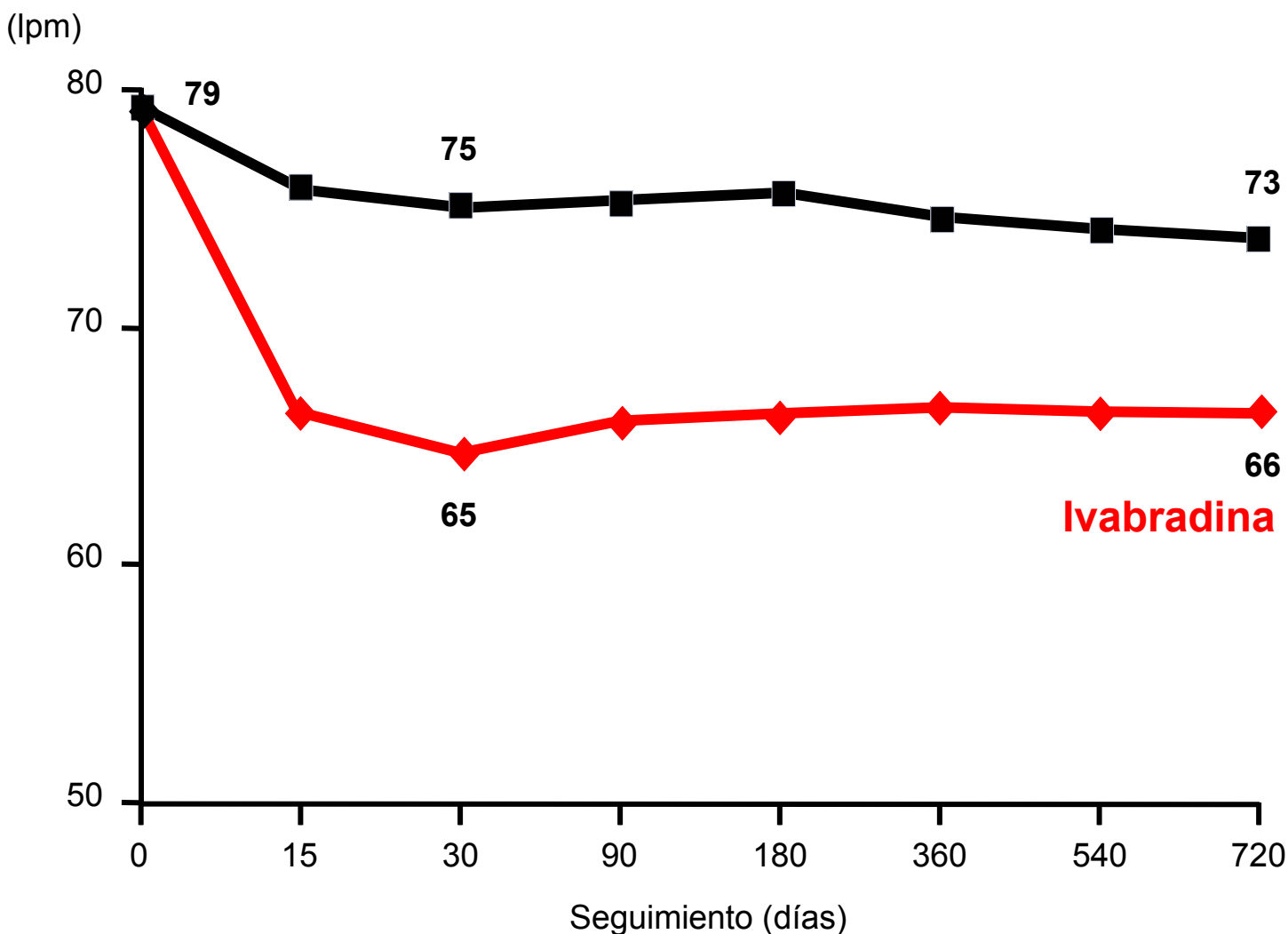


BEAUT / f UL

Papel de Ivabradina

Reducción media de la FC (pacientes en FC en reposo ≥ 70 bpm)

Dosis media de Ivabradina = 6.64 mg 2 veces al día

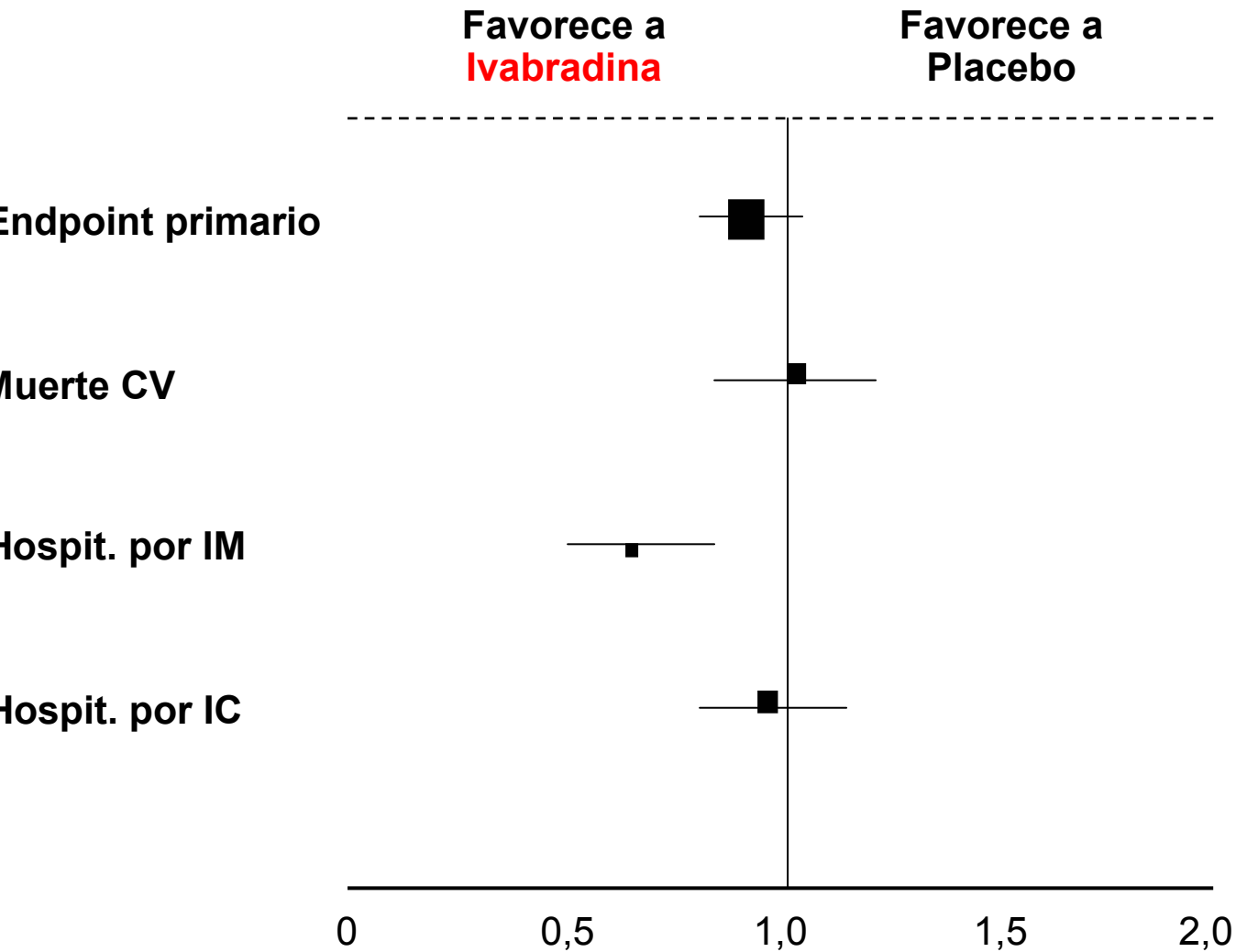


Abandonos del tratamiento por bradicardia (Pacientes con FC $\geq$ 70 lpm n=5.392)

Pacientes con FC $\geq$ 70 lpm	Ivabradina	Placebo
Abandonos por bradicardia	149 (5,5%)	21 (0,8%)
Asintomática	115 (4,3%)	13 (0,5%)
Sintomática	34 (1,3%)	8 (0,3%)

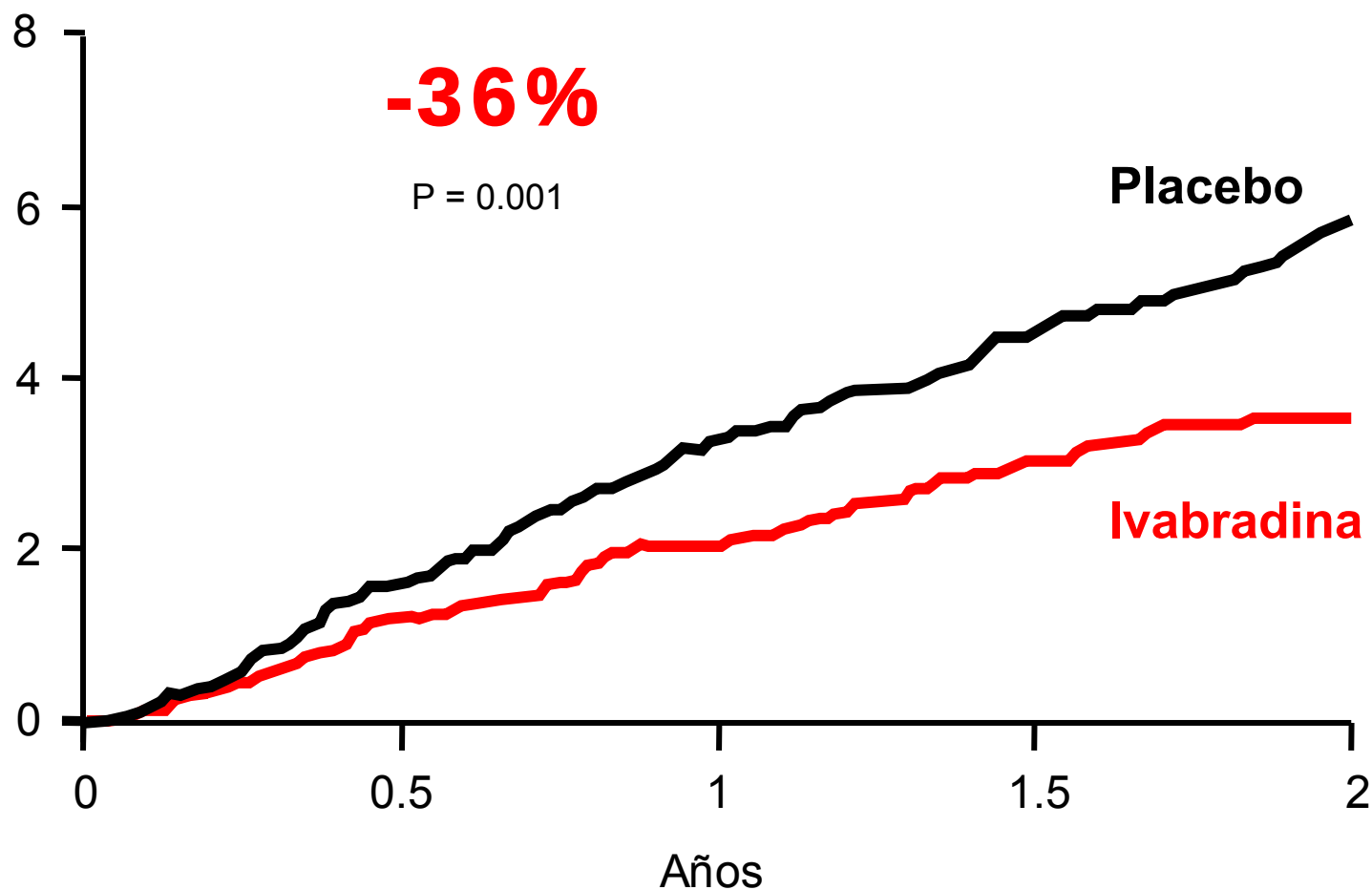
Por protocolo debían abandonar los pacientes con FC < 50 lpm
con dosis de 5mg 2/día, aunque estuvieran asintomáticos

Criterios principales puestos (F C ≥ 70 lpm)



Ivabradina reduce el riesgo de hospitalización por infarto de miocardio fatal (FC ≥ 70 lpm)

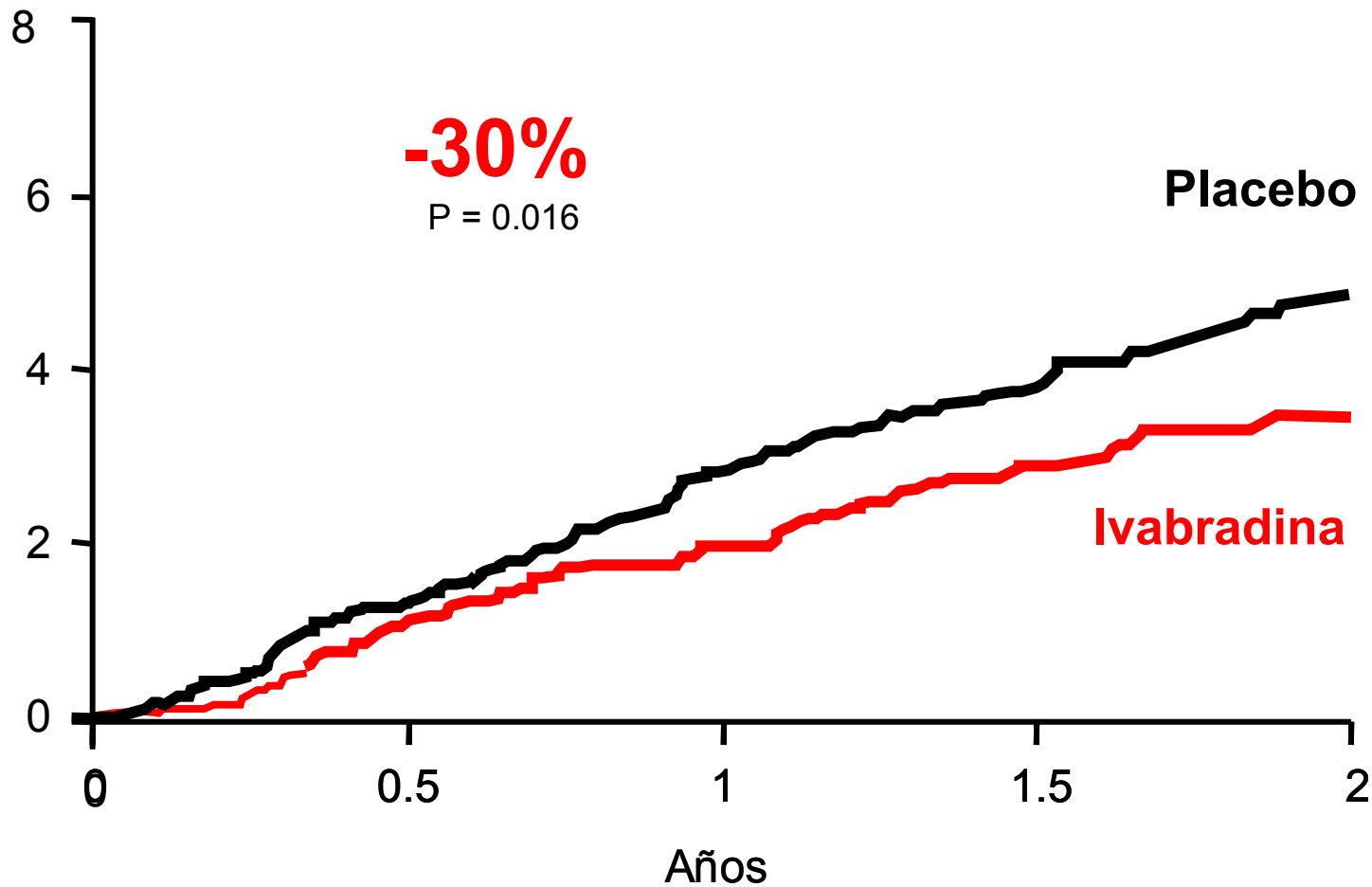
Prevalencia acumulada (%)



de riesgo = 0.64 (0.49 – 0.84)

Ivabradina reduce la necesidad de revascularización (FC ≥ 70 lpm)

Incidencia acumulada (%)



Ratio de riesgo = 0.70 (0.52 – 0.93)

Incidencia anual RPC: 1.29 vs 1.61 cada 100 pacientes/año

Incidencia anual Cirugía: 0.47 vs 0.55 cada 100 pacientes/año

Similar incidencia de acontecimientos adversos serios

	Grupo Ivabradina (N=5477, 8.893 pac.año)	Grupo placebo (N=5430, 8.829 pac.año)	Valor p
	N pacientes (%)	N pacientes (%)	
Los acontecimientos serios graves	1233 (22.5%)	1239 (22.8%)	0.70
Eventos cardiovasculares	331 (6.0%)	324 (6.0%)	0.87
Infecciones	228 (4.2%)	218 (4.0%)	0.70
Eventos del SNC	205 (3.7%)	221 (4.1%)	0.38
Neoplasias benignas, neoplasias e inespecíficas	120 (2.2%)	135 (2.5%)	0.31
Eventos vasculares	115 (2.1%)	113 (2.1%)	0.95
Eventos gastrointestinales	123 (2.2%)	109 (2.0%)	0.39
Eventos respiratorios, torácicos y mediastinales	73 (1.3%)	103 (1.9%)	0.02

N(%)=número de pacientes que experimentaron un acontecimiento adverso serio



Conclusiones

Estudio BEAUT/fUL

Esta es la primera evaluación prospectiva en el contexto de un ensayo clínico, de la importancia de la frecuencia cardiaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica y disfunción ventricular izquierda

Estudio BEAUT/fUL

Papel de la Frecuencia cardíaca

Una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm se relaciona de forma independiente con el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización por IC, Infarto de Miocardio y revascularización en enfermos con cardiopatía isquémica y disfunción sistólica VI

La frecuencia cardíaca debería ser un objetivo terapéutico en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Estudio BEAUTIFUL

Eficacia de la ivabradina

**En pacientes coronarios con FE <40% y FC $\geq$ 70 lpm,
ivabradina:**

- Reduce el 36% de infartos de miocardio fatales y no fatales y la necesidad de revascularización en un 30%**
- Reduce en un 22% los eventos coronarios mayores (IM y angina inestable)**

**Ivabradina tiene por lo tanto un papel importante en el
manejo de los pacientes con cardiopatía isquémica
crónica y FC elevada**

Estudio BEAUT/fUL

Seguridad de la ivabradina

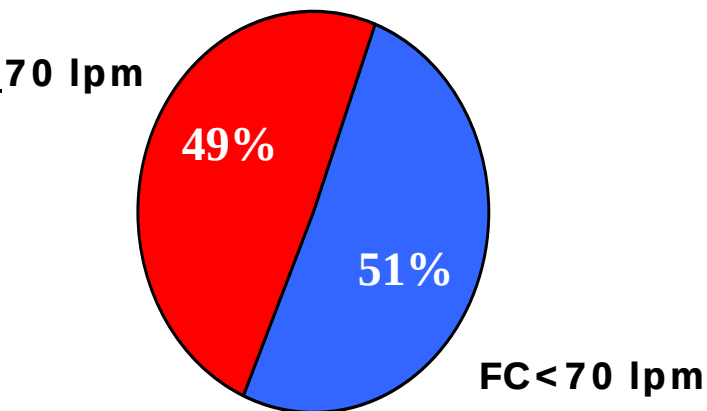
- **Ivabradina es segura a largo plazo en la población del estudio**
- **Ivabradina es bien tolerada en combinación con la medicación óptima para este tipo de pacientes, incluyendo los betabloqueantes.**

Datos internacionales

Gran número de pacientes presentan a $FC \geq 70$ lpm

Estudio BEAUTIFUL

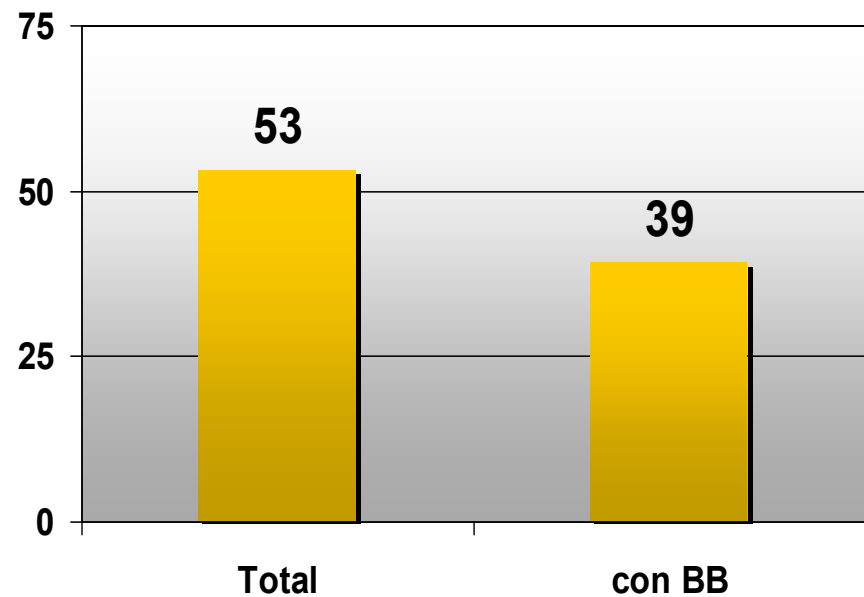
pacientes coronarios según grupo de FC



10.917 pacientes coronarios con DVI

Euro Heart Survey

% de pacientes coronarios con $FC \geq 70$ lpm



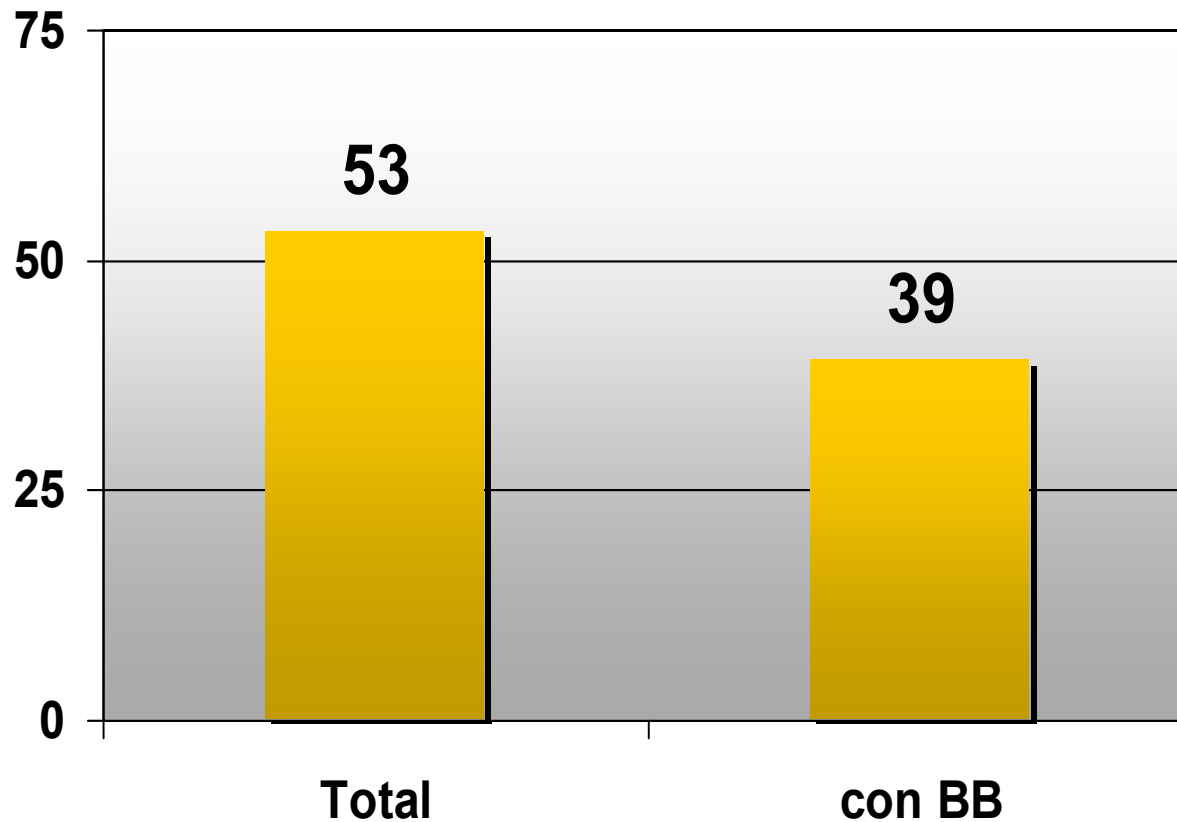
3.674 pacientes coronarios con angina estable
2.005 pacientes con betabloqueantes

ESPAÑA

Un gran número de pacientes presenta una
 $F \geq 70$ lpm

Registro TRECE

% de pacientes coronarios con frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm



2.897 pacientes coronarios con angina estable
2.074 pacientes con betabloqueantes

Numero de pacientes que deben ser tratados con Ivabradina para prevenir un evento

Tipo de evento	NNT
Infarto de miocardio	56 pacientes
Revascularización	83 pacientes

Número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar un evento en 1 año.

	Estudio	Evento	NNT-1
Estatinas	(4S) ¹	Evento coronario severo	63 pacientes
CASs	(SAVE) ²	IM fatal y no fatal	105 pacientes
Beta-blockers	Meta-análisis de 82 estudios con BB en post-IM ³	IM no fatal	107 pacientes
Bradina	BEAUTIFUL study	IM fatal y no fatal	93 pacientes

Conclusiones

.- Importancia de la frecuencia cardíaca:

Un valor relativamente elevado incrementa el riesgo

- Debe medirse sistemáticamente la FC igual que medimos la TA
- Debe considerarse el control de la misma en pacientes con $FC \geq 70$ bpm
- El valor de FC debe ser utilizado para establecer el tratamiento del paciente

.- Ivabradina proporciona una nueva solución para el paciente coronario

- Mejora los síntomas de angina
- Mejora el pronóstico de los pacientes coronarios con una frecuencia cardíaca superior a 70 bpm
- Su eficacia se ha observado independientemente del uso de BBK y es bien tolerada