



Nuevas Evidencias en el Manejo de la Insuficiencia Cardíaca: ESTUDIO SHIFT

Alfonso Varela Román

Servicio de Cardiología

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

SEMI
SOCIETAT ESPANOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISION GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

FEMI
FEDERACION ESPANOLA DE MEDICINA INTERNA

**XXXI Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna**

OVIEDO
17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

**II Congreso Ibérico de
Medicina Interna**

**VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna**



Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial

Escenario en el que se plantea

Mortalidad por IC

Registro de 144.619 pacientes con primera hospitalización por IC en Suecia entre 1987 y 2001, seguidos durante 3 años

Table 2 Three year mortality for men and women after a first hospitalization with a diagnosis of heart failure in 19 Swedish counties from 1987 to 2001 as a function of gender and age (n, number of deaths)

	Period	Three year mortality in men				Three year mortality in women			
		n	%	HR	95% CI	n	%	HR	95% CI
Age 35–64 years	87–89	2205	39	1.00		930	31	1.00	
	90–92	2475	34	0.85	0.77–0.94	1027	27	0.86	0.73–1.02
	93–95	2895	24	0.57	0.51–0.62	1318	22	0.67	0.57–0.79
	97–99	2709		0.52	0.47–0.58	1150		0.64	0.54–0.76
	99–01	2480	17%	0.40	0.36–0.45	1101	19%	0.58	0.48–0.69
			Mean decline per year, % (95% CI)			7.5 (6.7–8.2)	Mean decline per year, % (95% CI)		
		P-value			<0.0001	P-value			<0.0001
Age 65–84 years	87–89	13 007	57	1.00		11 546	50	1.00	
	90–92	14 004	52	0.87	0.85–0.90	12 136	46	0.89	0.86–0.92
	93–95	15 437	46	0.72	0.70–0.75	13 456	39	0.70	0.68–0.73
	97–99	13 811		0.66	0.64–0.68	11 665		0.68	0.66–0.71
	99–01	11 568	41%	0.61	0.58–0.63	9 699	36%	0.62	0.59–0.65
			Mean decline per year, % (95% CI)			4.3 (4.0–4.5)	Mean decline per year, % (95% CI)		
		P-value			<0.0001	P-value			<0.0001

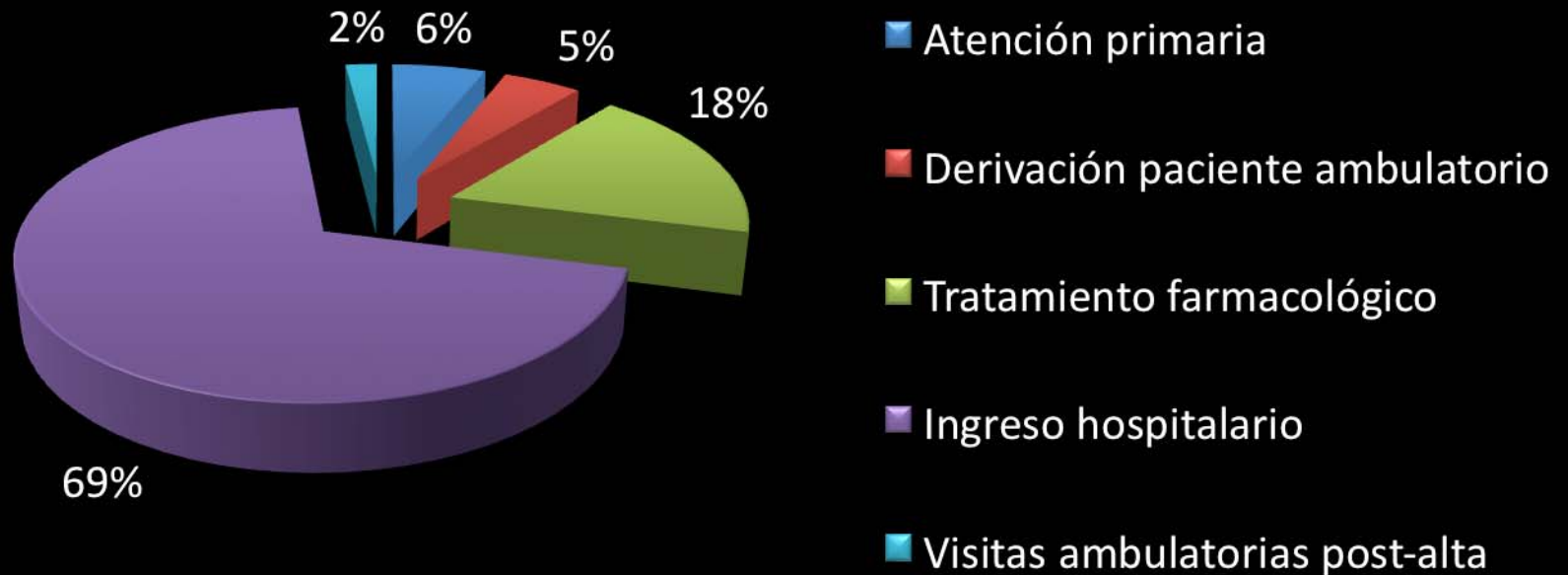
Reingresos por IC

Datos administrativos del MEDICARE en EE.UU. Con más de 500.000 hospitalizaciones/año por IC

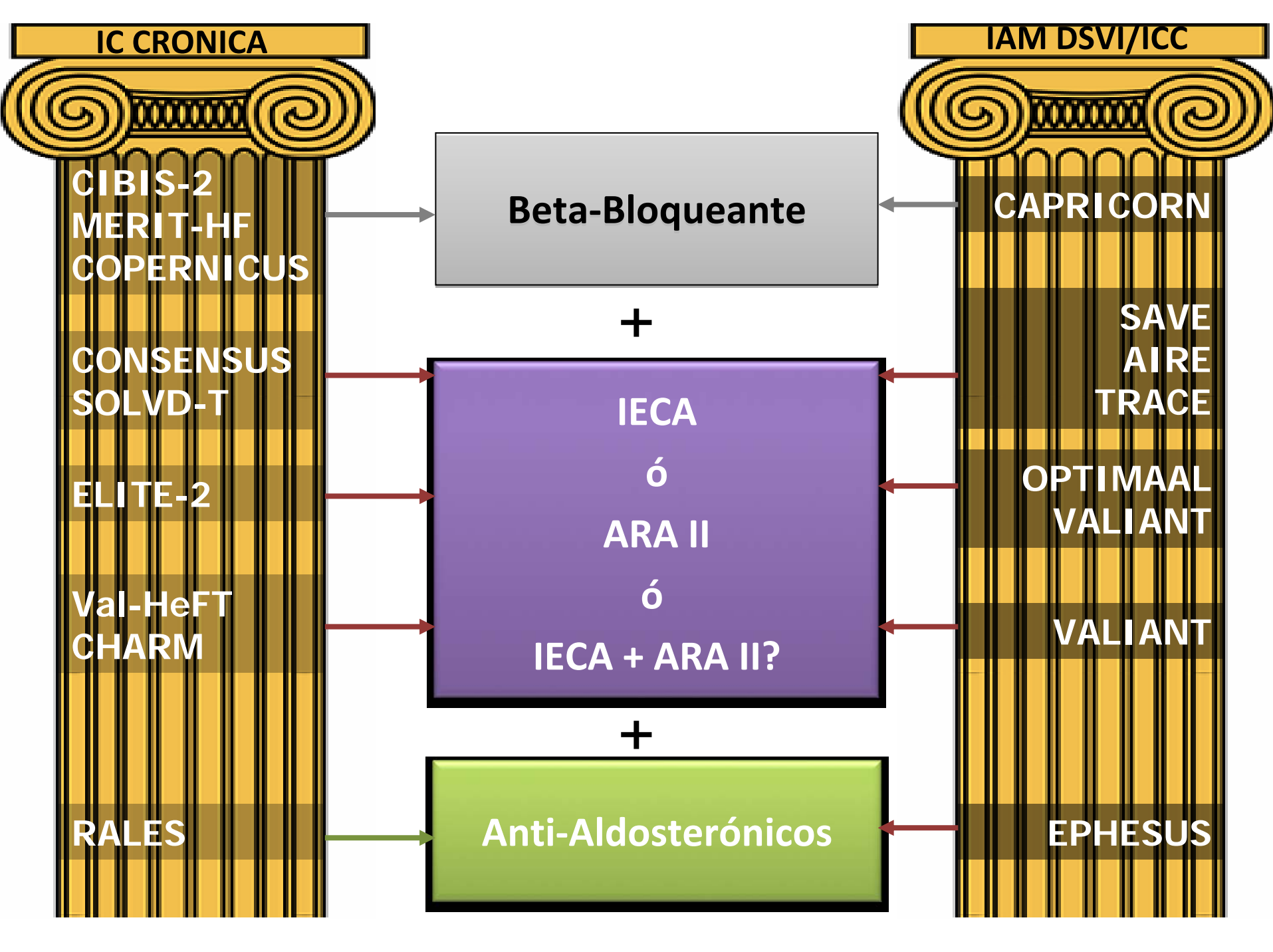
Table 2. Observed and Risk-Standardized Hospital-Specific 30-Day All-Cause Readmission Rates for Fee-For-Service Medicare Beneficiary Discharges After HF Hospitalization, Stratified by Year

	Overall	Year			<i>P</i>
		2004	2005	2006	
Observed readmission rate					
Mean (SD), %	23.1 (10.2)	23.0 (9.9)	23.3 (10.2)	22.9 (10.4)	0.04
Median (50th percentile), %	23.1	23.1	23.3	22.9	
25th, 75th percentiles, %	18.6, 27.5	18.7, 27.3	18.8, 27.8	18.2, 27.3	
Risk-standardized readmission rate					
Mean (SD), %	23.8 (1.3)	23.7 (1.3)	23.9 (1.4)	23.8 (1.4)	<0.001
Median (50th percentile), %	23.7	23.6	23.8	23.7	
25th, 75th percentiles, %	23.0, 24.5	23.0, 24.4	23.1, 24.7	23.0, 24.5	

Impacto económico de la IC

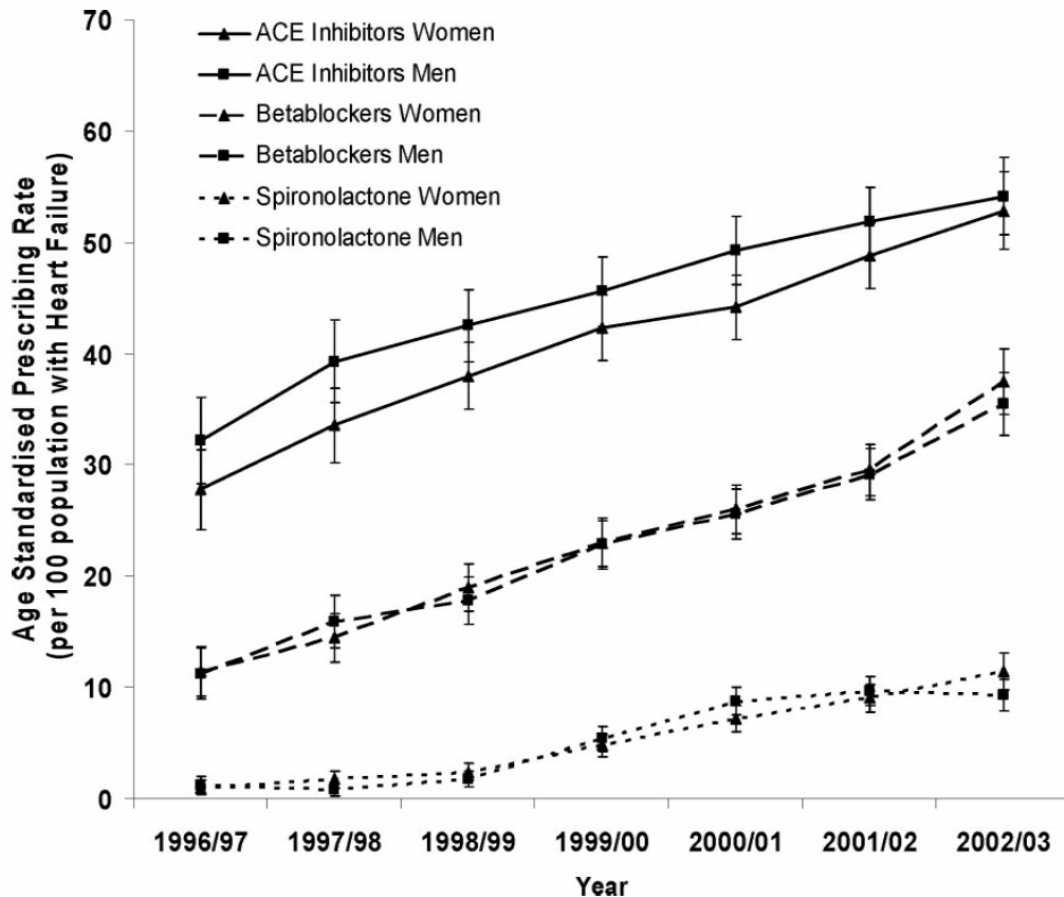


- La hospitalización produce la mayoría de los costes relacionados con la ICC
- Alto coste económico: 2% del gasto cardiaco sanitario en países occidentales



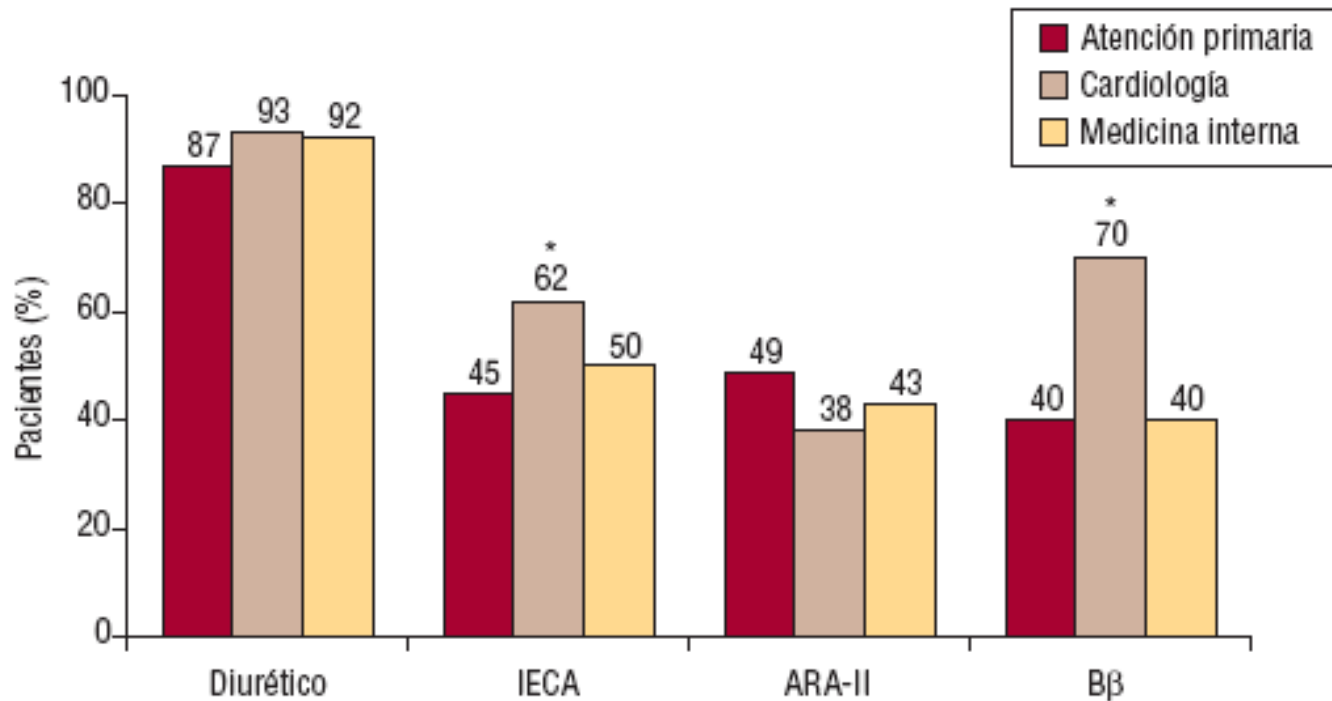
Infrautilización de fármacos con probado beneficio en IC

Estudio escoces: 116.556 pacientes con primera hospitalización por IC (1986-2003)



Utilización de fármacos para IC en España

Estudio EPISERVE: 2.249 pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en consultas ambulatorias

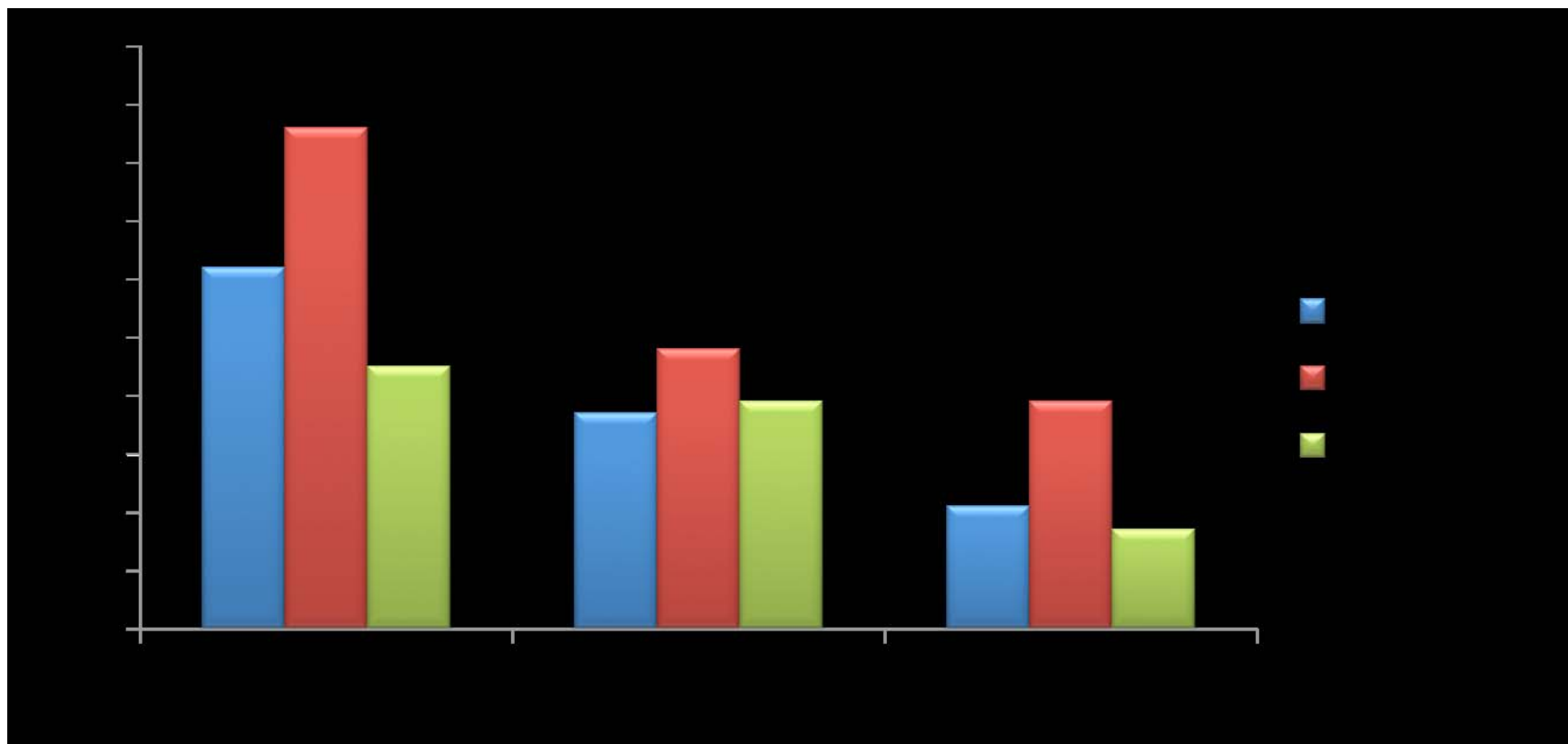


% de pacientes atendidos que tomaba tratamientos específicos para la IC distribuidos según el ámbito de atención

* p<0.05 respecto a los otros dos grupos

Infrautilización de fármacos con probado beneficio en IC

Euro Heart Failure Survey: 10.701 pacientes hospitalizados por IC. Pacientes que cumplen criterios estudios SOLVD, MERIT-HF y RALES (1.346 (13%))



Infrautilización de fármacos con probado beneficio en IC

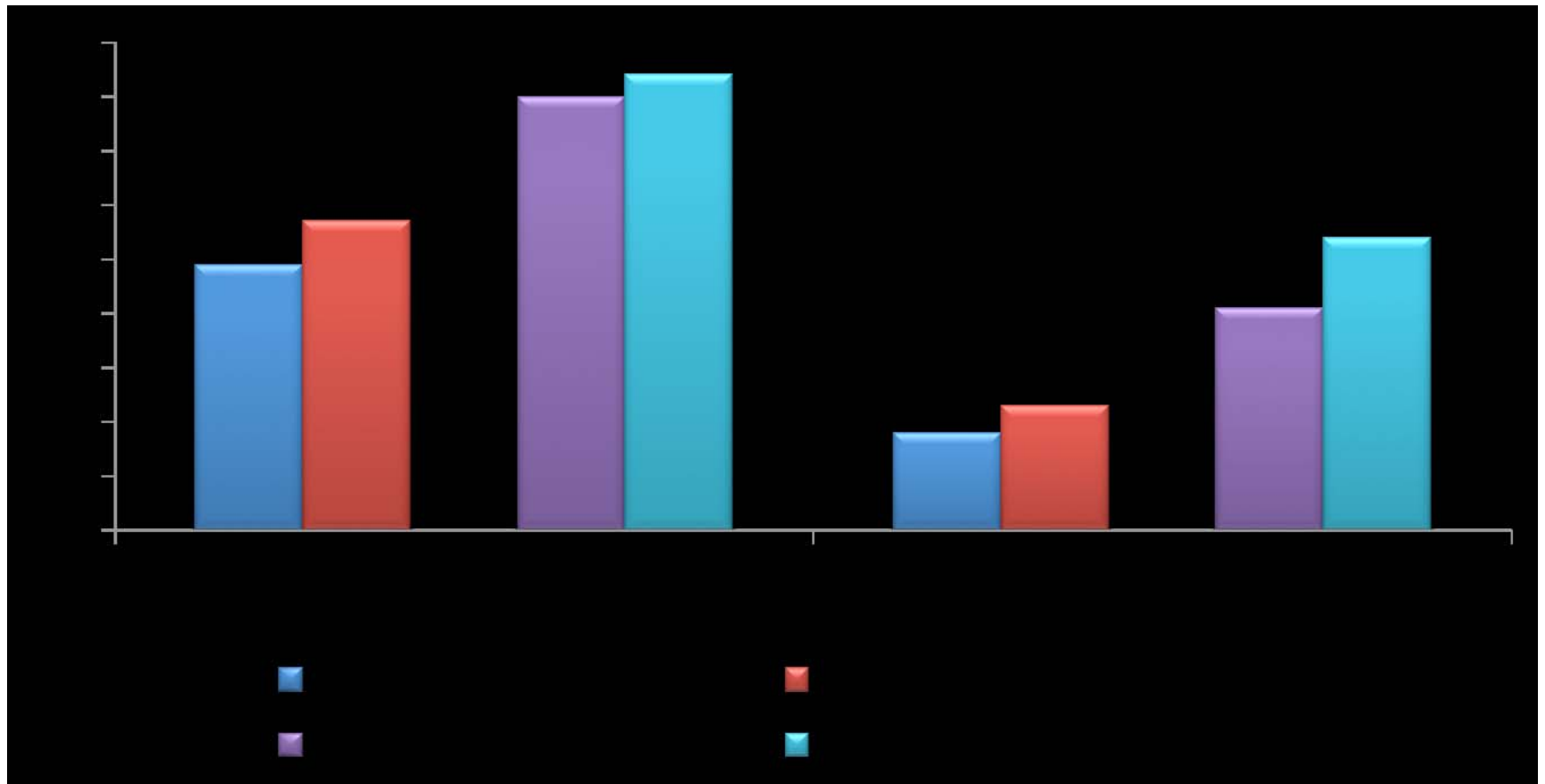
Euro Heart Failure Survey: 10.701 pacientes hospitalizados por IC. Pacientes que cumplen criterios estudios SOLVD, MERIT-HF y RALES (1.346 (13%))

Table 4 Twelve-week mortality of hospital survivors in relation to target doses

Subpopulation	Treatment	Target dose (%)	<i>n</i>	Follow-up mortality	<i>P</i> -value
SOLVD-eligible	ACE-Is	≥50	600	24 (4.0)	0.002
		<50	379	33 (8.7)	
MERIT-HF-eligible	β-Blockers	≥50	102	3 (2.9)	0.04
		<50	399	35 (8.8)	
Trial-ineligible (pooled)	ACE-Is	≥50	2367	102 (4.3)	<0.001
		<50	3671	317 (8.6)	
	β-Blockers	≥50	1224	47 (3.8)	<0.001
		<50	4814	372 (7.7)	

Dosis de fármacos para IC

Impact-RECO-I e Impact-RECO-II: registros observacionales de 1.917 (2004-5) y 1.974 (2005-6) pacientes con IC seguidos por cardiólogos en Francia





Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial

¿Por qué se plantea SHIFT?

Frecuencia cardíaca y pronóstico de IC

Programa CHARM: 7.599 pacientes con IC. Al final del seguimiento 2.460 presentaron un evento (muerte cv / hospitalización por IC).

Table 2 Final prognostic model for CV death or HF hospitalization based on forward stepwise Cox proportional hazard regression

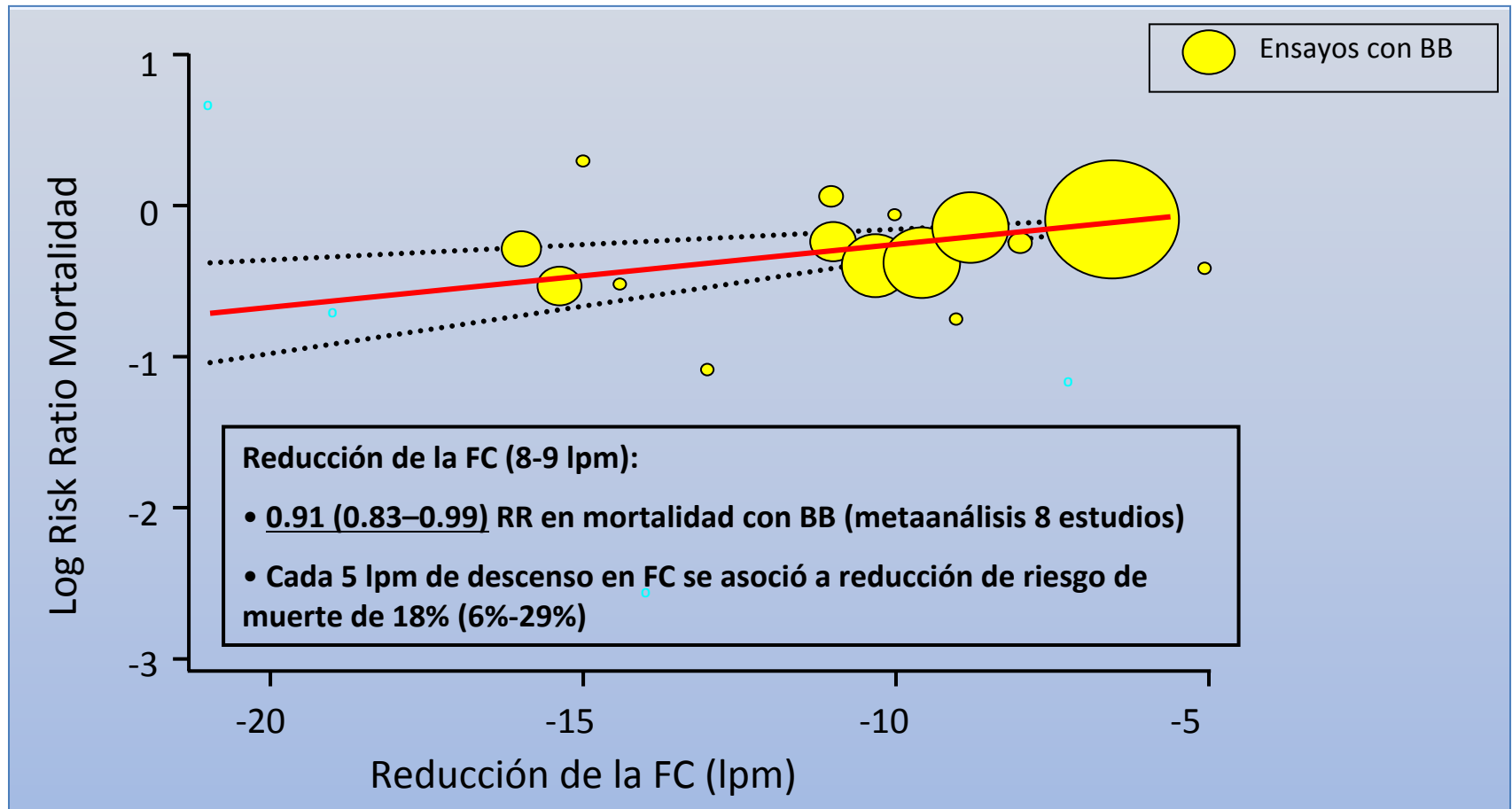
Standard variable	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	χ^2 -value	Coefficient	Standard error
Age (per 10 years over age 60)	1.46	1.38	1.54	181.8	0.379	0.028
Diabetes: insulin-treated	2.03	1.80	2.29	134.7	0.707	0.061
Diabetes: other	1.58	1.43	1.74	85.2	0.455	0.049
Ejection fraction (per 5% decrease below 45)	1.13	1.11	1.16	119.9	-0.123	0.011
Prior HF hospitalization within 6 months	1.73	1.55	1.93	94.9	0.547	0.056
Prior HF hospitalization but not within 6 months	1.22	1.09	1.37	11.9	0.200	0.058
Cardiomegaly	1.35	1.23	1.47	42.0	0.297	0.046
Diagnosis of CHF over 2 years ago	1.31	1.20	1.43	36.2	0.268	0.045
NYHA class III	1.32	1.20	1.45	33.7	0.278	0.048
NYHA class IV	1.54	1.25	1.89	16.8	0.430	0.105
DBP (per 10 mmHg decrease)	1.11	1.07	1.16	28.9	-0.107	0.020
Bundle branch block	1.26	1.15	1.38	26.2	0.231	0.045
Heart rate (per 10 b.p.m.)			1.08		1.05	1.11
Candesartan (vs. placebo)	0.82	0.76	0.89	23.7	-0.197	0.041
Dependent oedema	1.23	1.12	1.35	20.2	0.208	0.046
Pulmonary crackles	1.25	1.13	1.38	18.0	0.221	0.052
Rest dyspnoea	1.20	1.10	1.31	16.0	0.182	0.045
Female	0.83	0.76	0.91	15.5	-0.183	0.047
Atrial fibrillation	1.16	1.07	1.27	11.3	0.151	0.045
BMI (per 1 kg/m ² decrease below 27.5)	1.03	1.01	1.04	9.2	-0.026	0.009
Mitral regurgitation	1.16	1.05	1.28	9.1	0.150	0.050
Previous myocardial infarction	1.11	1.02	1.21	6.3	0.108	0.043
Pulmonary oedema	1.26	1.03	1.54	5.1	0.231	0.102
Current smoker	1.09	0.97	1.22	1.9	0.083	0.060

Meta-analisis: dosis de β -blockers, reducción de FC y mortalidad en pacientes con IC

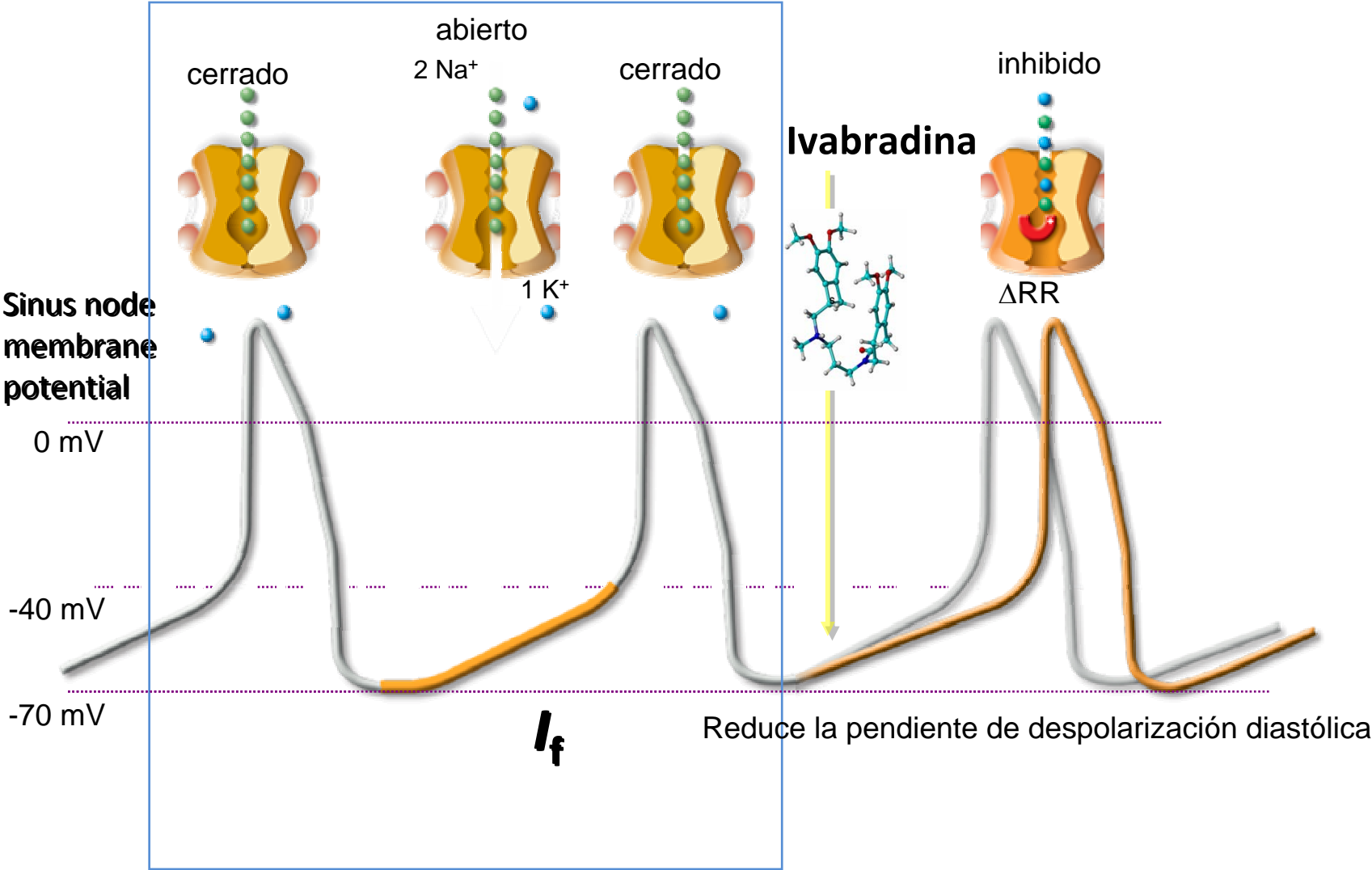
23 ensayos clínicos con 19.209 pacientes con IC tratados con betablockers

Potential Modifier	Ratio of Relative Risks (95% CI)	P Value
Percentage of men	0.93 (0.79–1.10) per 10% increment	0.38
Mean age	1.04 (0.86–1.24) per decade	0.69
Percentage with an ischemic cause	0.99 (0.86–1.14) per 20% increment	0.88
Mean baseline LVEF	1.04 (0.92–1.18) per 5% increment	0.54
Percentage with NYHA class III or IV symptoms	1.00 (0.96–1.05) per 10% increment	0.84
Percentage with atrial fibrillation	1.00 (0.91–1.09) per 5% increment	0.95
Percentage of digoxin use	1.01 (0.96–1.06) per 10% increment	0.64
Baseline heart rate	1.07 (0.88–1.32) per 5 beats/min	0.47
Heart rate reduction*	0.82 (0.71–0.94) per 5 beats/min	0.006
β -Blocker dose	1.02 (0.93–1.10) per increment	0.69
Mean baseline SBP	1.00 (0.73–1.35) per 20 mm Hg	0.99
Mean SBP reduction	1.02 (0.87–1.20) per 2 mm Hg	0.78

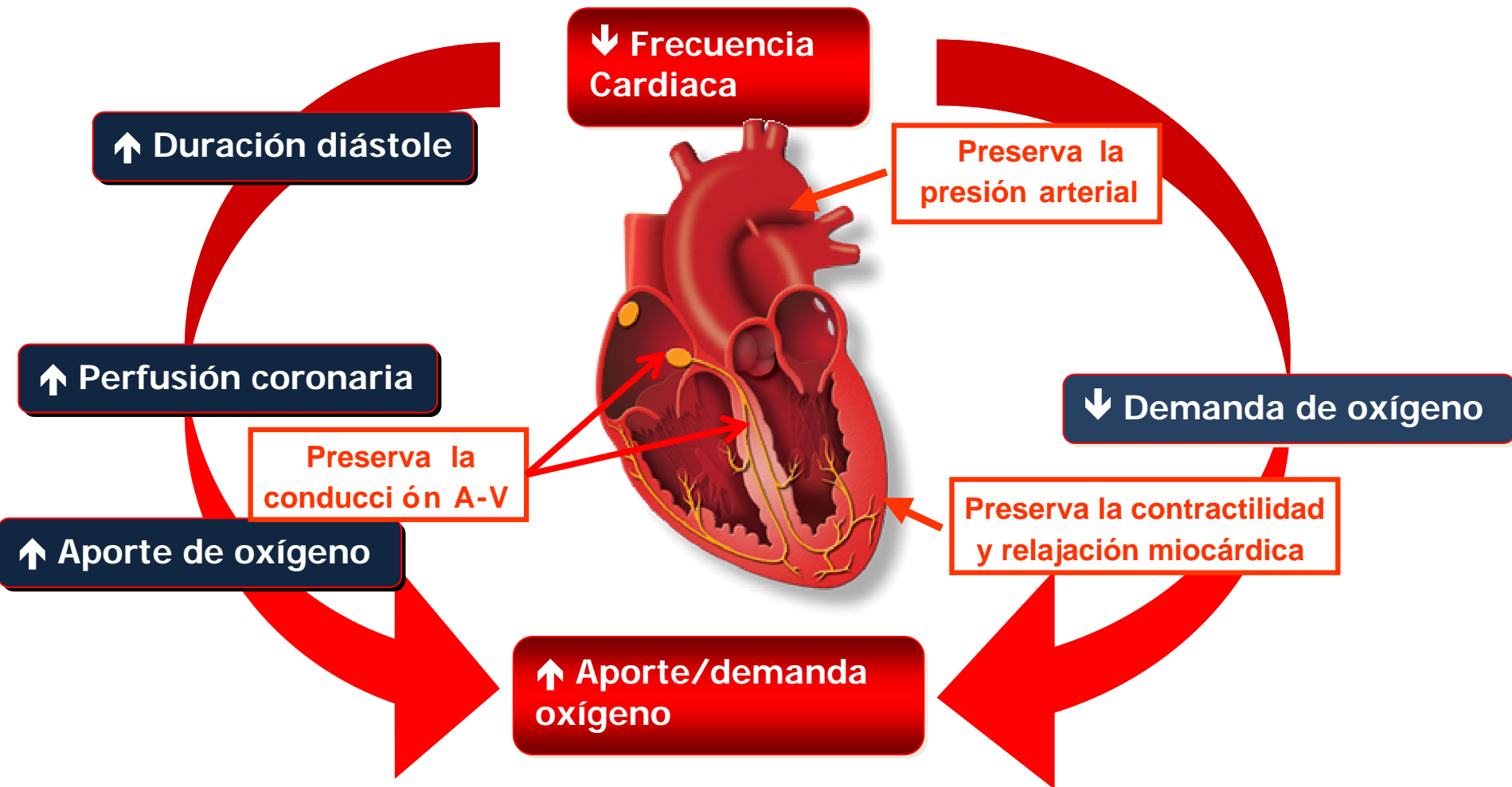
Meta-análisis: dosis de β -blockers, reducción de FC y mortalidad en pacientes con IC



Ivabradina reduce exclusivamente la FC sin producir otros efectos CV

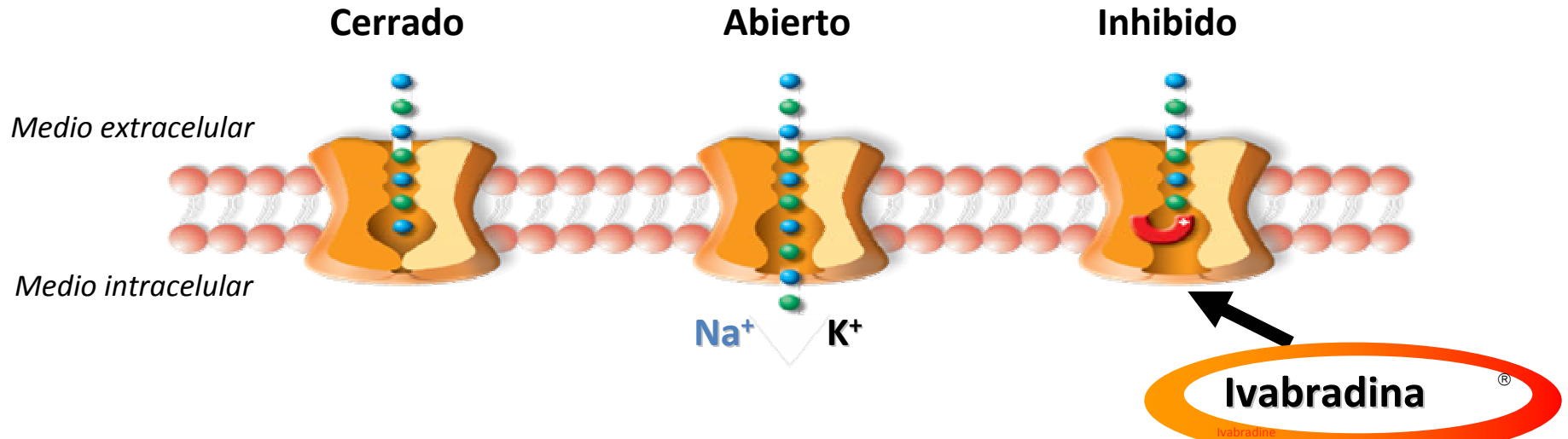


Beneficios de la reducción exclusiva de la Frecuencia Cardíaca con Ivabradina

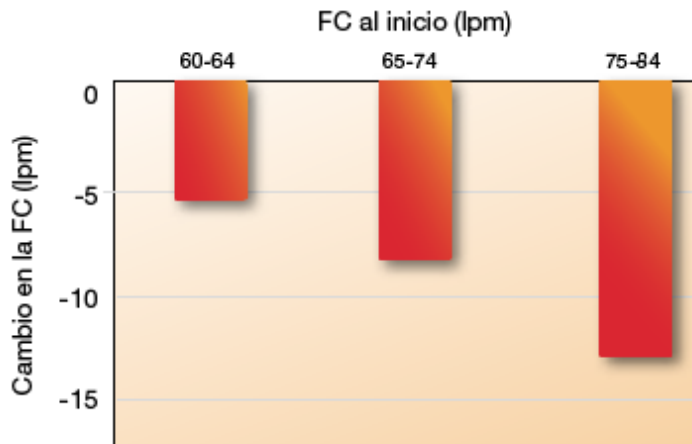


Mecanismo de acción: bajo riesgo de bradicardia

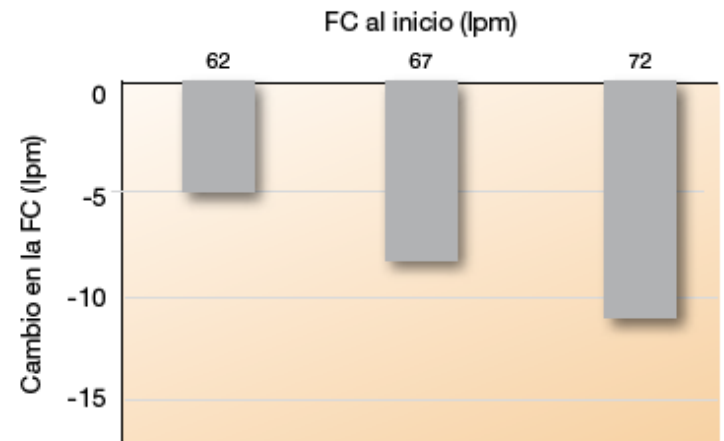
Ivabradina se une al canal abierto, por lo que actúa más cuando la FC es más elevada (+ canales abiertos) y menos cuando es más baja (- canales abiertos)



Procoralan en monoterapia!:

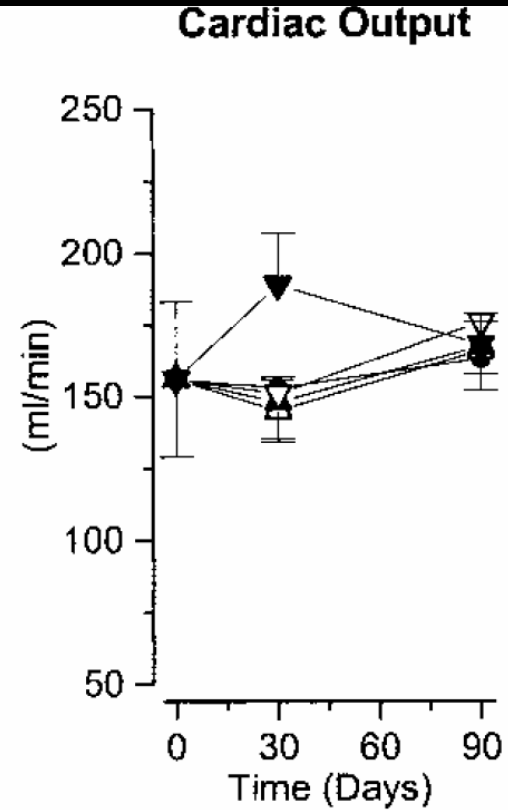
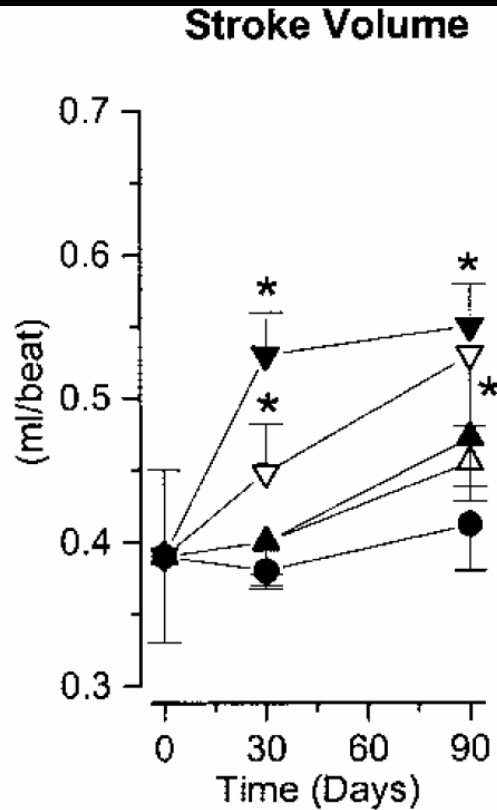
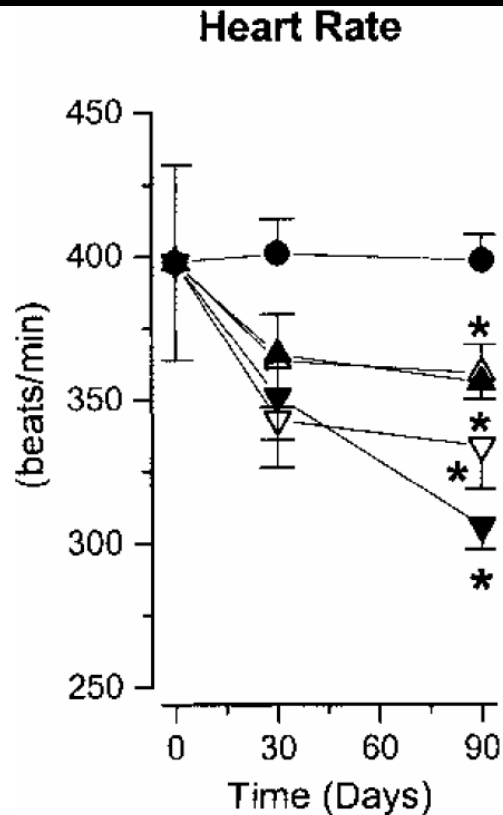


Procoralan asociado a betabloqueantes^{2,3}:



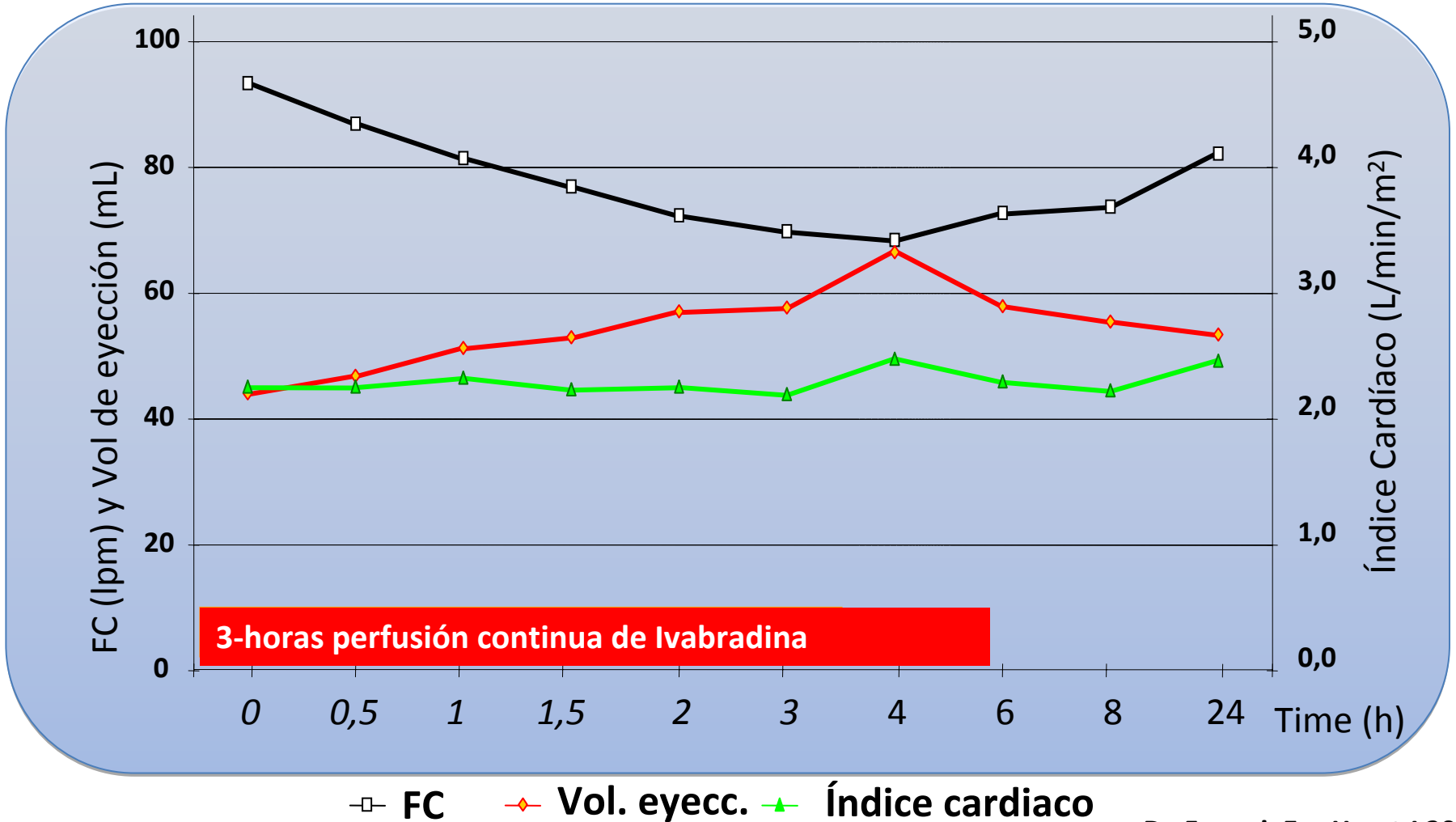
Reducción FC y mejora en contractilidad

Estudio con ratas con modelo experimental de IC, tratadas con 3 dosis diferentes de ivabradina o placebo durante 90 días



Efectos hemodinámicos de Ivabradina IV en pacientes con IC severa

FEVI=21%; IECAs: 100%; diuréticos: 100%; BB: 70%; (n=10)

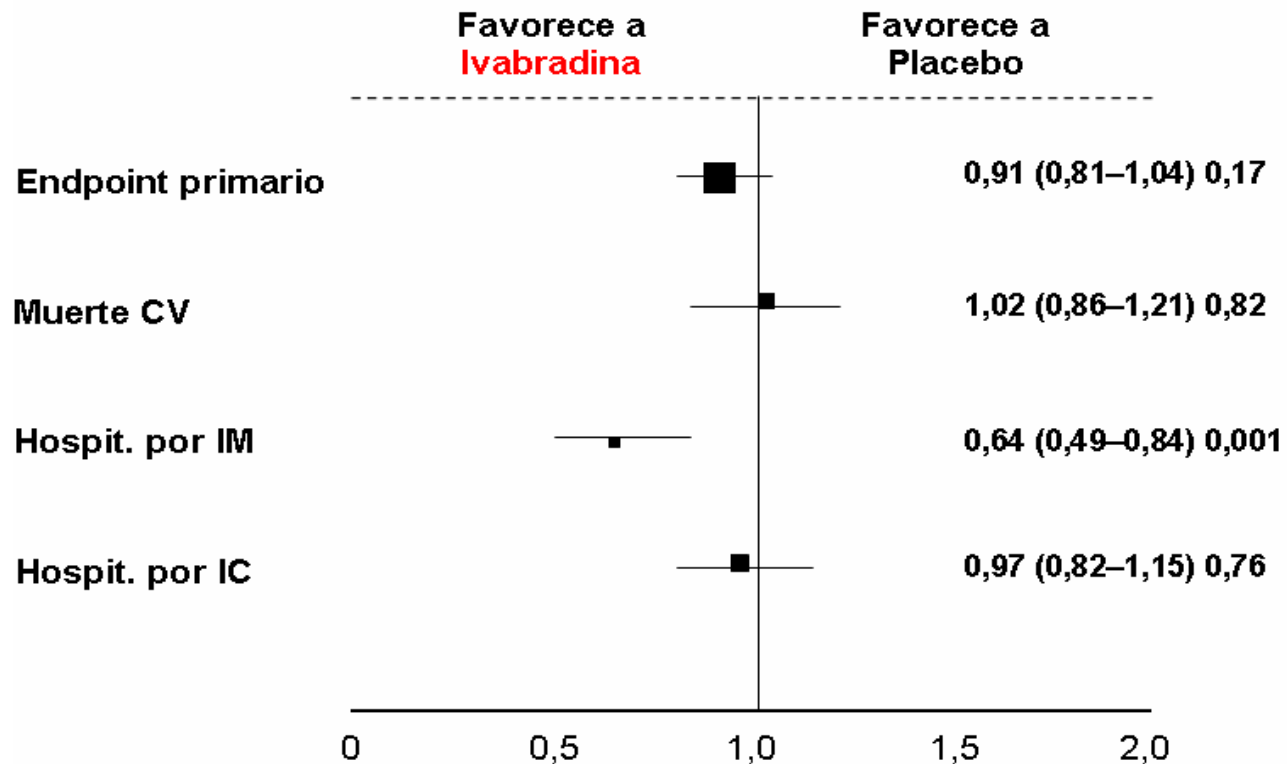


BEAUTIFUL

EAC + DVI + FC \geq 60 lpm

Subgrupo FC \geq 70 lpm (n = 5.392).

Criterio principal compuesto (FC \geq 70 lpm)



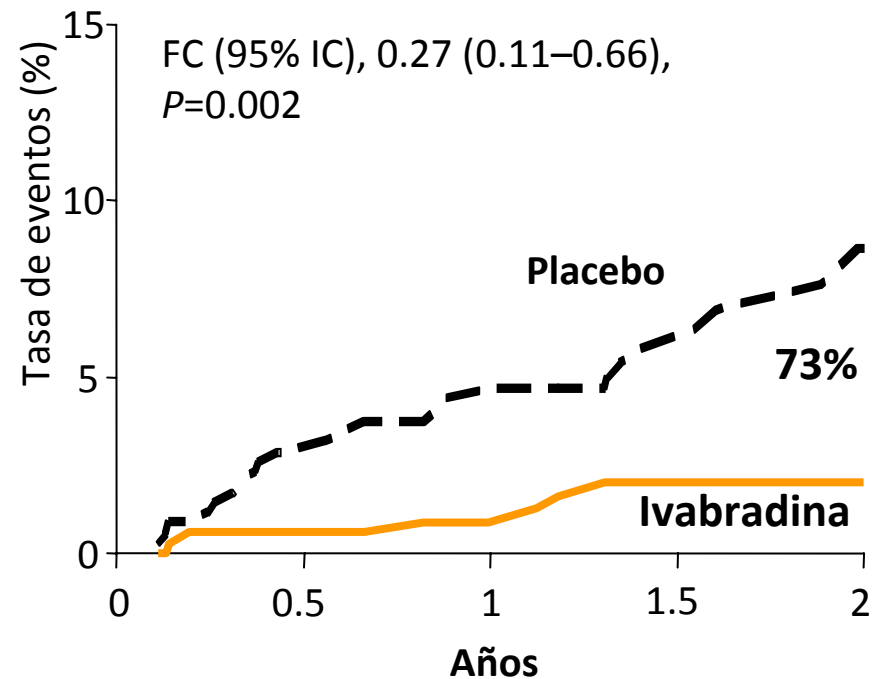
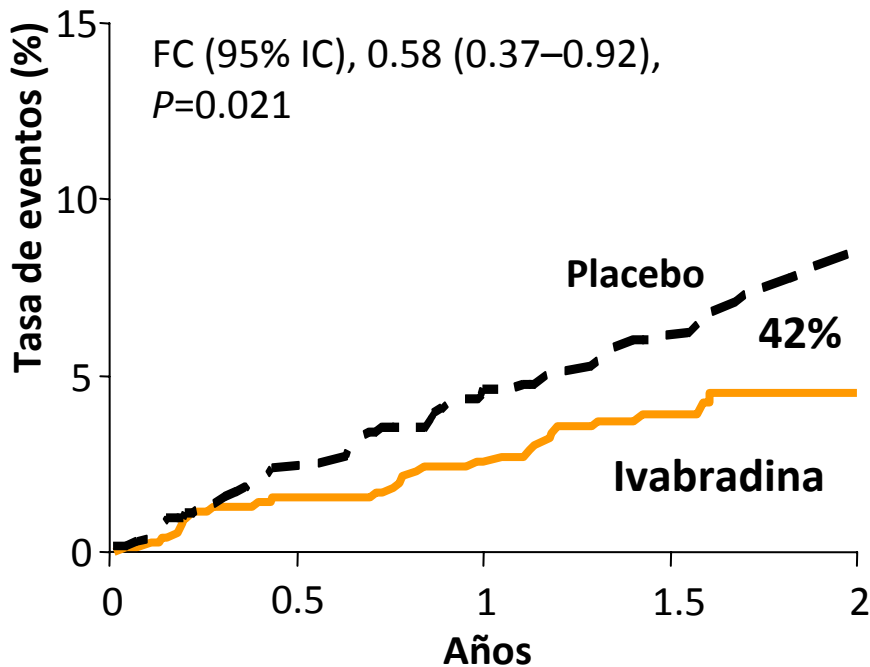


EAC + DVI + FC \geq 60 lpm

Reducción de infarto en pacientes con angina

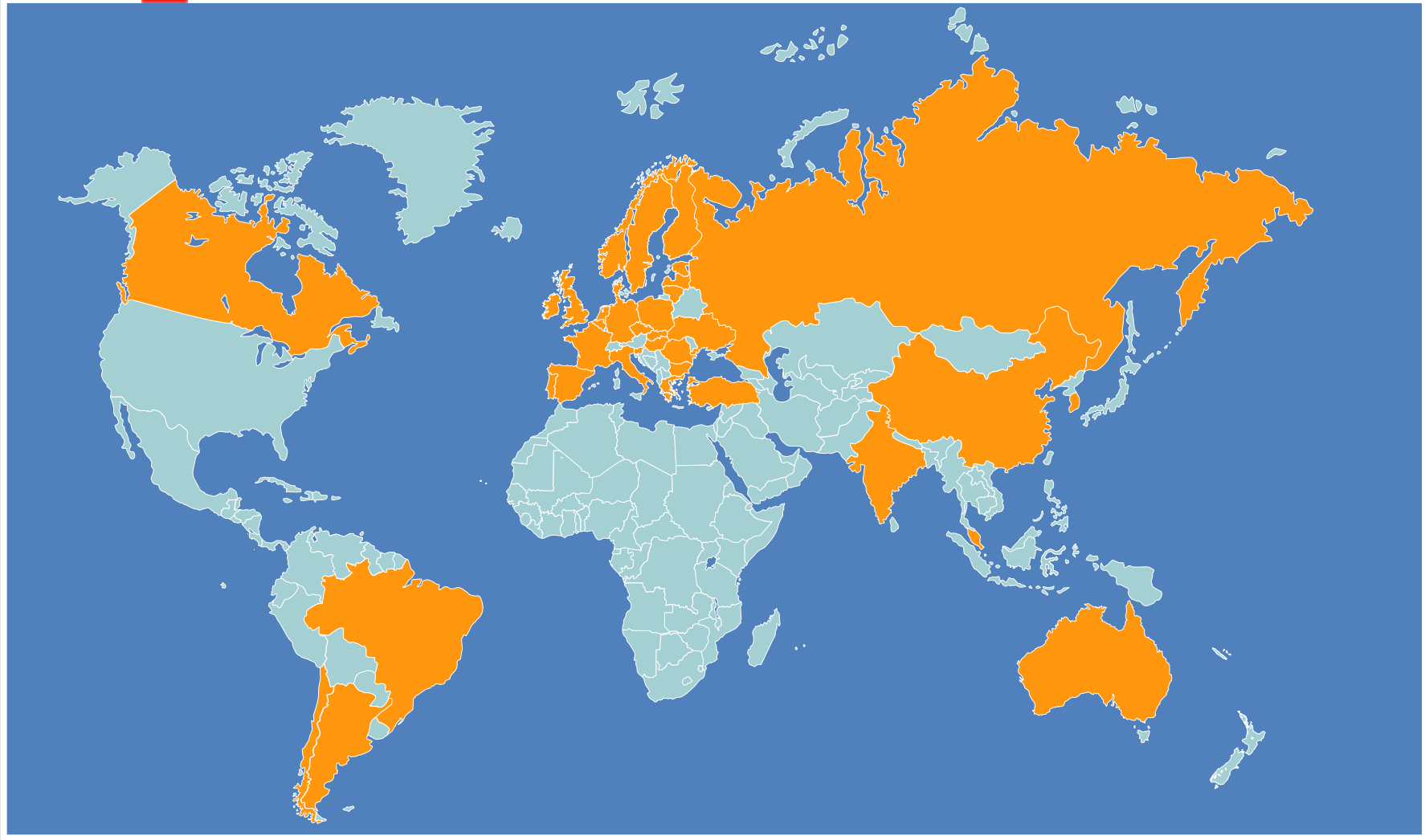
Todos los pacientes con angina

Pacientes con angina (FC \geq 70 lpm)

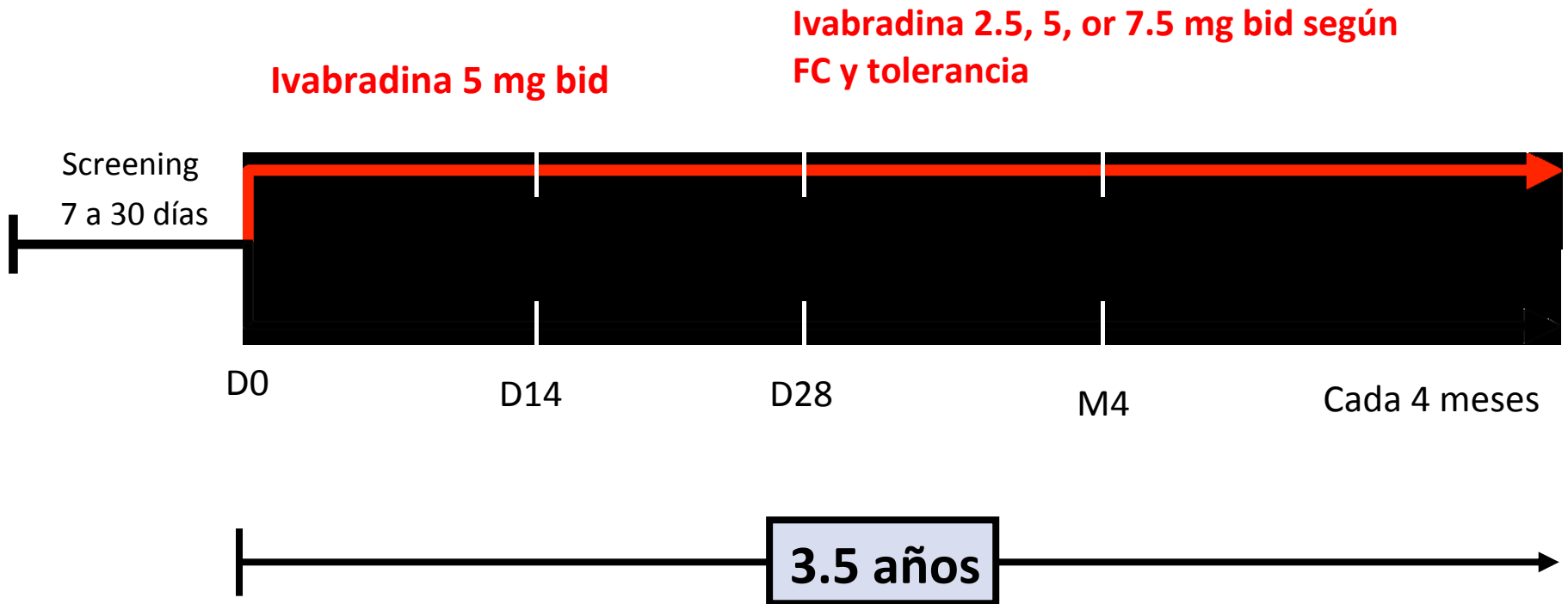


- Objetivo:

- Evaluar si la reducción de la FC con Ivabradina mejora el pronóstico cardiovascular en pacientes con:
 - ✓ IC crónica moderada-severa (CF II a IV NYHA) (hospitalización por IC en últimos 12 meses; etiología isquémica/no isquémica)
 - ✓ FEVI $\leq 35\%$
 - ✓ FC ≥ 70 lpm en ritmo sinusal
 - ✓ Recibiendo las terapias recomendadas por las guías



6.505 pacientes, 37 países, 677 centros





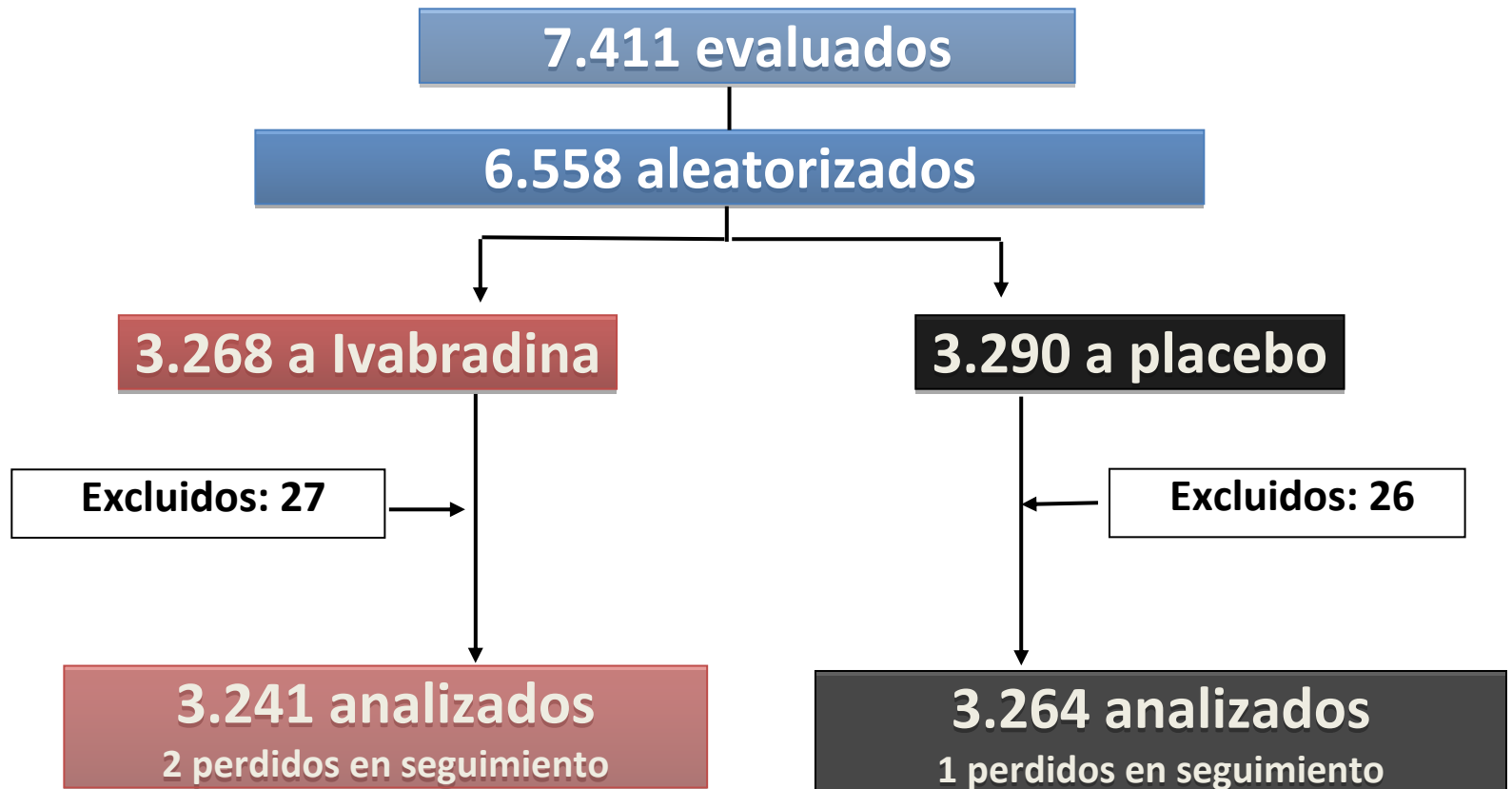
Parámetros de valoración

Primario

- Muerte cardiovascular + Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

Otros Parámetros de valoración

- Muerte por todas las causas / CV / IC
- Muerte todas las causas / CV / Hospitalización IC
- Compuesto de muerte CV, hospitalización por IC o IAM no fatal
- Clase NYHA / Evaluación global de Paciente & Médico



Duración media del estudio: 22.9 meses; máximo: 41.7 meses



Características basales

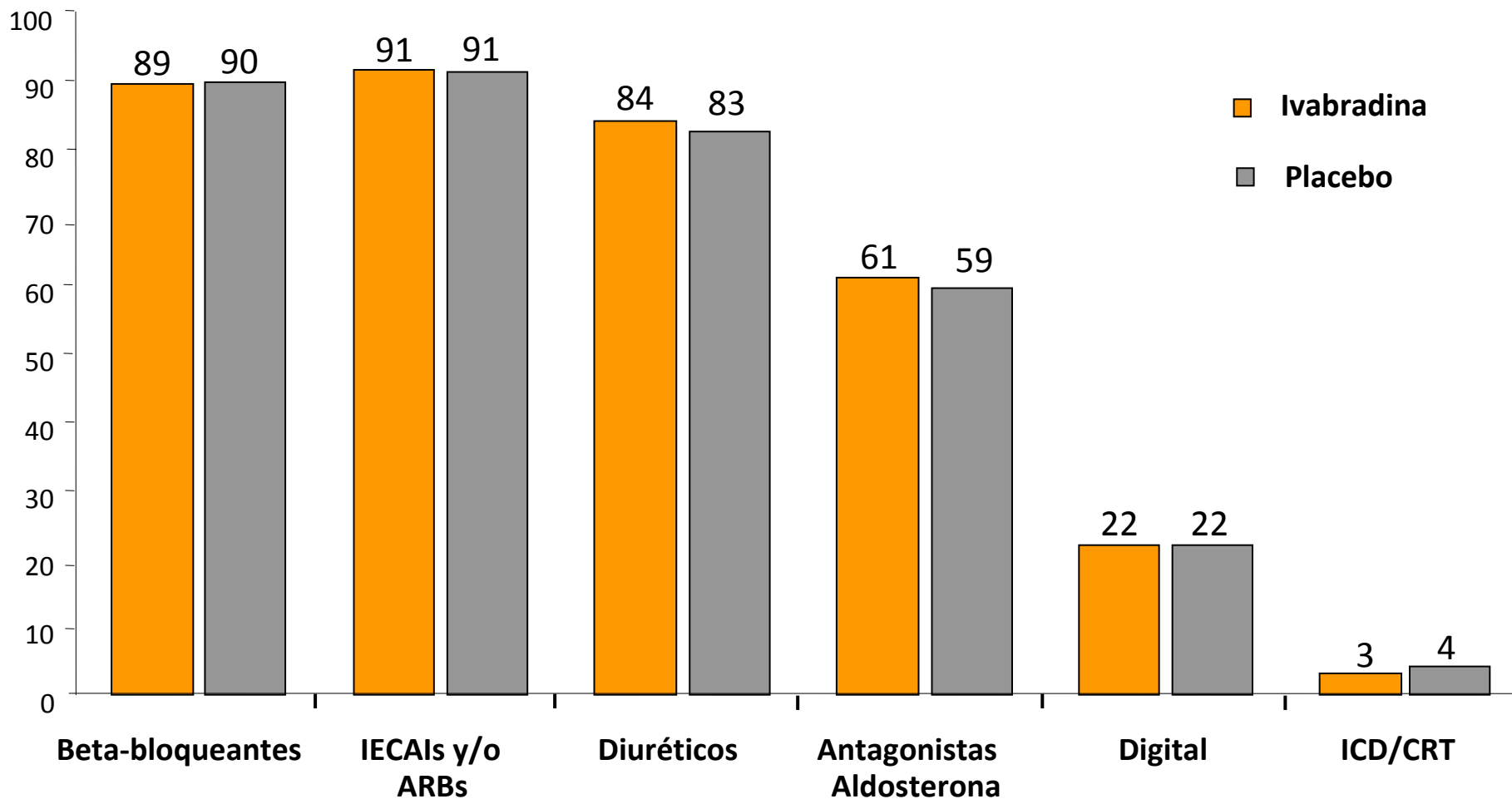
	Ivabradina 3.241	Placebo 3.264
Edad media,	60.7	60.1
Hombres, %	76	77
Etiología isquémica, %	68	67
NYHA II, %	49	49
NYHA III/IV, %	51	51
IM previo, %	56	56
Diabetes, %	30	31
Hipertensión, %	67	66



Características basales

	Ivabradina 3241	Placebo 3264
FC media, lpm	80	80
FEVI media, %	29	29
PAS media, mm Hg	122	121
PAD media, mm Hg	76	76

Pacientes (%)





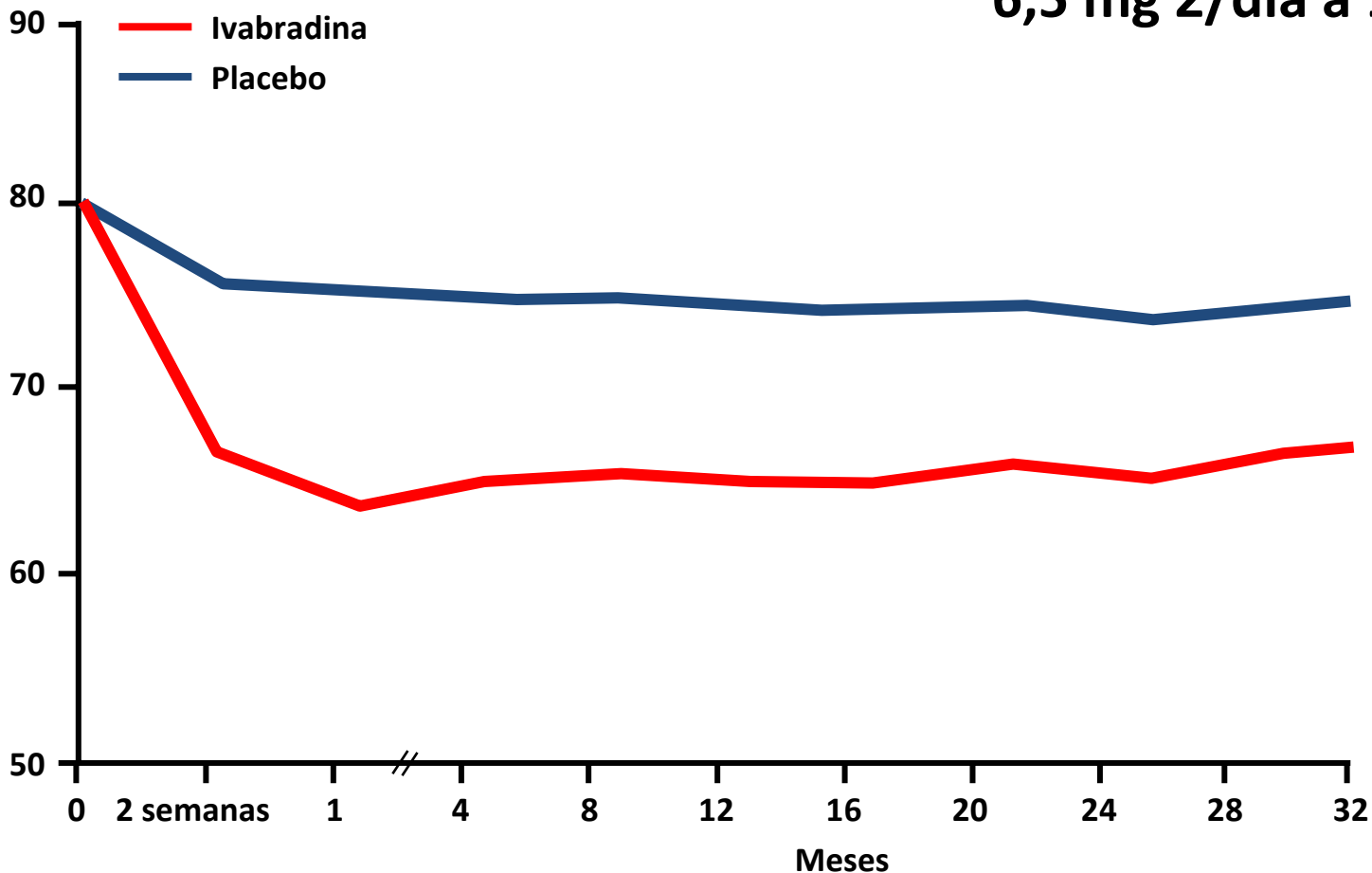
Reducción promedio en la FC

Dosis promedio de Ivabradina:

6,4 mg 2/día a 1 mes

6,5 mg 2/día a 1 año

Frecuencia cardiaca (lpm)



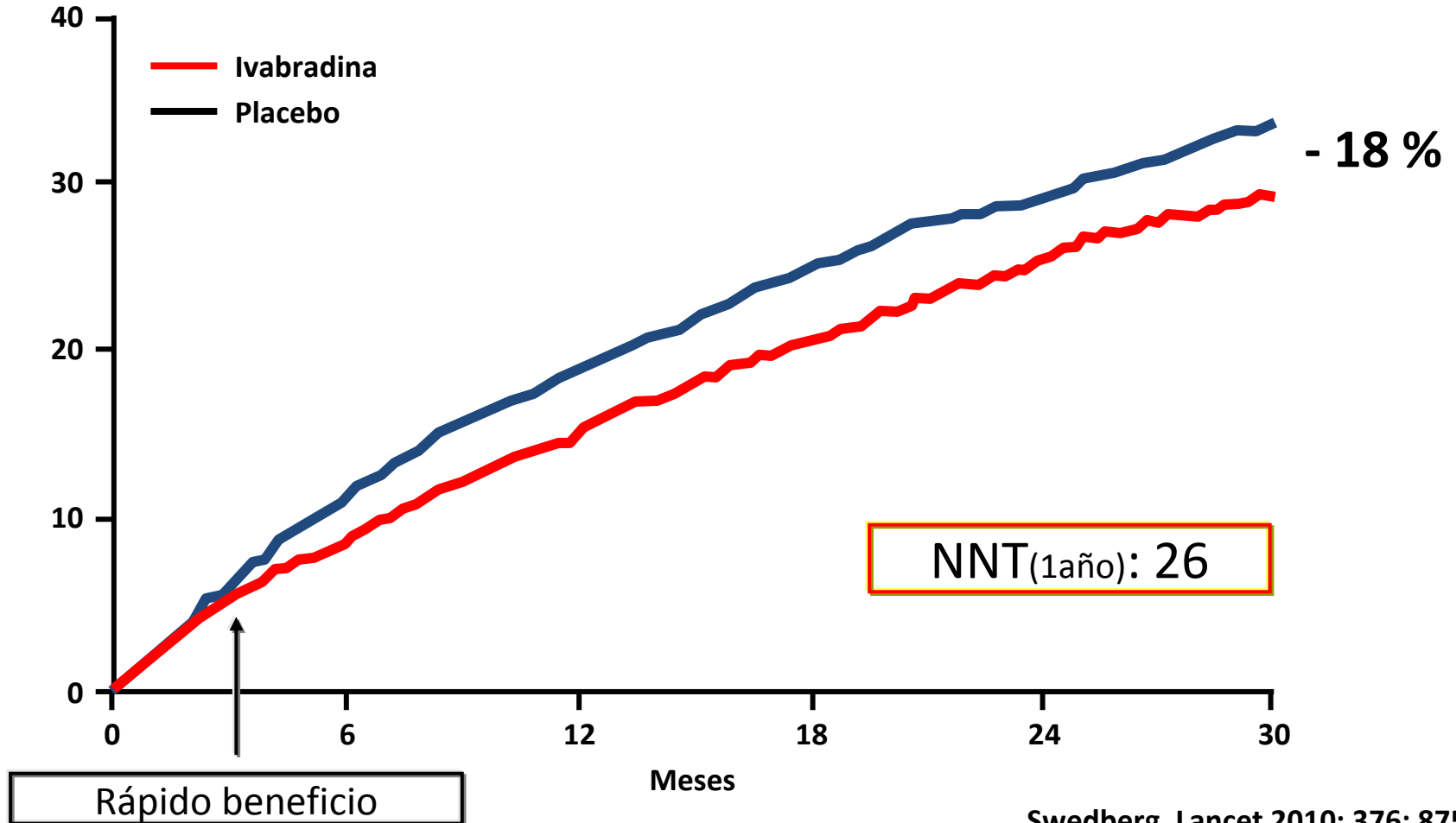


Objetivo primario del estudio

Ivabradina n=793 (14,5 %) Placebo n=937 (17,7 %)

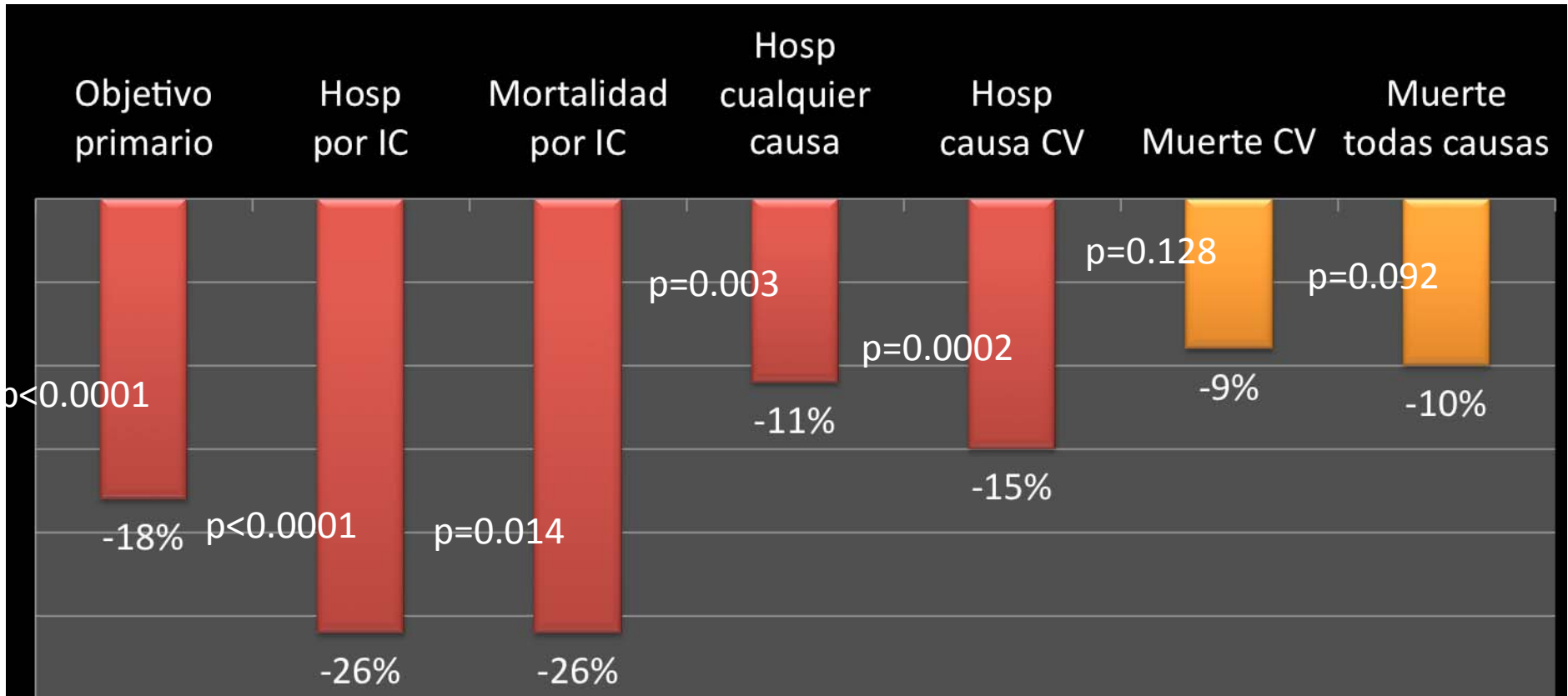
HR = 0,82 $p < 0,0001$

Frecuencia acumulada (%)





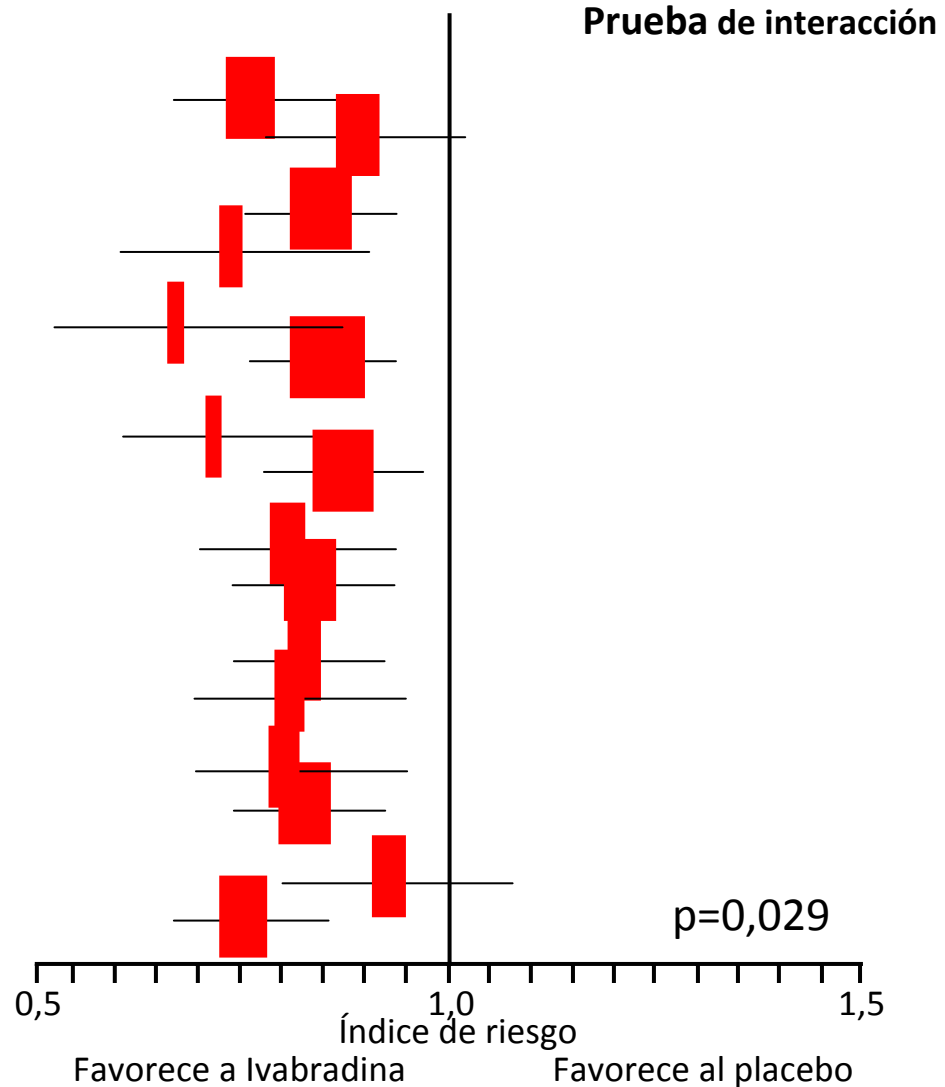
Reducción de eventos con Ivabradina





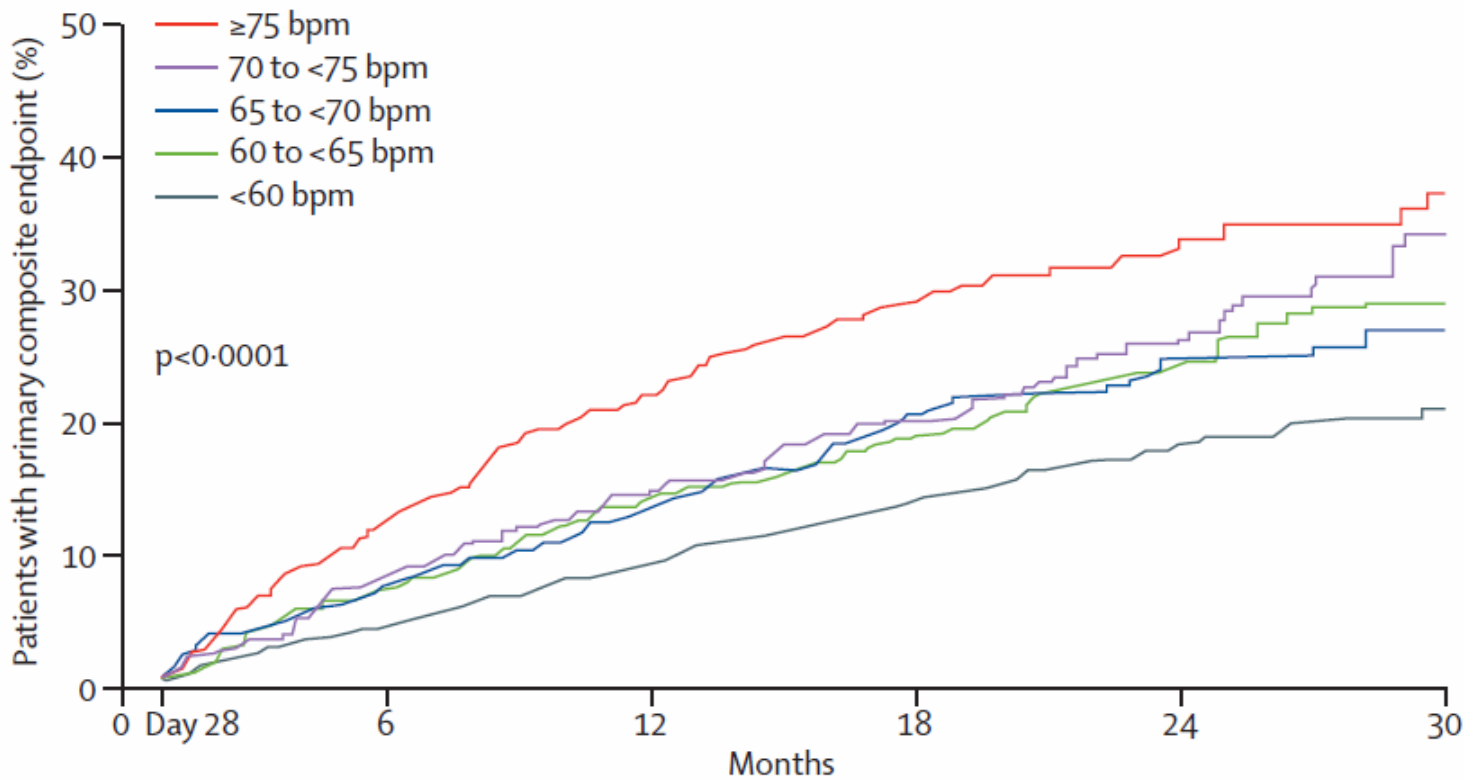
Efecto de la Ivabradina sobre subgrupos pre-especificados

- Edad**
 - <65 años
 - ≥65 años
- Sexo**
 - Hombre
 - Mujer
- Betabloqueantes**
 - No
 - Sí
- Etiología de la insuficiencia cardiaca**
 - No isquémica
 - Isquémica
- Clase de NYHA**
 - NYHA clase II
 - NYHA clase III o IV
- Diabetes**
 - No
 - Sí
- Hipertensión**
 - No
 - Sí
- Valor inicial de la frec. cardiaca**
 - <77 lpm
 - ≥77 lpm





Objetivo primario según la FC alcanzada a los 28 días en el grupo de Ivabradina

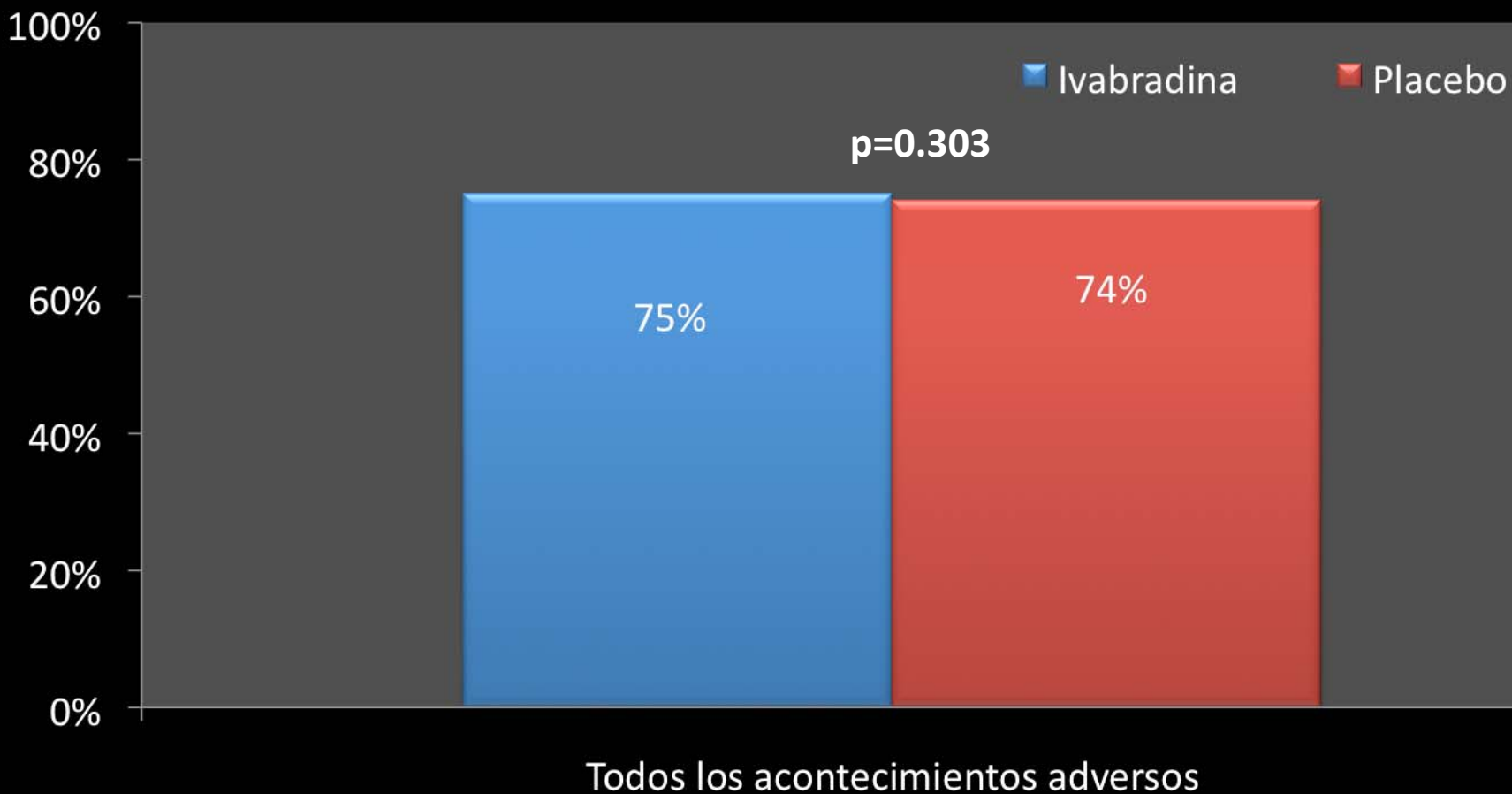


Number at risk

	0	6	12	18	24	30
≥75 bpm	527	451	376	291	141	47
70 to <75 bpm	344	314	276	221	116	41
65 to <70 bpm	444	404	358	287	149	62
60 to <65 bpm	605	556	488	407	176	59
<60 bpm	1192	1132	1004	842	414	162

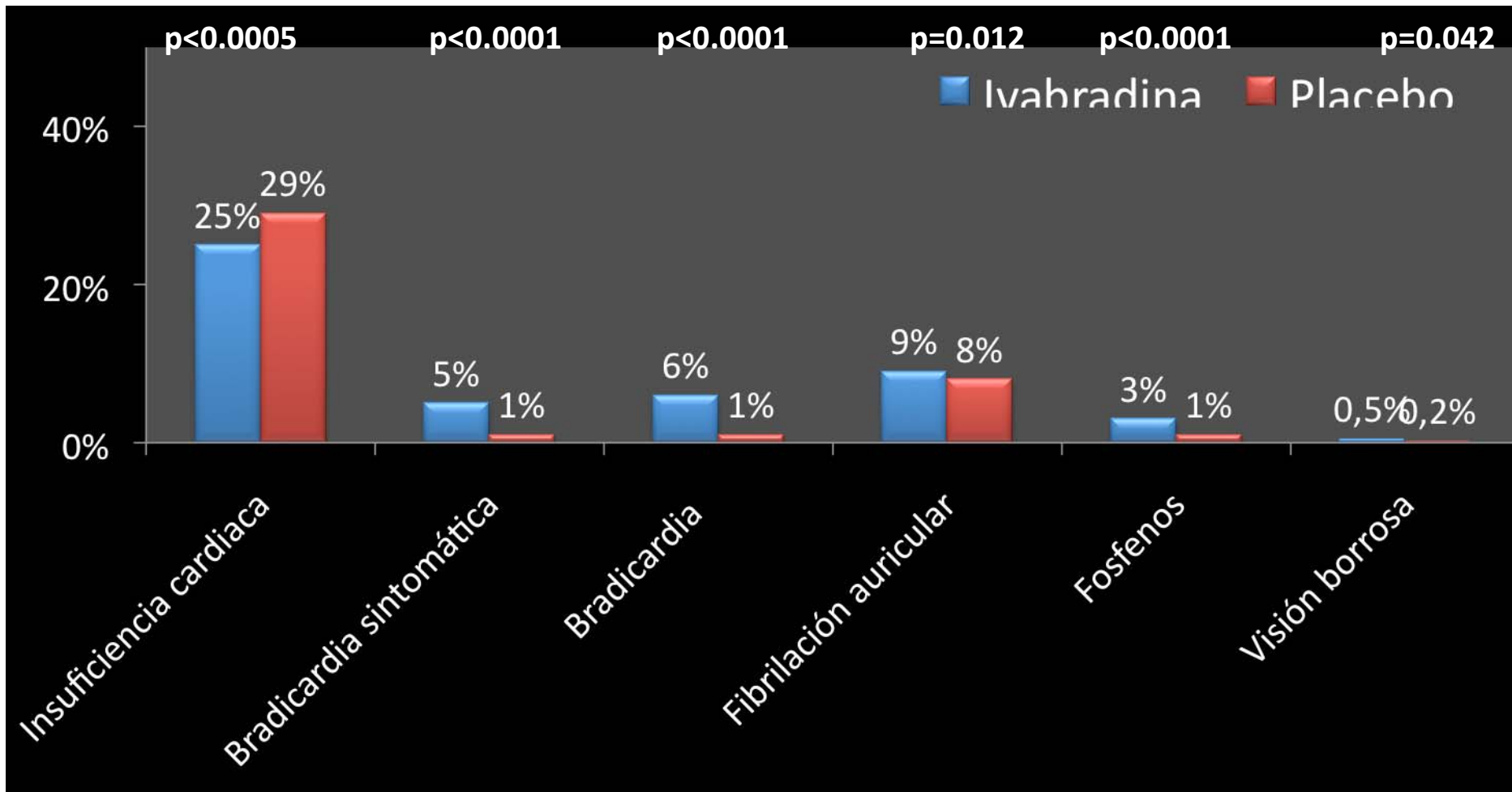


Incidencia de eventos adversos seleccionados (N = 6492)





Incidencia de eventos adversos seleccionados (N = 6492)

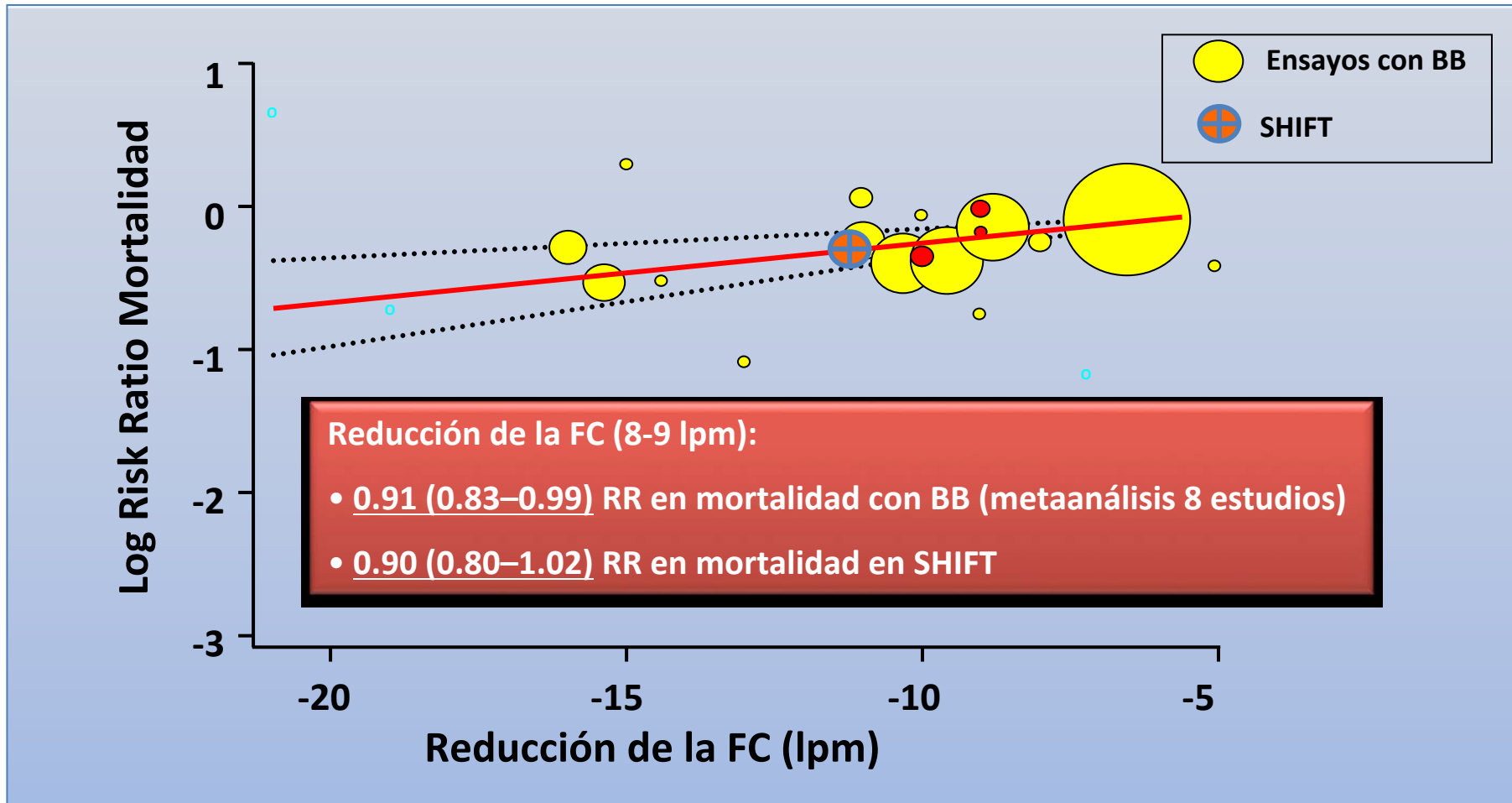




Abandonos del estudio por acontecimientos adversos

	Ivabradina N=3232, % (n)	Placebo N=3260, % (n)	p
Todos los acontec. adversos	14% (467)	13% (416)	0.051
Insuficiencia cardiaca	2% (70)	3% (82)	0.367
Bradicardia sintomática	1% (20)	<1% (5)	0.002
Bradicardia asintomática	1% (28)	<1% (5)	<0.0001
Fibrilación auricular	4% (135)	3% (113)	0.137
Fosfenos	<1% (7)	<1% (3)	0.224
Visión borrosa	<1% (1)	<1% (1)	1.000

SHIFT y estudios de BB





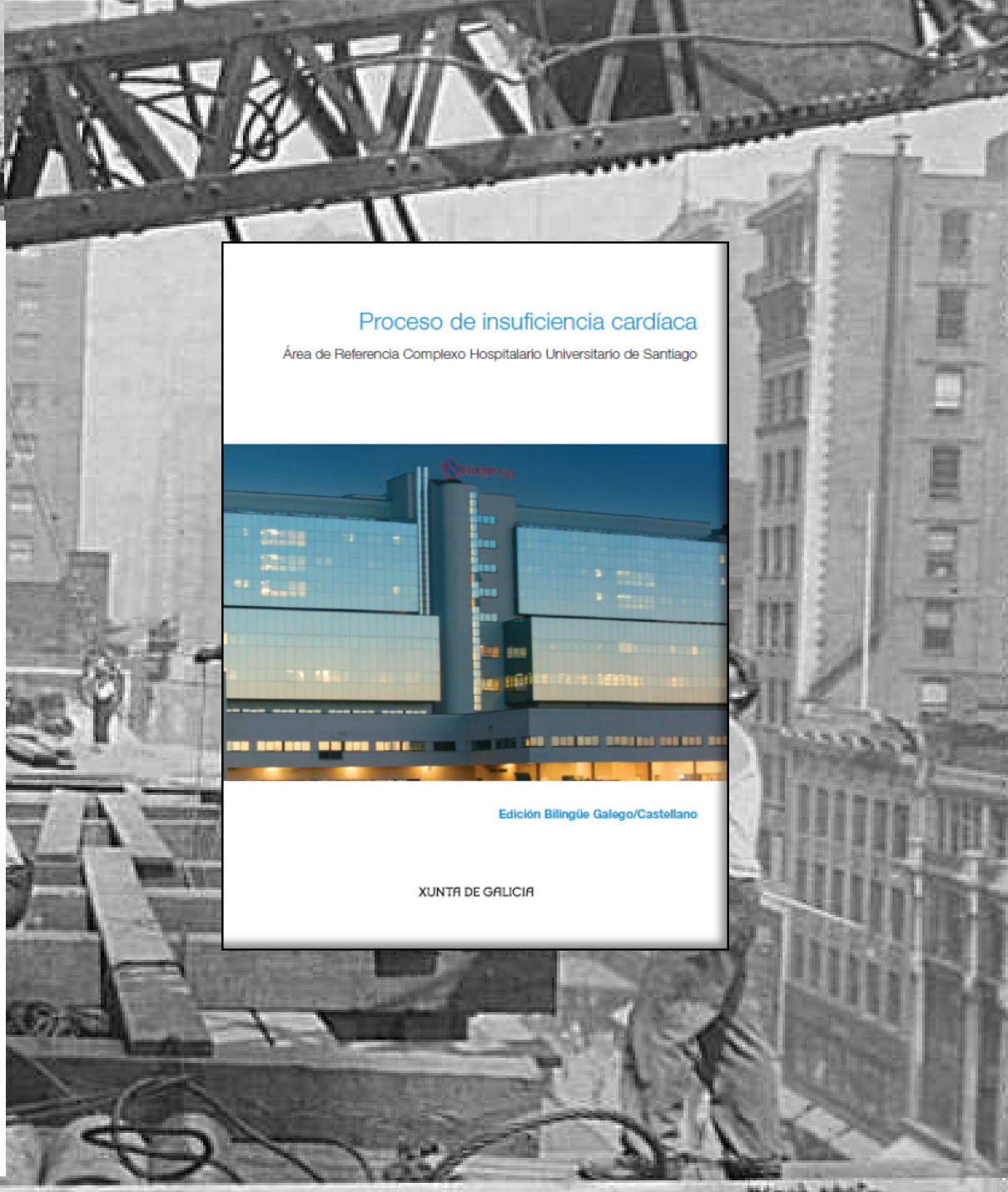
Conclusiones

- **Ivabradina añadido al tratamiento convencional de la IC sistólica reduce el objetivo primario (muerte CV + hospitalización por insuficiencia cardiaca).**
- **Ivabradina es un fármaco con una excelente tolerabilidad en pacientes con IC**
- **Este estudio confirma el importante papel de la frecuencia cardiaca en la fisiopatología de la IC**



Implicaciones clínicas

- En pacientes con IC sistólica, ritmo sinusal, y FC > 70 lpm, recibiendo la terapia recomendada, debería añadirse Ivabradina para mejorar el pronóstico



Equipo de traballo do proceso de insuficiencia cardíaca do CHUS

José Ramón González Juanatey (Cardioloxía CHUS)
Alfonso Varela Román (Cardioloxía CHUS)
Inés Gómez Otero (Cardioloxía CHUS)
Belén Cid Álvarez (Cardioloxía CHUS)
Lilian Grigorian (Cardioloxía CHUS)
M. Carmen Otero Barreiro (Enfermería Cardioloxía CHUS)
Dores Otero (Enfermería Cardioloxía, CHUS)
Jose Luis Iglesias Otero (Enfermería Cardioloxía CHUS)
M^a Jose Muñiz Martínez (Enfermería Cardioloxía CHUS)
María Moure (Enfermería Cardioloxía CHUS)
Ana Seoane (Enfermería Cardioloxía CHUS)

Vicente Lorenzo Zúñiga (Medicina Interna CHUS)
Isidro Rodríguez López (Medicina Interna CHUS)
Francisco Lado Lado (Medicina Interna CHUS)
María Pazo Núñez (Medicina Interna CHUS)
Ramón de la Fuente Cid (Medicina Interna CHUS)
Antonio Pose Reino (Medicina Interna CHUS)
Carmen Martínez (Medicina Interna CHUS)
Aneles Sanchidrián Chapinal (Enfermería MIR CHUS)
Manuel Galego Silva (Enfermería MIR, CHUS)

Carmen Varela Donoso (Urxencias CHUS)
José Luís Fernández Velo (Urxencias CHUS)
Carmen Seijas Rodríguez (Urxencias CHUS)

Paloma Puime Montero (Atención Primaria)
Felipe Marcos Luaña (Atención Primaria)
M.^a del Carmen Riádigos Rodríguez (Atención Primaria)
Manuel Vidal Fernández Fernández (Enfermería Atención Primaria)
Celsa Junquera Vilanova (Enfermería Atención Primaria)

Jorge Aboal Viñas (Admisión CHUS)

Mercedes Carreras Viñas (Subdirección de Calidade, CHUS)
Begoña García Cepeda (Subdirección de Calidade, CHUS)

José Luis Temes (consultora Mestesa)
Susana del Río Urenda (consultora Mestesa)
Javier Terol Fernández (consultor Mestesa)
Francisco Martos Pérez (consultor Mestesa)

Proceso de insuficiencia cardíaca

Área de Referencia Complejo Hospitalario Universitario de Santiago



Edición Bilingüe Galego/Castellano

XUNTA DE GALICIA



muchas gracias