

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO PRECOZ CON BLOQUEADORES BETA MÁS
IVABRADINA FRENTE A SOLO BLOQUEADORES BETA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN
DEPRIMIDA**

**EFFECT OF EARLY THERAPY WITH BETA-BLOCKERS COMBINED WITH
IVABRADINE VERSUS BETA-BLOCKERS ALONE IN PATIENTS HOSPITALISED
WITH HEART FAILURE AND REDUCED EJECTION FRACTION**

Directores:

Manuel P. Anguita Sánchez y Manuel Pan Álvarez-Ossorio

Autor de la tesis:

Francisco José Hidalgo Lesmes

Licenciado en Medicina

TITULO: *EFEECTO DEL TRATAMIENTO PRECOZ CON BLOQUEADORES BETA MÁS IVABRADINA FRENTE A SOLO BLOQUEADORES BETA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEPRIMIDA*

AUTOR: *Francisco José Hidalgo Lesmes*

© Edita: UCOPress. 2018
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es

D. MANUEL PABLO ANGUITA SÁNCHEZ, Facultativo Especialista de Área en Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y D. MANUEL PAN ALVAREZ-OSSORIO, Catedrático de Patología Clínica Médica de la Universidad de Córdoba y Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo titulado "EFECTO DEL TRATAMIENTO PRECOZ CON IVABRADINA MÁS BLOQUEADORES BETA FRENTE A SÓLO BLOQUEADORES BETA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA" ha sido realizado por Francisco José Hidalgo Lesmes bajo nuestra dirección en el Hospital Universitario Reina Sofía. A nuestro juicio, y en base al informe favorable emitido por ambos, el presente trabajo reúne las condiciones suficientes para ser presentada y defendida con objeto de optar al grado de doctor ante el tribunal correspondiente.



D. Manuel Pablo Anguita Sánchez

Córdoba a 10 de Diciembre de 2017



D. Manuel Pan Alvarez-Ossorio

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

Desde nuestro punto de vista el alumno ha realizado un trabajo de investigación más que satisfactorio en nuestra línea de investigación desde noviembre de 2013.

Desde su propuesta al inicio del programa ha mostrado una buena iniciativa, participando activamente y discutiendo conmigo en varias ocasiones la metodología a utilizar para obtener los resultados más satisfactorios.

Ha obtenido en un tiempo satisfactorio los resultados que se derivan de su investigación, lo que le ha permitido realizar la fase de discusión de estos resultados de forma precoz, dando lugar a la aceptación de varias publicaciones en revistas de máximo impacto a nivel científico (dos publicaciones en **International Journal of Cardiology**, revista ubicada en el primer cuartil, así como dos publicaciones en la **Revista Española de Cardiología**, revista ubicada en el segundo cuartil, que resume el resultado de sus investigaciones y su dedicación a dicho proyecto. Además, ha publicado un artículo original en una revista de "Open Access" que supone el cuarto artículo extraído y publicado de este proyecto de investigación; así como la aceptación de varios abstracts en congresos de ámbito regional, nacional e internacional, siendo catalogados dos de estos abstracts como una de las mejores comunicaciones remitidas, concretamente en el Congreso Andaluz de 2015, donde fue elegida entre las diez mejores comunicaciones enviadas, optando a la defensa del Premio Pedrote; y en el Congreso Nacional de Cardiología de 2016, donde fue escogida entre las 50 mejores comunicaciones enviadas, recibiendo como premio la admisión gratuita al congreso. Resaltar al respecto que el artículo aceptado en International Journal of Cardiology ha tenido un gran impacto a nivel de la comunidad científica, siendo citado en los principales congresos tanto mundiales como nacionales de Cardiología (Congreso Europeo de Insuficiencia Cardíaca, Congreso Europeo de Cardiología, Congreso Nacional de Cardiología,...), y contando ya en la actualidad con **14 citaciones** en otros artículos a pesar del escaso tiempo desde su publicación, entre las cuáles se encuentra una **revisión a las guías de insuficiencia cardíaca europeas publicadas en 2016**, que se ha publicado en la Revista

- Efecto del tratamiento precoz con bloqueadores beta más ivabradina frente a solo bloqueadores beta en 5
pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida-

Española de Cardiología, donde aparece referenciado como **artículo con potencialidad de inducción de cambio en el algoritmo terapéutico de la insuficiencia cardiaca publicado en dichas guías.**

Como ya hemos comentado con anterioridad, el alumno ha mostrado un gran interés en participar en diferentes congresos y cursos, fruto de lo cual ha presentado numerosas comunicaciones. Por referenciar los últimos congresos, ha presentado comunicaciones en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología celebrado en Zaragoza en Octubre de 2016 en Bilbao, en el Congreso Europeo de Insuficiencia Cardiaca celebrado en Florencia en Mayo de 2016, así como en el Congreso Europeo "PCR 2017" celebrado en Mayo de 2017 en París y en el Congreso Nacional de Cardiología celebrado recientemente en Madrid, lo que constituye un criterio de calidad a favor de su trabajo de investigación.

A lo largo de este periodo, ha realizado un segundo máster (en adición al máster que ya había realizado previamente que permitió su acceso al plan de Doctorado) por la Universidad Católica San Antonio sobre Diagnóstico por la Imagen en Cardiología avalado por la Sociedad Española de Cardiología, así como tres expertos en fibrilación auricular, prevención cardiovascular y diabetes.

Además, ha publicado como primer autor un artículo original en la Revista Española de Cardiología y ha participado como co-autor en varias publicaciones en revistas de máximo impacto dentro de las líneas de investigación del Servicio, como es la revista JACC Cardiovascular Interventions.

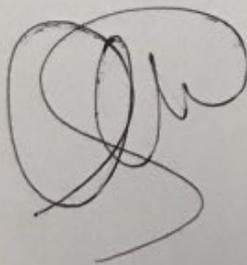
Actualmente se encuentra formando parte como investigador en un estudio randomizado titulado "Ensayo clínico fase III, Unicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado, para valorar la eficacia de la infusión intracoronaria de células mononucleadas de Médula Ósea Autóloga en pacientes con oclusión coronaria crónica y disfunción ventricular previamente revascularizados".

Por todo lo que acabamos de citar con anterioridad, no podemos más que emitir un informe favorable al desarrollo de este Plan de Investigación y Formación y avalar su solicitud de presentación y defensa de Tesis Doctoral, ya que entendemos que cumple con las exigencias y nivel exigido en esta modalidad.

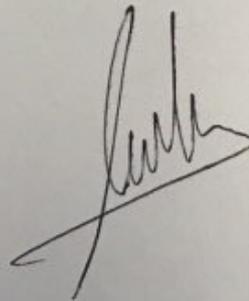
Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, _10_ de ___DICIEMBRE_____ de __2017_____

Firma del/de los director/es



Fdo. MANUEL ANGUIITA SÁNCHEZ
OSSORIO



Fdo.: MANUEL PAN ÁLVAREZ

Contenido

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 15 |
| Insuficiencia Cardiaca. Definición y prevalencia..... | 15 |
| Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección deprimida..... | 16 |
| Exploración física..... | 28 |
| Pruebas complementarias..... | 32 |
| Objetivos del estudio..... | 39 |
| Objetivo primario del estudio..... | 39 |
| Objetivos secundarios del estudio..... | 40 |
| Material y métodos..... | 45 |
| Diseño del estudio..... | 45 |
| Criterios de inclusión y exclusión..... | 47 |
| Inicio del tratamiento, tipos de fármacos utilizables y titulación..... | 49 |
| Seguimiento tras el alta hospitalaria..... | 55 |
| Estudio ecocardiográfico..... | 56 |

| | |
|--|-----|
| Seguimiento a largo plazo..... | 58 |
| Análisis estadístico..... | 58 |
| Resultados..... | 63 |
| Características basales de los pacientes..... | 63 |
| Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria..... | 67 |
| Evolutivo de la fracción de eyección ventricular izquierda, frecuencia cardiaca y péptidos natriuréticos durante la estancia hospitalaria..... | 69 |
| Análisis del objetivo primario del estudio..... | 73 |
| Seguimiento a los 4 meses..... | 77 |
| Seguimiento a los 12 meses..... | 87 |
| Seguimiento a largo plazo..... | 103 |
| Discusión..... | 117 |
| Conclusiones..... | 129 |
| Bibliografía..... | 133 |

Introducción

Insuficiencia Cardíaca. Definición y prevalencia:

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por una serie de síntomas típicos (disnea, edematización de miembros inferiores, fatiga,..) que pueden ir acompañados de signos como elevación de la presión venosa yugular y estertores pulmonares, causada por una anomalía estructural y/o funcional cardíaca, resultante en una reducción del gasto cardíaco y/o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o con el esfuerzo.

Esta patología tiene una enorme relevancia dada su prevalencia en constante crecimiento y su importante morbimortalidad asociada, hasta tal punto de que se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en nuestra sociedad, como así quedó reflejado en el estudio PRICE, coordinado por el Dr. Manuel Anguita Sánchez, donde se realizó un estudio poblacional español en el que participaron 15 centros repartidos por toda la geografía nacional, seleccionando a la población de 45 o más años que eran atendidos en cada área de salud por sus médicos de atención primaria de manera aleatorizada, utilizando los criterios diagnósticos de Framingham, remitiendo a consulta especializada de cardiología aquellos que los cumpliesen para la confirmación diagnóstica apoyada por ecocardiograma. Los autores

reportaron una prevalencia del 7% en pacientes mayores de 45 años, prevalencia que aumentaba con la edad, poniendo de manifiesto la magnitud del problema en nuestro país¹, una vez conocida la enorme morbimortalidad que esta patología conlleva². La justificación a la que se le puede atribuir este aumento en la prevalencia es a los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y a la consecuente reducción de su mortalidad³. Dentro de este grupo, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan cifras deprimidas de fracción de eyección ventricular¹.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida:

En este subgrupo, son numerosos los avances terapéuticos surgidos en las últimas 4 décadas, desde que fuese publicado el estudio CONSENSUS⁴ y posteriormente el estudio SOLVD⁵, ambos en New England Journal of Medicine en el año 1987 y 1991 respectivamente, donde los autores demostraron la mejoría sintomatológica de estos pacientes, pero sobre todo, una mejoría pronóstica en términos de reducción de mortalidad, con cifras en torno al 20%. Este beneficio pronóstico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron posteriormente confirmados por otros ensayos clínicos realizados con otras moléculas dentro de esta familia, así como en un

metanálisis publicado en el año 1995 en The Journal of the American Medical Association (JAMA) en el año 1995 por Garg R, et al⁶.

El principal problema que presentan este grupo de moléculas son sus efectos secundarios, siendo el más frecuente la tos que en múltiples ocasiones obliga a su suspensión, y el más grave el angioedema, que puede poner en riesgo la vida del paciente.

Por ello, se han desarrollado unas moléculas cuyo objetivo era el de bloquear el sistema renina angiotensina pero un escalón más abajo dentro de este eje. Concretamente, se diseñaron para bloquear los receptores tipo I de angiotensina (ARA-II), reduciendo así los efectos secundarios. No obstante, solamente Candesartan y Valsartan han demostrado beneficios claros en este tipo de pacientes, no siendo en ningún caso superiores a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), por lo que su uso queda relegado a pacientes que no toleren estos últimos⁷⁻⁸.

El siguiente avance terapéutico se produjo en el año 1996, con la reducción de mortalidad demostrada por carvedilol, en el estudio publicado por Packer M et al en New England Journal of Medicine⁹; que al igual que en el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, también quedó confirmada posteriormente por otros betabloqueantes, demostrando la eficacia de este grupo farmacológico en esta patología.^{10,11,12}

De manera prácticamente paralela a la revolución de los betabloqueantes, surgió la eficacia del bloqueo de los receptores de aldosterona mediante el uso de espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca severa que continuaban sintomáticos a pesar de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, y en algunos casos digoxina, con reducción de un 30% de la probabilidad de mortalidad¹³. Y al igual que ocurrió en el caso de las dos anteriores familias de fármacos, dicha eficacia fue posteriormente refrendada por eplerenona en el ensayo EMPHASIS-HF, que reclutó a pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica que se encontraban en grado funcional II de la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo¹⁴; así como en el ensayo EPHEBUS, donde previamente demostró su eficacia en pacientes postinfarto agudo de miocardio que cursaban con disfunción ventricular izquierda significativa.¹⁵

El siguiente avance terapéutico aparece a finales de la década de los 90 y principios del siglo XXI, con la aparición de los desfibriladores cardiacos implantables, que demostraron una mejoría en términos de mortalidad en este tipo de pacientes tanto en prevención primaria como en prevención secundaria incluso cuando eran comparados frente a terapia farmacológica con antiarrítmicos.^{16,17,18,19,20,21,22,23}

Y paralelamente a la aparición de los desfibriladores comienzan a aparecer estudios que demuestran que en pacientes con trastornos en la conducción intraventricular, resultaba beneficioso la estimulación biventricular sincrónica, demostrando una mejoría pronóstica en términos de morbimortalidad. Las indicaciones de terapia de resincronización han ido cambiando a lo largo de estos primeros 16 años del siglo XXI en base a los resultados de los diferentes estudios que se han ido publicando, de tal manera que en las últimas guías de práctica clínica que se han publicado en el año 2016, aparece como indicación de clase I y nivel de evidencia A únicamente en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica en ritmo sinusal, con un QRS de duración mayor a 150 mseg y morfología de bloqueo completo de rama izquierda y con una fracción de eyección menor o igual al 35%.^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}

Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados del estudio DANISH, que aleatorizó a pacientes con miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica, disfunción ventricular severa e insuficiencia cardíaca a recibir implante de desfibrilador o no, siendo neutro el objetivo primario que valoraba la mortalidad por cualquier causa a los 8 años de seguimiento, por lo que vuelve a existir actualmente cierta controversia sobre la necesidad y la utilidad

del implante de desfibriladores en pacientes no isquémicos. No obstante, cabe destacar que este estudio presenta una serie de connotaciones y limitaciones.

En primer lugar, al analizar endpoint secundarios se objetiva que el subgrupo de pacientes menores a 68 años sí que se benefician de su implante, con mejoría pronóstica. En segundo lugar, en el 58% de los pacientes de cada grupo se implantó o se asoció, según el grupo, una terapia de resincronización cardiaca; terapia que, como hemos comentado con anterioridad, se asocia per se a una mejoría de la morbimortalidad, por lo que es posible pensar que esta terapia haya podido suponer un factor de confusión en los resultados finales extraídos del estudio.³⁶

No es hasta el año 2010 cuando una nueva terapia farmacológica demuestra beneficio pronóstico en términos de reducción de morbimortalidad. Concretamente nos referimos a la ivabradina, un fármaco bradicardizante puro que inhibe de manera selectiva la corriente If del nodo sinoauricular³⁷, produciendo una reducción de la frecuencia cardiaca en aquellos pacientes que se encuentran en ritmo sinusal, sin mostrar efecto inotrópico alguno.

En su ensayo clínico pivotal, el estudio SHIFT³⁸, demostró que la adición de este fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida que se encontraban estables en domicilio, que ya se encontraban tratados con las terapias que ya han demostrado mejoría

- Efecto del tratamiento precoz con bloqueadores beta más ivabradina frente a solo bloqueadores beta en 18 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida-

pronóstica, las cuales hemos comentado más arriba, que continuaban sintomáticos (grado funcional de la NYHA mayor o igual a II), en ritmo sinusal, y presentaban una frecuencia cardíaca basal mayor a 75 lpm, producía una reducción significativa de la frecuencia cardíaca en comparación a aquellos pacientes aleatorizados a placebo, y que esta reducción de la frecuencia cardíaca conllevaba una mejoría pronóstica en términos de reducción de morbimortalidad.^{38,39,40,41,42}

Es por ello que, desde el año 2012 aparece reflejado en el algoritmo de tratamiento de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre manejo de la Insuficiencia Cardíaca, en las que aparece un objetivo claro de frecuencia cardíaca (menor a 70 latidos por minuto), recomendando la utilización de esta terapia para aquellos pacientes que siguen sintomáticos y no han alcanzado este objetivo a pesar de haber alcanzado la dosis máxima (o la dosis máxima tolerada) de betabloqueantes.^{43,44}

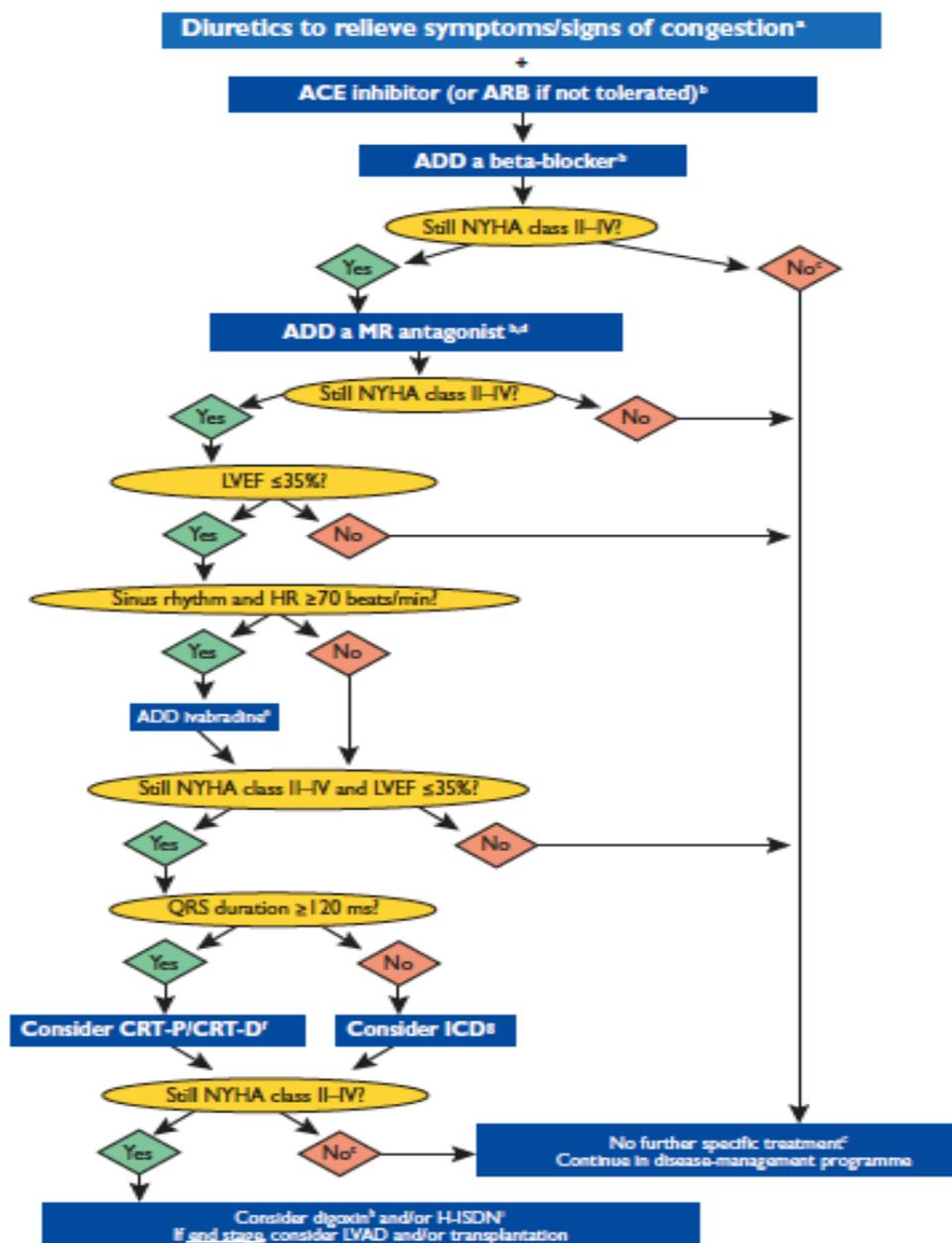


Figura 1: Algoritmo de tratamiento recomendado por las guías europeas de manejo de la insuficiencia cardiaca publicadas en el año 2012.

ACE: Angiotensin Converted Enzyme; **ARB:** Angiotensin Receptor Blocker; **MR:** Mineralocorticoids receptors; **LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction; **HR:** Heart Rate; **CRT-P:** Cardiac Resincronization Therapy plus Pacemaker; **CRT-D:** Cardiac Resincronization Therapy plus Cardiac Defibrillator; **ICD:** Implantable Cardiac Defibrillator; **LVAD:** Left Ventricular Assistance Device; **H-ISDN:** Hydralazine and Isosorbide dinitrate

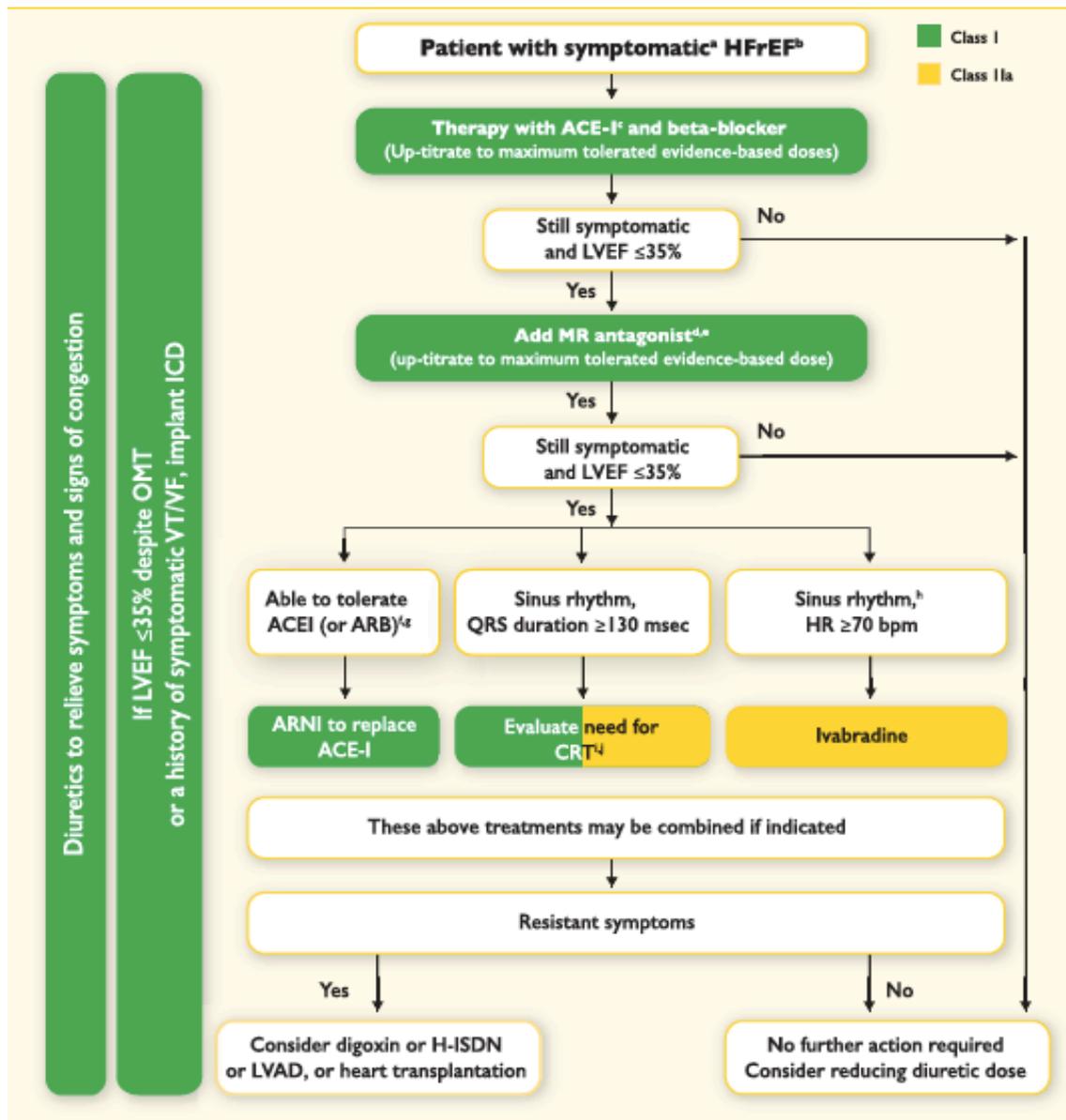


Figura 2: Algoritmo de tratamiento recomendado por las guías europeas de manejo de la insuficiencia cardiaca publicadas en el año 2016.

ACE-I: Angiotensin Converted Enzyme Inhibitors; **ARB:** Angiotensin Receptor Blocker; **MR:** Mineralocorticoids receptors; **LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction; **HR:** Heart Rate; **CRT:** Cardiac Resinchronization Therapy; **ICD:** Implantable Cardiac Defibrillator; **LVAD:** Left Ventricular Assistance Device; **H-ISDN:** Hydralazine and Isosorbide dinitrate; **VT:** Ventricular Tachycardia; **VF:** Ventricular Fibrillation; **HFrEF:** Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **ARNI:** Angiotensin receptor neprilysin inhibitor; **OMT:** Optimal Medical Treatment

Tras la publicación del estudio SHIFT, la comunidad científica empieza a reconocer el papel pronóstico del control de la frecuencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, pensamiento apoyado además por un metanálisis publicado en el año 2009 en la revista *Annals of Internal Medicine* por McAlister FA y colaboradores, prácticamente de forma paralela a la aparición de los resultados del estudio SHIFT, donde los autores analizaron los diferentes estudios publicados hasta la fecha con utilización de betabloqueantes en este tipo de pacientes, entre los cuales estaban incluidos los ensayos clínicos que habían demostrado mejoría pronóstica y que se han comentado más arriba. En total fueron analizados más de 19.000 pacientes; y lo que observaron los autores fue que existía una relación directa entre la frecuencia cardiaca y la reducción de mortalidad pero no así con la dosis de betabloqueantes, lo cual apoyaba y reforzaba aún más si cabe, la idea aportada por el estudio SHIFT del beneficio pronóstico del control exhaustivo de la frecuencia cardiaca⁴⁵.

Además en subestudios posteriores del SHIFT los autores objetivaron que existía una relación lineal y directamente proporcional entre el porcentaje de reducción de la frecuencia cardiaca basal y el porcentaje de reducción de eventos cardiacos mayores al seguimiento; así como una relación con la precocidad en la consecución de los objetivos de frecuencia cardiaca, de tal

manera que a los 28 días del inicio del tratamiento con ivabradina, mientras más baja era la frecuencia cardíaca de los pacientes, menor era el riesgo de presentar eventos en el seguimiento.^{39,40}

Con estos dos hallazgos, no solamente se refuerza aún más la necesidad del control de frecuencia, sino que además se empieza a tener claro que hay que reducir la frecuencia cardíaca basal todo lo que el paciente sea capaz de tolerar, y hay que intentar conseguirlo en la mayor brevedad de tiempo posible, ya que como acabamos de comentar más arriba, la consecución de estos objetivos va a tener un beneficio pronóstico en este tipo de pacientes.

Sin embargo, a pesar de la evidencia científica que acabamos de comentar, las recomendaciones de las guías de insuficiencia cardíaca para la adición de ivabradina en este tipo de pacientes, se limitan fundamentalmente para aquellos pacientes que a pesar de haber llegado a las dosis máximas de betabloqueantes, o a pesar de haber alcanzado la dosis máxima tolerada de éstos, persisten sintomáticos con frecuencias cardíacas basales por encima de 70 lpm.^{43,44}

Pero, revisando el porcentaje de pacientes que consiguen alcanzar dosis óptimas de betabloqueantes, tanto de los principales ensayos clínicos que soportan la evidencia de estos fármacos, como de estudios posteriores de vida

real⁴⁶, sabemos que este porcentaje no es alto y que la titulación en ocasiones es lenta, por lo que cabe la posibilidad de pensar que la obtención del objetivo de frecuencia cardiaca puede en ocasiones resultar difícil y lenta en el tiempo.

Volviendo a las indicaciones actuales del uso de Ivabradina, su uso está limitado a pacientes estables en régimen de terapia ambulatoria, dado que este tipo de pacientes fueron los incluidos en el ensayo SHIFT.

Sin embargo, al hacer una revisión bibliográfica exhaustiva sobre su uso en fase aguda, aparecen algunos trabajos que aportan un posible beneficio al ser utilizada en pacientes con síndrome coronario agudo^{47,48,49,50}, pero hasta donde nosotros conocemos, no existen estudios que hayan analizado su seguridad y su posible eficacia en la fase aguda de la insuficiencia cardiaca.

Finalmente, con respecto a la terapia farmacológica de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida, cabe mencionar una nueva molécula comercializada recientemente, cuyo nombre inicial fue el de LCZ696. Se trata de la combinación del ya conocido Valsartan, fármaco antagonista de los receptores de la angiotensina II que demostró en su momento ser no inferior a IECAs en este escenario clínico, con una molécula llamada Sacubitril cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la acción de la neprilisina impidiendo así la degradación de los péptidos natriuréticos^{51,52,53} para

conseguir que persista en el tiempo la acción beneficiosa de éstos (natriuresis,

diuresis, vasodilatación, acción antiproliferativa, disminución del tono simpático,...).^{54,55}

Esta inhibición dual del sistema renina-angiotensina y de la neprilisina se había testado previamente en estudios de fase III, pero malos resultados debido fundamentalmente a la aparición de angioedema severo, debido fundamentalmente a que la combinación de análogos de neprilisina con IECAs producía un aumento muy significativo de los niveles sanguíneos de Bradiquinina.^{56,57} Por esta razón, el LCZ696 realizaba la inhibición del sistema renina-angiotensina con ARAlI, que no presentan este problema.

Esta nueva molécula fue comparada en el estudio PARADIGM-HF⁵⁸ frente a enalapril, fármaco que como ya hemos comentado, fue uno de los primeros IECAs que demostró una mejoría pronóstica en términos de morbimortalidad en este tipo de pacientes. Los resultados que arrojó este estudio sorprendieron a la comunidad científica ya que por primera vez después de muchos años, volvíamos a tener un fármaco con mejoría pronóstica y ya no comparado con placebo, sino comparado con un fármaco que había demostrado un 20% de reducción de eventos duros. Concretamente, cuando se analizó el objetivo primario que era un compuesto de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes estables ambulatorios, esta nueva terapia demostró una reducción del riesgo

relativo del 20% en comparación a enalapril. Como efecto secundario destacable decir que el porcentaje de pacientes con episodios de hipotensión fue mayor en el grupo aleatorizado a Sacubitril/Valsartan, por lo que se recomienda ser cauto a la hora tanto de la introducción como de la titulación, vigilando además de manera precoz y minuciosa, la función renal y los niveles de potasio durante tal titulación.

Como comentamos al inicio de la introducción, esta patología suele tener una serie de signos característicos y anomalías en las pruebas complementarias que pasamos a resumir a continuación:

Exploración física:

Es fundamental para establecer o descartar la sospecha de insuficiencia cardiaca. Existen una serie de hallazgos típicos de este tipo de síndrome:

Inspección:

Los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen cursar característicamente con presiones venosas elevadas, sobre todo si el desencadenante no es un factor agudo. Esto se suele traducir en la presencia de ingurgitación yugular (Figura 3) y de edematización fundamentalmente de

miembros inferiores (Figura 4), y en ocasiones también de abdomen. En estadios muy avanzados, con hipertensiones pulmonares muy severas, o en fallos derechos por hipertensión pulmonar no secundarias a patología izquierda, podemos encontrarnos a pacientes con cierto grado de cianosis mucosa debido a la hipoxemia y a la poliglobulia.



Figura 3: Paciente con ingurgitación yugular clara (flecha) secundaria a insuficiencia cardiaca.

Auscultación:

La auscultación cardiopulmonar de los pacientes con insuficiencia cardiaca suele poner de manifiesto anomalías auscultatorias características. A

nivel cardiaco, es muy frecuente la auscultación de soplos cardiacos sistólicos y/o diastólicos, presencia de extratonos (tercer y cuarto ruido), presencia de arritmias cardiacas que ponen de manifiesto la auscultación de un ritmo irregular,....Con respecto a la auscultación pulmonar, lo más típico es la auscultación de crepitantes pulmonares húmedos que sugieren la presencia de líquido alveolar. Aunque también es frecuente encontrar silencio auscultatorio generalmente en bases secundario a derrame pleural, sibilantes secundarios al asma cardial,....

Palpación:

La palpación es fundamental ante sospecha de este síndrome por varios motivos. Nos permite sospechar la presencia de cardiomegalia a expensas de crecimiento ventricular derecho o izquierdo mediante la auscultación del latido cardiaco y del desplazamiento de la punta respectivamente. Además nos permite valorar el grado de hepatomegalia congestiva así como el grado de edematización a nivel de miembros inferiores y abdomen (Figura 4).



Figura 4: Imagen característica de un paciente con edematización severa de miembros inferiores, así como la muestra de la fóvea que queda tras la compresión con los dedos de este territorio.

Pruebas complementarias:

Radiografía de tórax:

Los hallazgos más característicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca son el aumento del índice cardior torácico por encima del 50% del diámetro torácico (Figura 3, flechas rojas) así como la presencia de infiltrado alveolointerstitial secundario al aumento de las presiones capilares pulmonares.

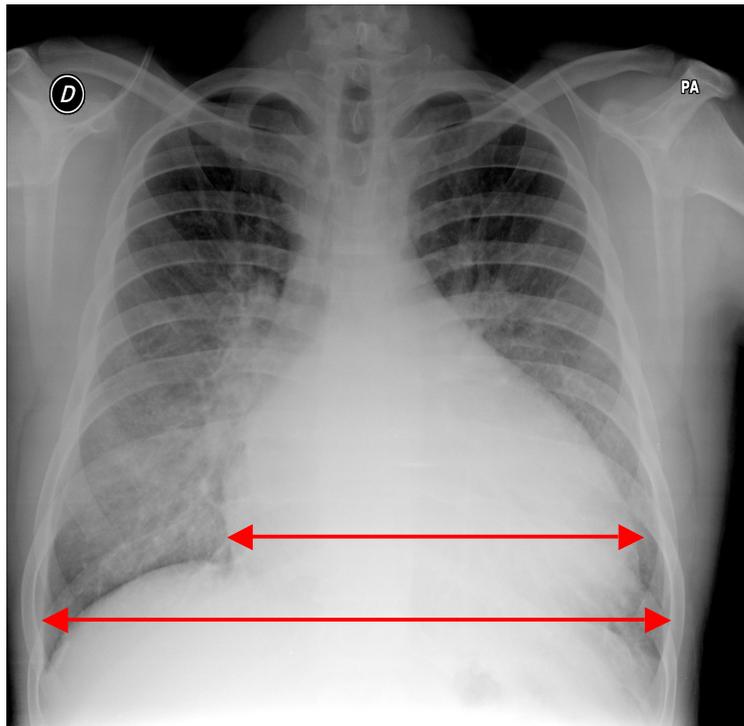


Figura 5: Radiografía de tórax de un paciente con insuficiencia cardiaca aguda.

Electrocardiograma:



Figura 6: Los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen presentar algún tipo de alteración electrocardiográfica, presentando este dato un valor predictivo negativo muy alto por lo que es una de las primeras pruebas a realizar ante sospecha clínica de insuficiencia cardiaca.

Este caso es un ejemplo claro. Se trata del electrocardiograma de un paciente con insuficiencia cardiaca aguda que muestra dos datos que aparecen con frecuencia en este tipo de pacientes, la taquicardia sinusal en respuesta a la incapacidad de satisfacer las demandas por parte del corazón; y la presencia de bloqueo completo de rama izquierda, que suele aparecer generalmente como consecuencia del crecimiento ventricular.

Ecocardiograma: Es la prueba de referencia para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Hasta tal punto de que es obligatorio que los síntomas sugestivos de este síndrome vayan asociados a algún tipo de anomalía estructural cardiaca o a datos indirectos de aumento de presiones intracavitarias. En caso contrario, no es posible establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

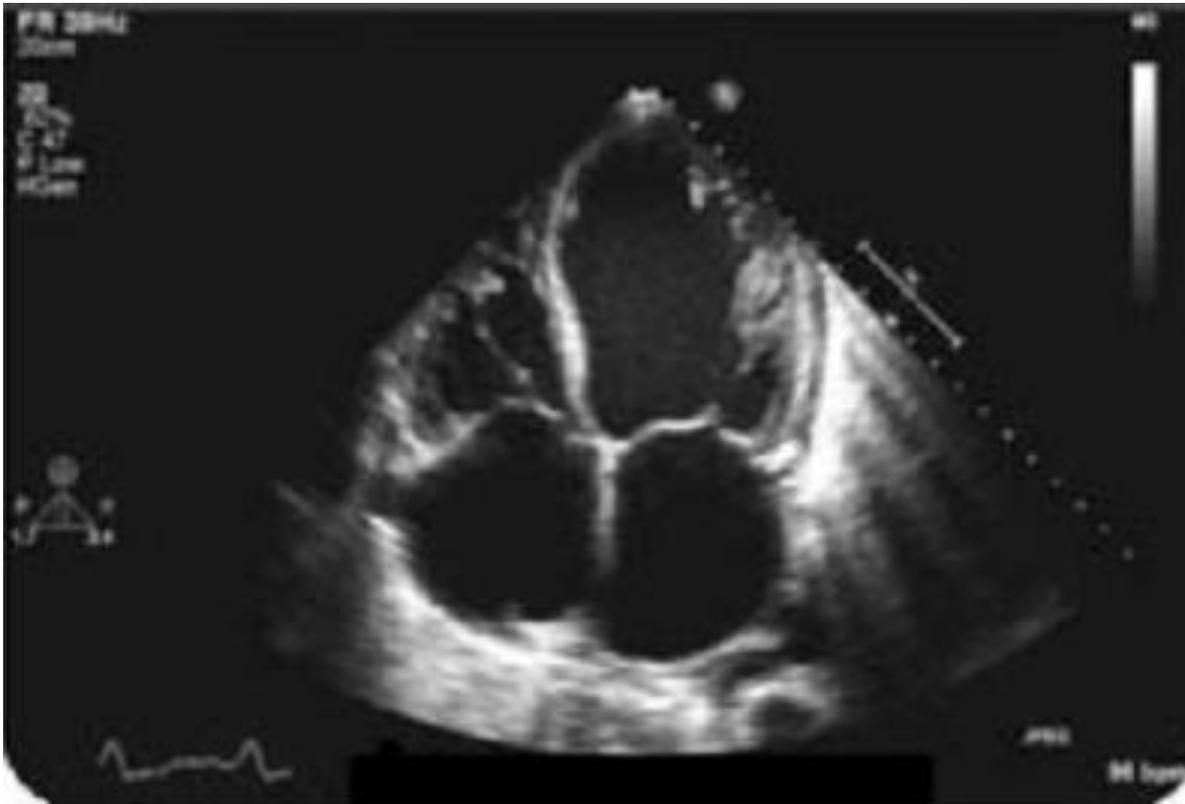


Figura 7: Imagen parada de ecocardiografía en dos dimensiones en la ventana apical 4 cámaras. Muestra la presencia de un ventrículo izquierdo dilatado así como una dilatación de ambas aurículas como consecuencia del aumento de presiones que la disfunción de ventrículo izquierdo conlleva.

Alteraciones analíticas:

Los pacientes con insuficiencia cardiaca suelen presentar alteraciones analíticas con mayor frecuencia que los pacientes sin patología cardiaca. Entre estas alteraciones cabe destacar el aumento de los péptidos natriuréticos, cuya determinación tiene una alta especificidad para el despistaje de insuficiencia cardiaca. Por ello, ha sido incluido en el algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en las últimas guías europeas⁴⁴ con un punto de corte de 35 pg/ml para el BNP, y de 125 pg/ml para el NT-proBNP. De tal manera que, aquellos pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca a los que se les realice una determinación de péptidos natriuréticos y ésta esté por debajo de las cifras que acabamos de referir, podemos descartar tal diagnóstico sin necesidad de realización de nuevas pruebas complementarias, con una especificidad mayor al 94 %.

Otras pruebas:

Existen múltiples pruebas complementarias más para ayudar en el diagnóstico de aquellos casos en los que no se haya conseguido establecer de manera clara la etiología de la insuficiencia cardiaca.

Entre ellas, merece la pena destacar al ecocardiograma transesofágico, prueba no rutinaria que permite mejorar el diagnóstico fundamentalmente de las valvulopatías y de los defectos intracardiacos; la resonancia magnética, prueba de enorme crecimiento en los últimos tiempos, que amplía la capacidad diagnóstica de la ecografía, y que se ha convertido en el “gold-estándar” para la valoración de la función ventricular sistólica; la tomografía computerizada, de enorme ayuda en la visualización de defectos cardiacos o de grandes vasos así como en la valoración no invasiva de lesiones coronarias; el cateterismo cardiaco, prueba invasiva, no realizada de rutina, pero que nos permite la medición exacta y en tiempo real de las presiones en las diferentes cámaras cardiacas, valoración del gasto cardiaco, visualización de las arterias coronarias, además de la posibilidad de intervencionismo percutáneo para el tratamiento de ciertas patologías; y por último mencionar a la tomografía por emisión de positrones, de enorme utilidad en la valoración de la función ventricular tanto en reposo como tras someter el corazón a un esfuerzo, ya sea mediante ejercicio o mediante fármacos inotrópicos, así como la valoración de zonas de necrosis o de isquemia miocárdica.

Objetivos del estudio

Dadas la falta de evidencia científica sobre el uso de ivabradina en la fase aguda de la insuficiencia cardiaca y la importancia cada vez más clara que tiene la consecución de los objetivos de frecuencia cardiaca de una manera precoz y mantenida en el tiempo, surgió la hipótesis de trabajo, donde nos planteamos como objetivo analizar el efecto de la coadministración conjunta y precoz de betabloqueantes más ivabradina frente a sólo betabloqueantes en pacientes que presentaran un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda, tuviesen disfunción ventricular sistólica y se encontrasen en ritmo sinusal.

Objetivo primario del estudio

Como objetivo primario del estudio se fijó el análisis de la frecuencia cardiaca en ambos grupos a los 28 días del alta hospitalaria.

Objetivos secundarios del estudio

Como objetivos secundarios nos planteamos los siguientes:

- Análisis de la frecuencia cardíaca media en ambos grupos a los 4 meses y al año del alta hospitalaria.
- Análisis del porcentaje de pacientes que se encontraban dentro de los objetivos de frecuencia cardíaca recomendados por las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología a los 4 meses y al año del alta hospitalaria.
- Análisis de la mortalidad cardiovascular y las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a los 4 meses y al año de seguimiento.
- Análisis de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo a los 4 meses y al año del alta hospitalaria.
- Análisis de los niveles de Péptido Natriurético Cerebral (BNP) a los 4 meses y al año de seguimiento.
- Análisis de la capacidad funcional evaluada según la escala de la NYHA.
- Análisis de seguridad farmacológica: eventos adversos y/o retirada de medicación secundaria a eventos farmacológicos.
- Finalmente, nos hemos planteado analizar de manera retrospectiva una serie de parámetros de los pacientes que se incluyeran en el estudio, una vez éstos habían finalizado el seguimiento dentro del estudio para

comprobar la evolución clínica a largo plazo de estos pacientes. Los endpoints que se pretendía analizar fueron: frecuencia cardiaca, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, y un combinado de mortalidad cardiovascular o reingresos por insuficiencia cardiaca.

Material y métodos

Diseño del estudio

Para el desarrollo y análisis de esta hipótesis, se diseñó un estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado y abierto. Para la aleatorización de los pacientes se optó por la técnica de aleatorización simple.

A los pacientes incluidos en el grupo control, fueron aleatorizados a recibir la estrategia de tratamiento recomendada por las guías europeas de insuficiencia cardiaca que estaban vigentes cuando fue diseñado el estudio⁴³, estrategia de tratamiento que no se ha visto modificada en el algoritmo terapéutico de las vigentes guías europeas de insuficiencia cardiaca publicadas en el año 2016⁴⁴. Esta estrategia de tratamiento consiste en la introducción (en pacientes que se encuentran en ritmo sinusal) de betabloqueantes una vez conseguida la estabilización tras el ingreso por insuficiencia cardiaca aguda, ya sea de novo o crónica descompensada, inicialmente a dosis bajas, continuando posteriormente con la titulación de dosis de éstos hasta alcanzar la dosis óptima (dosis máxima de betabloqueantes que en los diferentes ensayos clínicos han demostrado mejoría pronóstica en términos de mortalidad), o la dosis máxima tolerada por el paciente, añadiendo al tratamiento ivabradina en aquellos pacientes que tras

cumplir alguno de los dos criterios descritos más arriba, persistían con cifras de frecuencia cardíaca en reposo por encima de 70 latidos por minuto.

Mientras que en la cohorte de pacientes aleatorizados al grupo de intervención, se optó por el inicio de la terapia combinada de betabloqueantes junto a ivabradina, iniciando dicho tratamiento, al igual que en el grupo control, con betabloqueantes a dosis bajas con posterior titulación de éstos, y con ivabradina a dosis de 5 mg cada 12 horas, intentando la titulación también de este fármaco a la dosis máxima de 7,5 mg cada 12 horas, que en el estudio SHIFT demostró mejoría pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica aunque en situación estable. En este grupo de intervención, se le debía de dar siempre preferencia a la titulación de betabloqueantes en caso de que no se pudiesen titular ambos fármacos de manera simultánea.

Para llevar a cabo este estudio, aquellos pacientes que acudían al hospital (a través de cualquiera de sus vías de acceso) en situación de insuficiencia cardíaca aguda (de novo o crónica descompensada) que requería ingreso hospitalario, y que cumplían los criterios de inclusión que detallaremos a continuación, se les procedía a explicar de manera detallada la metodología del estudio así como los potenciales riesgos y potenciales beneficios esperados de su participación.

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda se realizó acorde a los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología, donde se recogen los síntomas y signos específicos, así como la presencia de una fracción de eyección valorada por ecocardiografía menor al 40%.⁴⁴

En el caso de que el paciente aceptase su participación, se procedía a la entrega del consentimiento informado específico para su firma, y se realizaba la aleatorización según un modelo de aleatorización simple, iniciando la terapia con los fármacos objeto de estudio a las 24-48 horas tras el ingreso, una vez conseguida la estabilización del cuadro clínico.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca aguda, ya sea de novo o crónica descompensada.
- Fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40% de etiología presumiblemente irreversible, cuantificada por ecocardiografía según la técnica del Simpson biplanar, utilizando en los casos de ventanas acústicas subóptimas ecopotenciadores para la adecuada definición del endocardio cardiaco.

- Edad mayor a 18 años.
- Consecución de la estabilización clínica a las 24-48 horas del ingreso hospitalario.
- Encontrarse el paciente en ritmo sinusal, y presentando al ingreso una frecuencia cardiaca mayor a 70 latidos por minuto.
- No haber recibido previamente tratamiento con Ivabradina.
- Ausencia de patologías concomitantes severas, que supongan una expectativa de vida menor a 6 meses.
- No ser candidato a tratamiento con Terapia de Resincronización Cardíaca al ingreso.
- No ser candidato a trasplante cardíaco, cualquier tipo de cirugía cardíaca o a cualquier procedimiento cardiovascular invasivo al ingreso.
- Presentar una posibilidad de seguimiento clínico, analítico y ecocardiográfico durante al menos un año.
- Aceptación de la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado previa explicación detallada por parte de los investigadores.

Como criterios de exclusión se incluyeron:

- Historia personal de fibrilación auricular en cualquiera de sus presentaciones clínicas según la clasificación actual de las guías europeas actuales de fibrilación auricular publicadas en 2016 (primer episodio, paroxística, persistente o permanente) en el año previo.
- Encontrarse bajo tratamiento antiarrítmico para prevenir episodios de fibrilación auricular, aun no habiendo presentado crisis en el último año.
- Presencia de disfunción ventricular secundaria a un evento agudo, la cual pueda ser potencialmente recuperable (infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda, síndrome de Tako-Tsubo,....).

Inicio del tratamiento, tipos de fármacos utilizables y titulación

Una vez los pacientes eran aleatorizados, y se conseguía la estabilización clínica, ambos grupos comenzaban tratamiento con dosis bajas de betabloqueantes. Además, en aquellos pacientes de la cohorte del grupo intervención, se iniciaba paralelamente tratamiento con ivabradina a dosis de 5 mg cada 12 horas. Durante el ingreso, se procedía a la toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca cada 8 horas, y se intentaba si era posible, iniciar la titulación tanto de betabloqueantes como de ivabradina.

Los betabloqueantes que se aceptaron para su uso en el estudio fueron Carvedilol, Bisoprolol y Nebivolol, fármacos que presentan evidencia científica suficiente con beneficio pronóstico en este tipo de pacientes.

Los principales ensayos clínicos que apoyan su uso son:

- **Carvedilol:** Ensayo publicado en el año 2002 en Circulation, denominado “Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study”, realizado por los autores Packer M et al, en el cual se aleatorizaron 2289 pacientes a recibir carvedilol con una dosis de inicio de 3,125 mg cada 12 horas y una titulación hasta intentar alcanzar una dosis máxima de 25 mg cada 12 horas frente a placebo, y que demostró una reducción del 27% del combinado de muerte u hospitalización por causa cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida.⁹
- **Bisoprolol:** Ensayo publicado en 1999 en Lancet titulado “The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial”, llevado a cabo por CIBIS-II Investigadores, donde se aleatorizaron 2647 pacientes a recibir tratamiento con bisoprolol con una dosis de inicio de

1,25 mg al día intentando titular la dosis de éste hasta una dosis máxima de 10 mg al día frente a placebo, y donde el uso de bisoprolol demostró reducir en un 44% la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida.¹⁰

- **Nebivolol:** Ensayo publicado en 2005 en European Heart Journal titulado “Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)”, llevado a cabo por los investigadores Flather MD et al, en el cual se aleatorizaron un total de 2128 pacientes a recibir tratamiento con Nebivolol con una dosis de inicio de 1,25 mg al día y una dosis máxima objetivo de 10 mg al día, frente a placebo, objetivándose una reducción del 14% del endpoint primario (mortalidad por cualquier causa u hospitalización por causa cardiovascular) en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y una edad superior a los 70 años.¹²

La decisión sobre qué betabloqueante de los tres utilizar en cada paciente quedaba a criterio del cardiólogo responsable de cada paciente, aunque ningún paciente recibió tratamiento con Nebivolol.

El esquema de titulación de estos fármacos se fijó de la siguiente manera:

- Aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento con betabloqueantes previamente al ingreso, se intentaba no suspender dicho tratamiento, reduciendo la dosis que recibían si era necesario, aunque basado en las condiciones hemodinámicas al ingreso.
- Aquellos pacientes que no estaban bajo tratamiento con betabloqueantes se comenzaba en ambos grupos con dosis bajas de éstos (entre 3,125 y 6,25 mg cada 12 horas de Carvedilol; o entre 1,25 y 2,5 mg al día de Bisoprolol) una vez los pacientes se encontraban estabilizados, generalmente a las 24-48 horas del ingreso hospitalario.

Durante el tiempo de hospitalización, se intentaba la titulación en ambos grupos de estos fármacos cada 48 horas, con incrementos de dosis si eran tolerados, de 3,125 mg al día de Carvedilol y de 1,25 mg al día de Bisoprolol.

En el grupo de intervención se asociaba ivabradina al inicio de terapia con betabloqueantes, con una dosis inicial de 5 mg cada 12 horas comenzando generalmente a las 24-48 horas del ingreso, como ya hemos comentado más arriba, e intentando incrementar la dosis cada 48 horas en 2,5 mg hasta

conseguir la dosis objetivo de 7,5 mg cada 12 horas, aunque dando siempre prioridad a la titulación de betabloqueantes.

La frecuencia cardiaca fijada como objetivo a conseguir en estos pacientes, era una frecuencia cardiaca inferior a 70 lpm, intentando que no fuese inferior a los 60 lpm.

Si esto ocurría, es decir, si la frecuencia cardiaca se reducía por debajo de los 60 lpm, la dosis de Ivabradina o de betabloqueantes podía ser reducida a la dosis previa.

Con respecto al resto de farmacoterapia que podía ser usada en los pacientes incluidos en el estudio se encontraban:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs):**
 - Ramipril.
 - Enalapril
- **Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII):**
 - Losartán.
 - Candesartán.
 - Valsartán.
- **Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM):**
 - Espironolactona.

- Eplerenona.
- **Diuréticos:** Sin restricciones.
- **Digoxina.**
- **Antiagregantes y anticoagulantes:** Sin restricciones.

Las dosis de cada uno de los IECAs, ARaII y ARM que finalmente fueron utilizados consideradas como baja, media y alta vienen recogidas en la siguiente tabla:

| | Baja | Media | Alta |
|-------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Ramipril (mg) | 1.25–2.5 | 5 | 7.5–10 |
| Enalapril (mg) | 2.5–7.5 | 10–15 | 20–40 |
| Candesartan (mg) | 4–8 | 16 | 32 |
| Losartan (mg) | 12.5–25 | 50–75 | 100–150 |
| Carvedilol (mg) | 3.125–6.25 | 12.5 | 25–50 |
| Bisoprolol (mg) | 1.25–2.5 | 3.75–5 | 7.5–10 |

Tabla 1: Intervalos de dosis de los fármacos utilizados en el estudio consideradas respectivamente como dosis baja, dosis media y dosis alta. mg: miligramos

Seguimiento tras el alta hospitalaria

Una vez los pacientes recibían el alta hospitalaria, se programaba una visita de seguimiento a los 14 y a los 28 días del alta en ambos grupos, así como a los 4 meses, 8 meses y 12 meses del alta hospitalaria, donde se intentaba seguir titulando la dosis de ambos fármacos. Finalmente, se fijó dentro del estudio realizar un análisis en torno a los 30 meses de seguimiento para comprobar que ocurría con estos pacientes una vez volvían a la rutina de revisiones estándar dentro de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca de nuestro centro.

En los pacientes aleatorizados al grupo control, la adición de Ivabradina al tratamiento se podía realizar a partir de la visita del día 28, es decir, a partir de las 4 semanas del alta hospitalaria, según las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica basadas como ya hemos dicho, en los criterios de inclusión del estudio SHIFT, si la frecuencia cardíaca se encontraba por encima de 60 lpm y el paciente se encontraba recibiendo dosis máximas de betabloqueantes (10 mg al día de Bisoprolol o 25 mg cada 12 horas de Carvedilol) o el cardiólogo responsable del paciente consideraba que había alcanzado la dosis máxima tolerada de éstos.

En aquellos pacientes en los que se objetivasen cifras de frecuencia por debajo de 60 lpm o síntomas debido a bradicardia, en los que fuese necesario

reducir la dosis de fármacos cronotroponegativos, el primer fármaco a reducir sería la Ivabradina.

Se estableció un periodo de seguimiento de los pacientes de 12 meses dentro del protocolo del ensayo.

Para el seguimiento de los pacientes, y para continuar la titulación de fármacos descrita con anterioridad, se fijaron visitas de seguimiento a los 15 días, a los 28 días, a los 4 meses, a los 8 meses y a los 12 meses del alta hospitalaria.

Estudio ecocardiográfico

Previo a la visita de los 4 meses y de los 12 meses, los pacientes eran citados en el laboratorio de ecocardiografía para realización de estudio transtorácico. Dicho estudio fue realizado por dos ecocardiografistas experimentados de nuestro centro, los cuáles desconocían el grupo de aleatorización de los pacientes.

El método elegido para el análisis de la fracción de eyección ventricular izquierda fue el método de Simpsons biplanar. En caso de mala visualización del endocardio ventricular se usó ecocontraste para la obtención de medidas fiables.

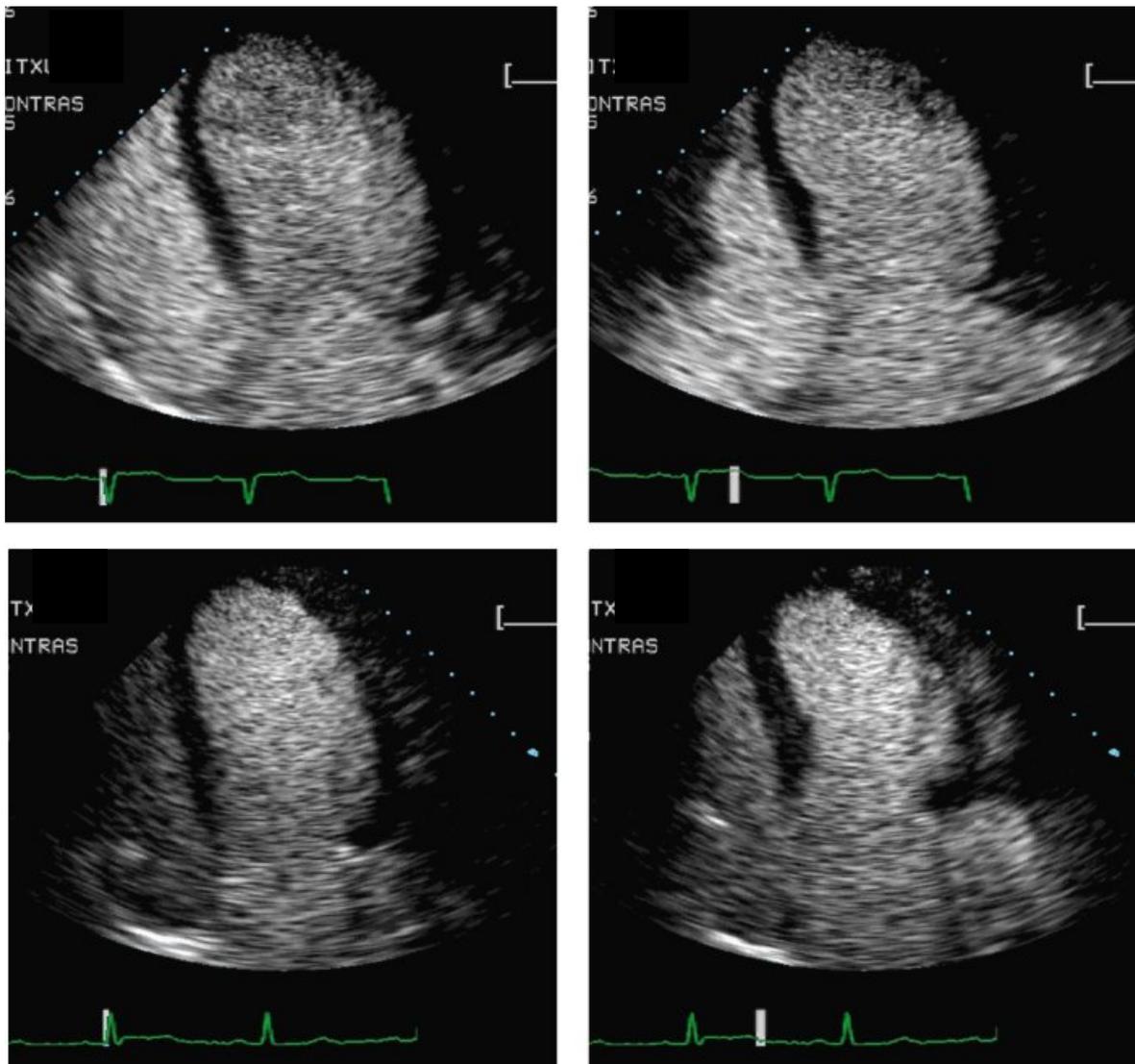


Figura 8: Imagen de ecocardiografía en dos dimensiones tras la administración de ecocontraste que permite la perfecta delimitación del endocardio ventricular izquierdo en pacientes con regular ventana acústica para su delimitación basal.

En caso de que esta acción fuese necesaria en el primer estudio realizado durante la fase de hospitalización inicial, se fijó como obligatoriedad su uso en la ecografía realizada en la visita de los 4 meses y del año de seguimiento.

Seguimiento a largo plazo

La obtención de los datos analizados de forma retrospectiva en el seguimiento a largo plazo se realizó a través de la historia clínica recogida en el programa específico del Hospital (DIRAYA). Asimismo, se realizó llamada telefónica a cada uno de los pacientes para confirmar la persistencia del último estado clínico registrado en dichos datos médicos.

Este estudio se ha llevado a cabo respetando los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos que han participado en él han otorgado su consentimiento mediante la firma del correspondiente documento escrito.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas incluidas y analizadas en el estudio fueron expresadas como número absoluto y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media \pm desviación estándar. Para determinar la relación entre variables cuantitativas hemos utilizado la prueba t de Student para datos independientes y el análisis de la varianza (ANOVA) para datos pareados. Para determinar la relación entre variables cualitativas hemos utilizado el test de Chi cuadrado.

Los eventos durante el seguimiento se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier y se compararon mediante el test logrank de Mantel. En todos los casos, se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el programa IBM-SPSS (versión 21.0 for Macintosh, SPSS Corp., New York, Armonk). Para el cálculo del tamaño muestral, fijado para el objetivo primario de la frecuencia cardiaca a los 28 días tras el alta, usamos el programa Epidat 3.1, con nivel de confianza al 80%, un porcentaje de error del 5%, y un objetivo de reducción de la frecuencia cardiaca en el grupo control del 15%. Se obtuvo un tamaño muestral de 72 pacientes.

Resultados

Características basales de los pacientes

Entre noviembre de 2013, fecha del inicio de inclusión de pacientes en el estudio, y abril de 2015, fecha de finalización del periodo de inclusión, ingresaron en nuestro centro un total de 156 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda de los que 72 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

Con respecto a los pacientes no incluidos en el estudio, 35 fueron excluidos por tener antecedentes personales de fibrilación auricular, ya fuese en situación de fibrilación auricular permanente (28 pacientes) o por haber presentado paroxismos de fibrilación auricular en el último año (7 pacientes); un paciente fue excluido por presentar al ingreso una frecuencia cardiaca inferior a 70 latidos por minuto; 29 pacientes fueron excluidos por presentar el episodio de insuficiencia cardiaca en el contexto de una situación potencialmente reversible, 2 pacientes por miocarditis, y 27 pacientes por síndrome coronario agudo; 9 pacientes no fueron incluidos por no conseguir la estabilización clínica; y 10 pacientes tampoco fueron incluidos al presentar una expectativa de vida inferior a los 6 meses.

De los 72 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que aceptaron participar en el estudio, uno de ellos fue finalmente excluido al retirar

voluntariamente el consentimiento informado al tercer día de ingreso hospitalario, por lo que finalmente se incluyeron un total de 71 pacientes en el estudio. El “flowchart” del estudio viene recogido en la figura 9.

De estos 71 pacientes, 38 fueron aleatorizados al grupo control y 33 fueron aleatorizados al grupo de intervención.

En todos los pacientes se ha podido realizar el seguimiento previsto de 12 meses con las revisiones detalladas con anterioridad en los intervalos de tiempo previstos.

Ambos grupos fueron homogéneos con respecto a sus características basales, con la excepción de las cifras de creatinina sérica, que mostraron unos valores ligeramente más elevados en el grupo de intervención. Las características basales de los pacientes de ambos grupos vienen recogidas en la tabla 2.

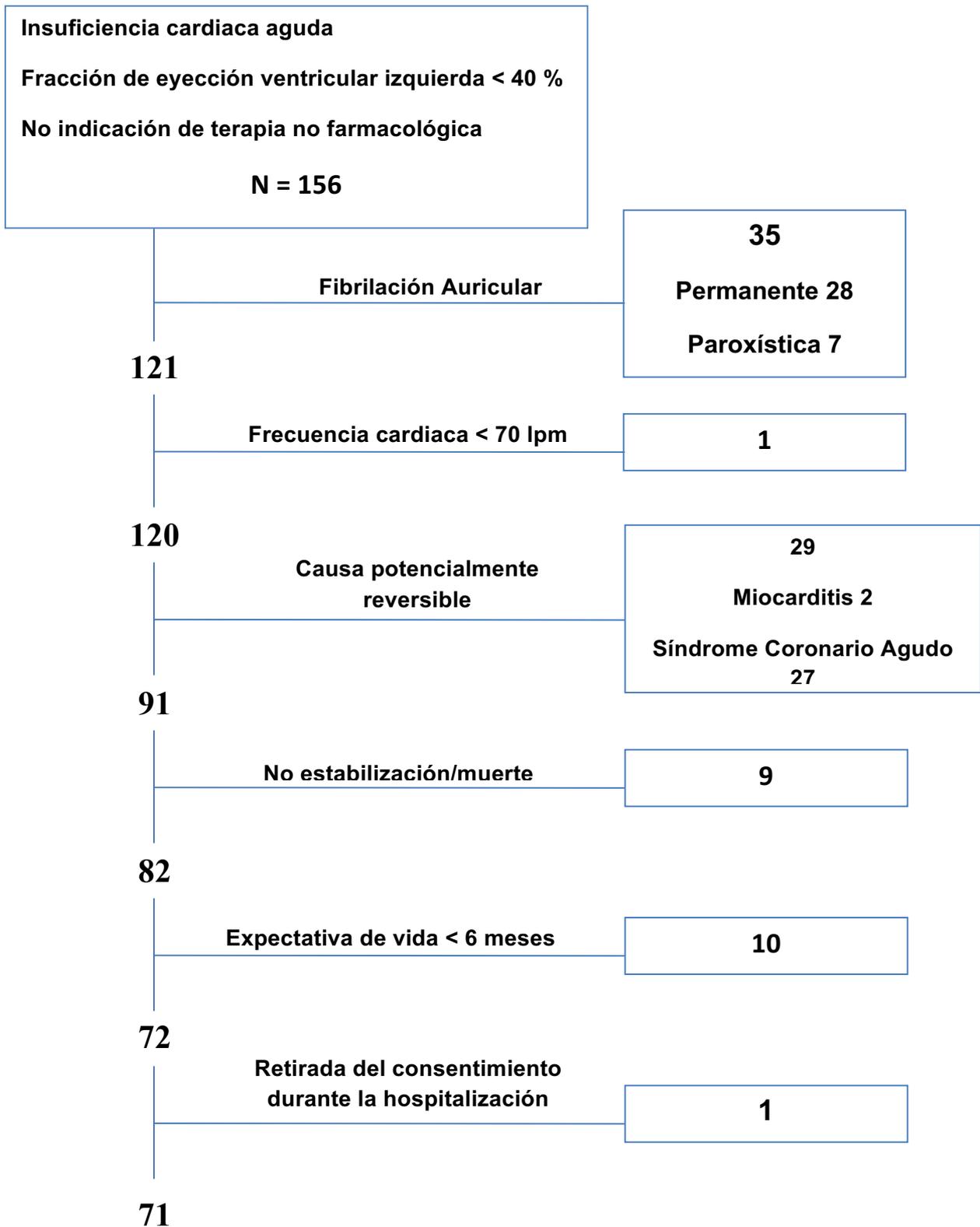


Figura 9: Diagrama de flujo de los pacientes que ingresaron en nuestro centro durante el periodo de reclutamiento y cumplían con las características basales.

| | Intervención | Control | Valor p |
|--|---|--|----------------|
| Edad (años) | 66,2±15,4 | 67,7±12,3 | NS |
| Mujer (%) | 28,1 | 31,4 | NS |
| HTA (%) | 75 | 71,4 | NS |
| Diabetes (%) | 56,3 | 62,1 | NS |
| Dislipidemia (%) | 43,8 | 40 | NS |
| Fumadores (%) | 43,3 | 54,2 | NS |
| Antecedentes IAM (%) | 34,4 | 37,1 | NS |
| EPOC (%) | 12,5 | 25,7 | NS |
| Anemia (%) | 43,8 | 45,2 | NS |
| Antecedentes ACVA (%) | 16,1 | 5,7 | NS |
| TFG (ml/min) | 67,9±26,8 | 61,3±26,6 | NS |
| PAS (mmHg) | 135,5±31,9 | 137,3±22 | NS |
| Creatinina (mg/dl) | 1,17±0,41 | 1,36±0,72 | 0,04 |
| Tipo of IC (%) | Novo: 56,3 Exacerbación: 43,7 | Novo: 68,6 Exacerbación: 31,4 | NS |
| Etiología (%) | Isquémica: 37,5 Hipertensiva: 9,4 Idiopática: 28,1 Otras: 25 | Isquémica: 45,7 Hipertensiva: 5,7 Idiopática: 25,7 Otras 22,9 | NS |
| GF III/IV al ingreso (%) | 92,7 | 97,1 | NS |
| Hospitalización previa por IC (%) | 35,5 | 25 | NS |
| Revascularización coronaria previa (%) | 25 | 28,6 | NS |
| DAI/TRC (%) | 0 | 0 | NS |
| Duración QRS si presencia de BRIHH (mseg) | 138±27 | 135±18 | NS |

Tabla 2: Características basales de los pacientes aleatorizados en cada grupo.

HTA: Hipertensión arterial; **IAM:** Infarto agudo de miocardio; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **ACVA:** Accidente Cerebrovascular Agudo; **TFG:** Tasa de Filtrado Glomerular; **PAS:** Presión Arterial Sistólica; **IC:** Insuficiencia Cardíaca; **GF:** Grado Funcional según la NYHA; **DAI:** Desfibrilador Automático Implantable; **TRC:** Terapia de Resincronización Cardíaca; **QRS:** Intervalo del electrocardiograma comprendido entre el inicio de la onda Q y el final de la onda S que se corresponde con la despolarización ventricular; **BRIHH:** Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His; **NS:** Sin significación estadística.

La etiología predominante en ambos grupos fue la etiología isquémica (37,5 versus 45,7%, sin significación estadística), seguida de la miocardiopatía dilatada idiopática (28,1 versus 25,7%, sin significación estadística). Es probable que esta menor prevalencia de etiología isquémica de lo esperado se deba a los criterios de inclusión y exclusión del estudio, en los cuáles los pacientes que se presentaban con un síndrome coronario agudo no podían ser incluidos en el estudio al tratarse de una etiología potencialmente reversible.

Con respecto al resto de etiologías, en el grupo control, en 3 de los pacientes la etiología responsable fue el tratamiento quimioterápico mientras que en 5 de ellos el tóxico responsable fue el alcohol. En el grupo de intervención, también fueron 8 pacientes los que se presentaron con etiología diferente a la isquémica o idiopática, 2 debido a tratamiento quimioterápico y 6 a etilismo.

Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria

Cuando analizamos el tratamiento farmacológico que estaban recibiendo los pacientes en el momento del alta hospitalaria, pudimos comprobar que no existían diferencias entre ambos grupos con respecto al uso de diuréticos, IECAs/ARAII y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Además, tampoco objetivamos diferencias con respecto al porcentaje de uso de betabloqueantes al alta así como respecto a la dosis de éstos al alta.

Estos datos se encuentran recogidos en la siguiente tabla:

| | Intervención | Control | Valor p |
|----------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| Diuréticos (%) | 97 | 100 | NS |
| IECA/ARAII (%) | 94 | 97 | NS |
| Dosis alta (%) | 13,3 | 20,6 | NS |
| Dosis media (%) | 40 | 26,4 | |
| Dosis baja (%) | 46,7 | 53 | |
| ARM (%) | 81,3 | 68,6 | NS |
| Digoxina (%) | 3 | 5,7 | NS |
| Anticoagulantes (%) | 6,3 | 11,4 | NS |
| Antiplaquetarios(%) | 62,5 | 57,1 | NS |
| Betabloqueantes (%) | 87,5 | 97 | NS |
| Dosis alta (%) | 7,1 | 5,9 | NS |
| Dosis media (%) | 28,6 | 38,2 | |
| Dosis alta (%) | 64,3 | 55,9 | |

Tabla 3: Porcentaje de uso de los diferentes fármacos en ambos grupos al alta hospitalaria.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **ARAII:** Antagonistas de los receptores de angiotensina; **ARM:** Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; **NS:** Sin significación estadística.

En los pacientes aleatorizados al grupo de intervención, la dosis de ivabradina fue de 5 mg/12 horas en 20 pacientes (61%) y de 7,5 mg/12 horas en 13 pacientes (39%), siendo la dosis media de $11,9 \pm 1,6$ mg/día.

Evolutivo de la fracción de eyección ventricular izquierda, frecuencia cardiaca, péptidos natriuréticos y días de estancia hospitalaria

Con respecto al análisis del resto de los endpoints referidos con anterioridad, no objetivamos diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de ellos tanto al ingreso como al alta hospitalaria (fracción de eyección y niveles de BNP). Tampoco se objetivaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la estancia hospitalaria.

Al analizar la frecuencia cardiaca, los pacientes presentaron una frecuencia cardiaca media al ingreso de $87,3 \pm 10,6$ latidos por minuto en el grupo de intervención frente a $88,4 \pm 11,2$ latidos por minuto en el grupo control (sin significación estadística). Al alta hospitalaria, los pacientes aleatorizados al grupo de intervención presentaron una frecuencia cardiaca media ligeramente inferior a los pacientes incluidos en el grupo control ($70,1 \pm 10,6$ frente a $73,9 \pm 9,3$ latidos por minuto), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Estos datos vienen recogidos en la tabla 4:

| | Intervención | Control | Valor p |
|----------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| Fracción de eyección (%) | | | |
| Ingreso | 29.8 ± 7.5 | 29.9 ± 6.1 | NS |
| Alta hospitalaria | 32.9 ± 8.7 | 31.9 ± 6.1 | NS |
| Niveles de BNP (pg/ml) | | | |
| Ingreso | 1469 ± 1074 | 1061 ± 890 | NS |
| Alta hospitalaria | 463 ± 495 | 671 ± 399 | NS |
| Frecuencia cardiaca (lpm) | | | |
| Ingreso | 87.3 ± 10.6 | 88.4 ± 11.2 | NS |
| Alta hospitalaria | 70.1 ± 3.6 | 73.9 ± 9.3 | NS |
| Días de hospitalización | 5.3 ± 3.6 | 6.3 ± 3.1 | NS |

Tabla 4: Diferencias entre el ingreso y el alta hospitalaria en la fracción de eyección, niveles de Péptido Natriurético, frecuencia cardiaca y días de hospitalización.

BNP: Péptido Natriurético Cerebral; **pg/ml:** picogramos por mililitro; **lpm:** latidos por minuto; **NS:** Sin significación estadística.

Análisis del objetivo primario del estudio

Cuando analizamos el objetivo primario del estudio, es decir, la frecuencia cardiaca de ambos grupos a los 28 días del alta hospitalaria, objetivamos que los pacientes aleatorizados al grupo de intervención, presentaban una frecuencia cardiaca media significativamente menor que los pacientes aleatorizados al grupo control ($64,3 \pm 7,5$ frente a $70,3 \pm 9,3$ latidos por minuto, $p = 0.01$), siendo esta diferencia no secundaria a una diferencia con respecto al número de pacientes que se encontraban tomando una dosis media o alta de betabloqueantes (46,7 % en el grupo de intervención frente al 57,1% en el grupo control, diferencias sin significación estadística).

La gráfica del análisis del objetivo primario viene recogida en la figura 10.

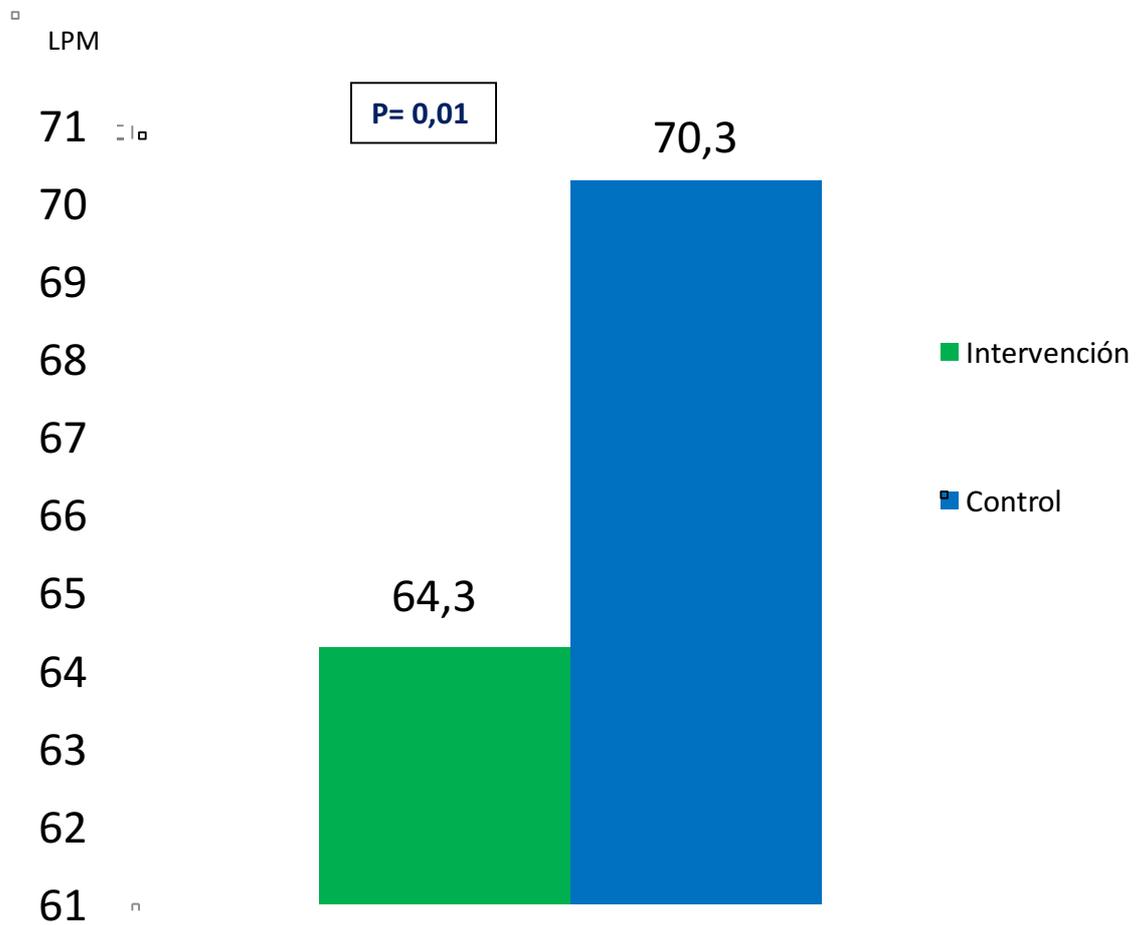


Figura 10: Objetivo primario del estudio. Diferencias en la media de frecuencia cardiaca entre ambos grupos a los 28 días del alta hospitalaria. **LPM:** latidos por minuto

Seguimiento a los 4 meses

A los cuatro meses de seguimiento, observamos que seguían existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la frecuencia cardiaca media ($60,6 \pm 7,5$ frente a $67,8 \pm 8$ latidos por minuto, $p = 0,004$, Figura 11), no existiendo tampoco diferencias que alcanzasen la significación estadística entre ambos grupos respecto al porcentaje de pacientes con dosis media o alta de betabloqueantes (48,1 % en el grupo de intervención frente al 67,8 % en el grupo control, sin significación estadística, Figura 12). A los cuatro meses de seguimiento tras el alta hospitalaria, la ivabradina había sido añadida en la visita de los 28 días a 8 de los pacientes, 7 de ellos a la dosis de 5 mg cada 12 horas y uno a la dosis de 7,5 mg cada 12 horas.

En este sentido, en el grupo de intervención, se continuó titulando la dosis de ivabradina, consiguiendo llegar a la dosis de 7,5 mg cada 12 horas (dosis objetivo) en 26 de los pacientes (79%), volviendo a recordar que sin que esto fuese en un detrimento con respecto a la titulación de betabloqueantes.

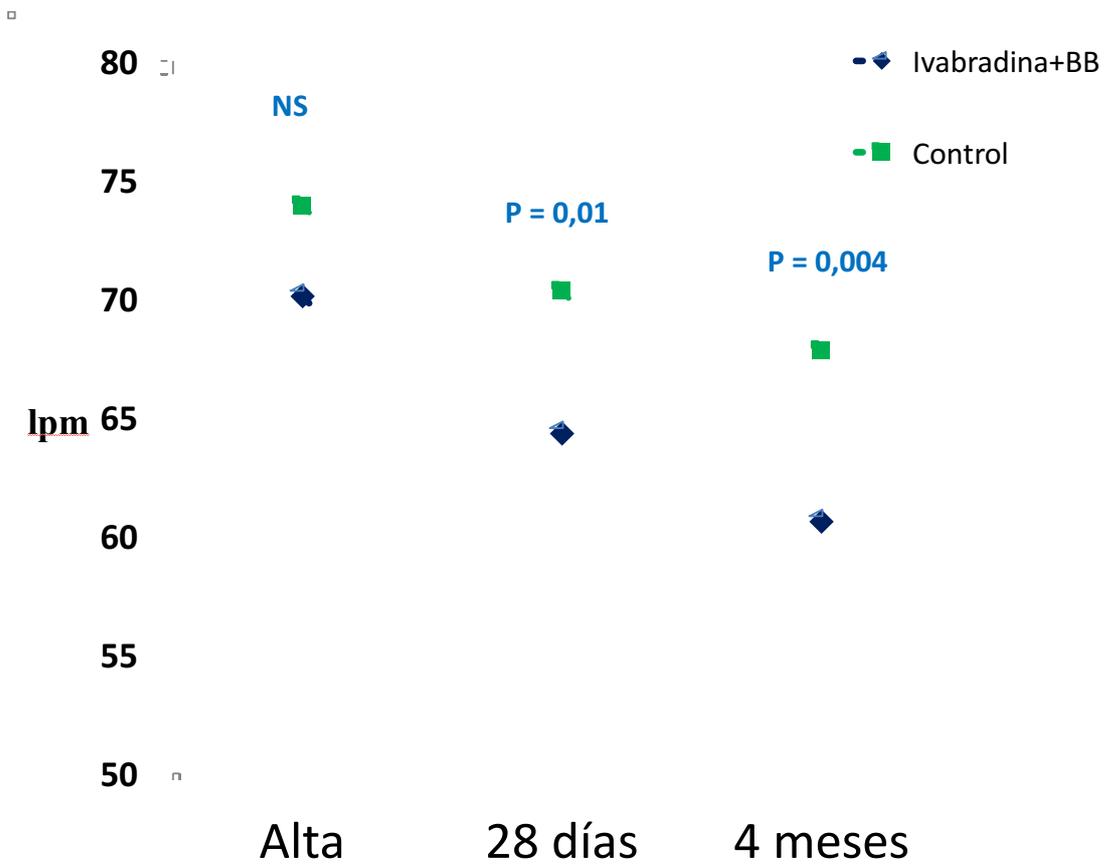


Figura 11: Evolutivo de la frecuencia cardiaca media entre ambos grupos desde el alta hasta los 4 meses de seguimiento. **NS:** Sin significación estadística; **lpm:** latidos por minuto

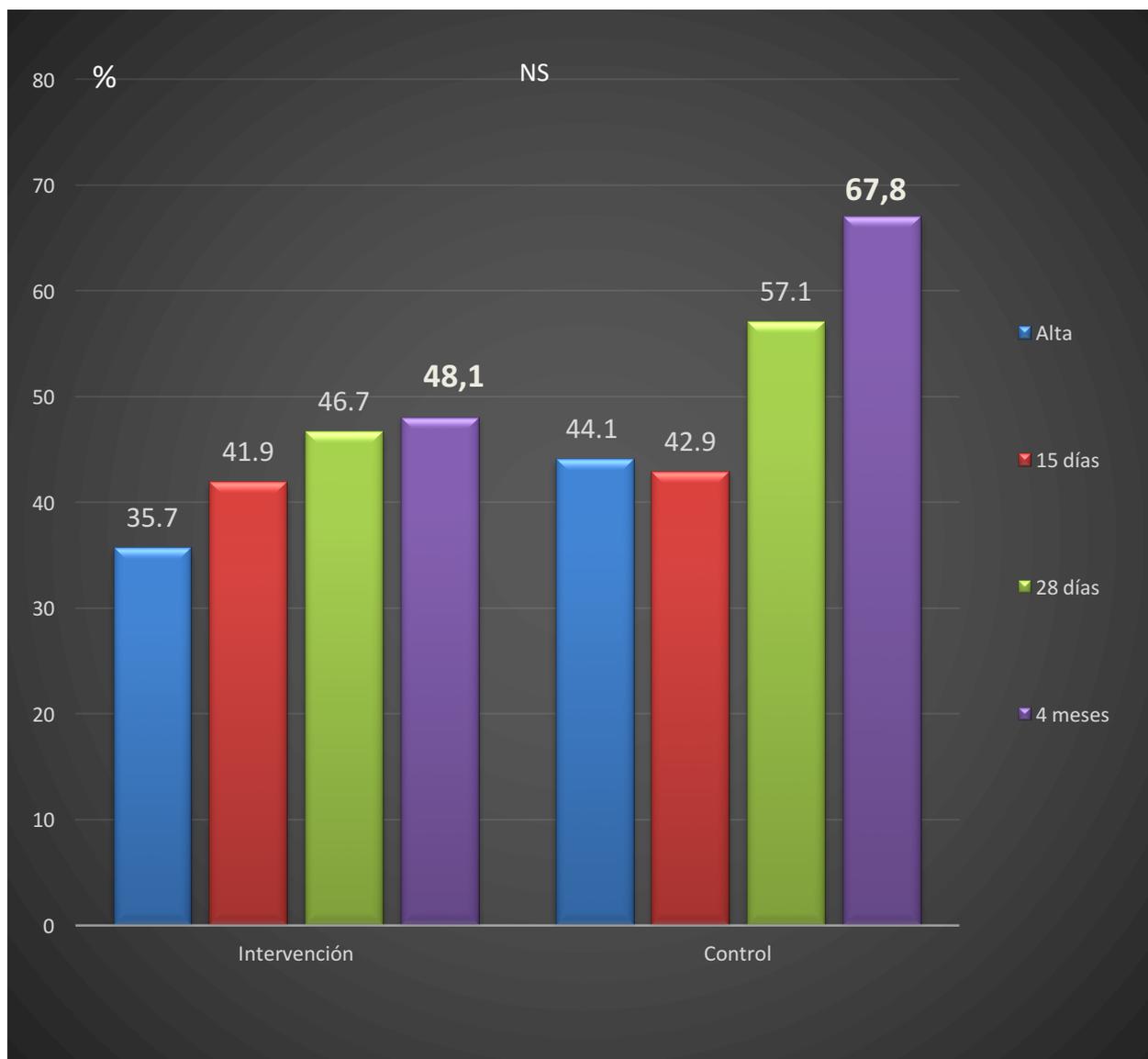


Figura 12: Porcentaje de pacientes en cada grupo que estaban recibiendo una dosis media o alta de betabloqueantes en cada periodo de seguimiento.

NS: Sin significación estadística.

Si en lugar de realizar el análisis comparativo por frecuencia cardiaca media entre ambos grupos, realizamos el análisis comparando el porcentaje de pacientes de ambos grupos que se encontraban dentro de los objetivos recomendados por las guías actuales de práctica clínica (frecuencia cardiaca menor a 70 latidos por minuto), observamos que seguían existiendo diferencias significativas entre ambos grupos a los 28 días del alta hospitalaria (75,8% frente al 43,75%, $p = 0,01$). Sin embargo, esta diferencia perdía la significación estadística a los 4 meses de seguimiento (81,8% frente al 64%, $p = 0,1$), fundamentalmente debido a la adición de ivabradina a varios pacientes del grupo control ya que como acabamos de comentar, no existían diferencias con respecto a la dosis de betabloqueantes en ambos grupos. Estos resultados vienen resumidos en la Figura 13.

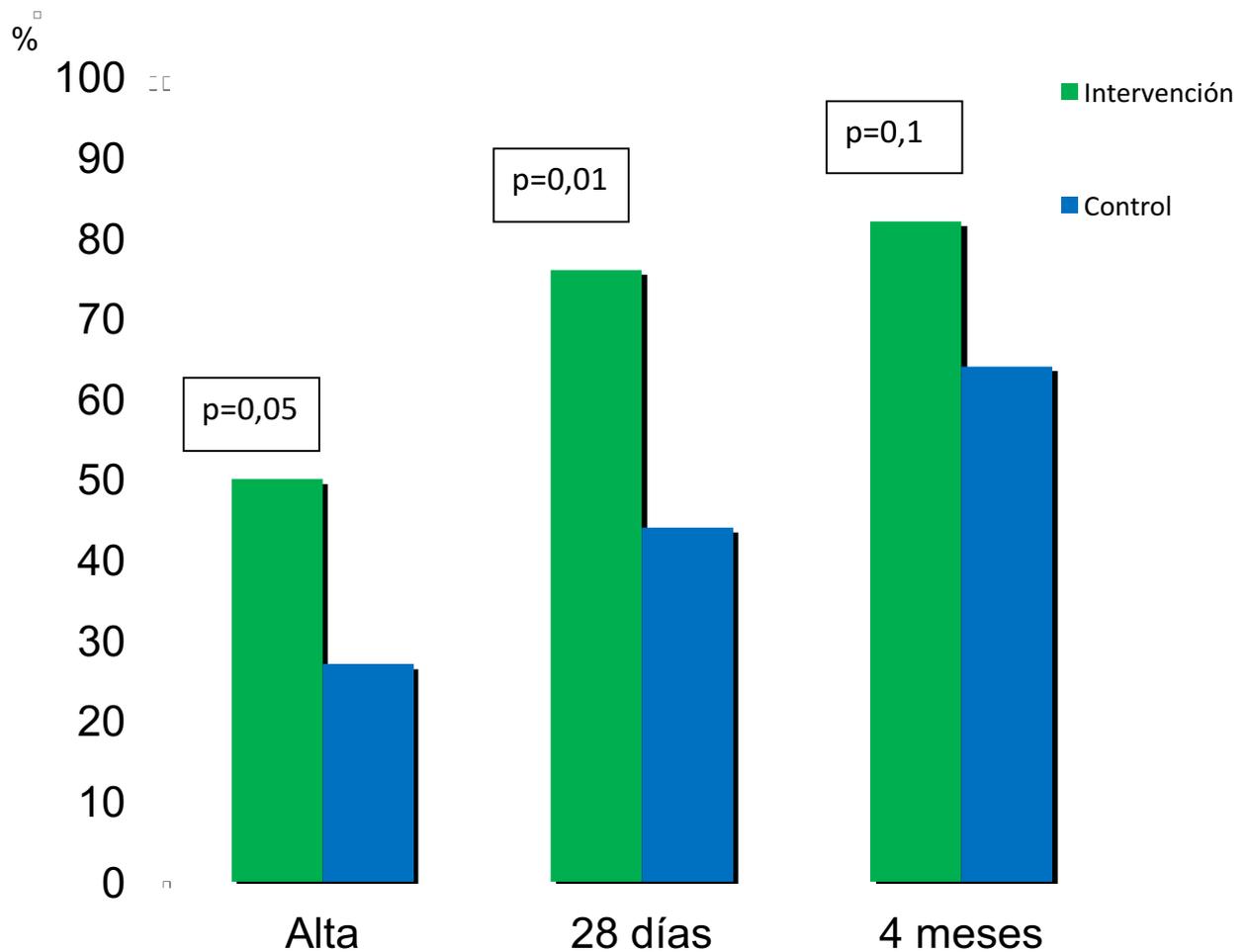


Figura 13: Porcentaje de pacientes en ambos grupos que presentaban en cada uno de los periodos de seguimiento una frecuencia cardiaca dentro del objetivo fijado por las guías europeas de manejo de la insuficiencia cardiaca (< 70 latidos por minuto).

A los cuatro meses de seguimiento, se había fijado en el estudio realizar el primer análisis de los endpoints surrogados incluidos en los objetivos. Al realizar dicho análisis, pudimos objetivar que existían diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con respecto a la fracción de eyección ventricular izquierda ($44,8 \pm 14,4$ % en el grupo de intervención frente al $38,1 \pm 6,1$ % en el grupo control, $p = 0,039$, Figura 14), así como en los valores de péptido natriurético (BNP), que eran significativamente más bajos en el grupo de intervención a los 4 meses de seguimiento (259 ± 78 frente a 554 ± 192 pg/ml, $p = 0,02$, Figura 15).

Con respecto al resto de terapia farmacológica con beneficio pronóstico, a este tiempo de seguimiento ambos grupos presentaban un porcentaje de uso y una dosis de éstos similar, sin ningún tipo de diferencia significativa en su uso.

En este punto del seguimiento, no se registraron eventos adversos farmacológicos significativos que obligasen a la suspensión de cualquiera de los fármacos.⁵⁹

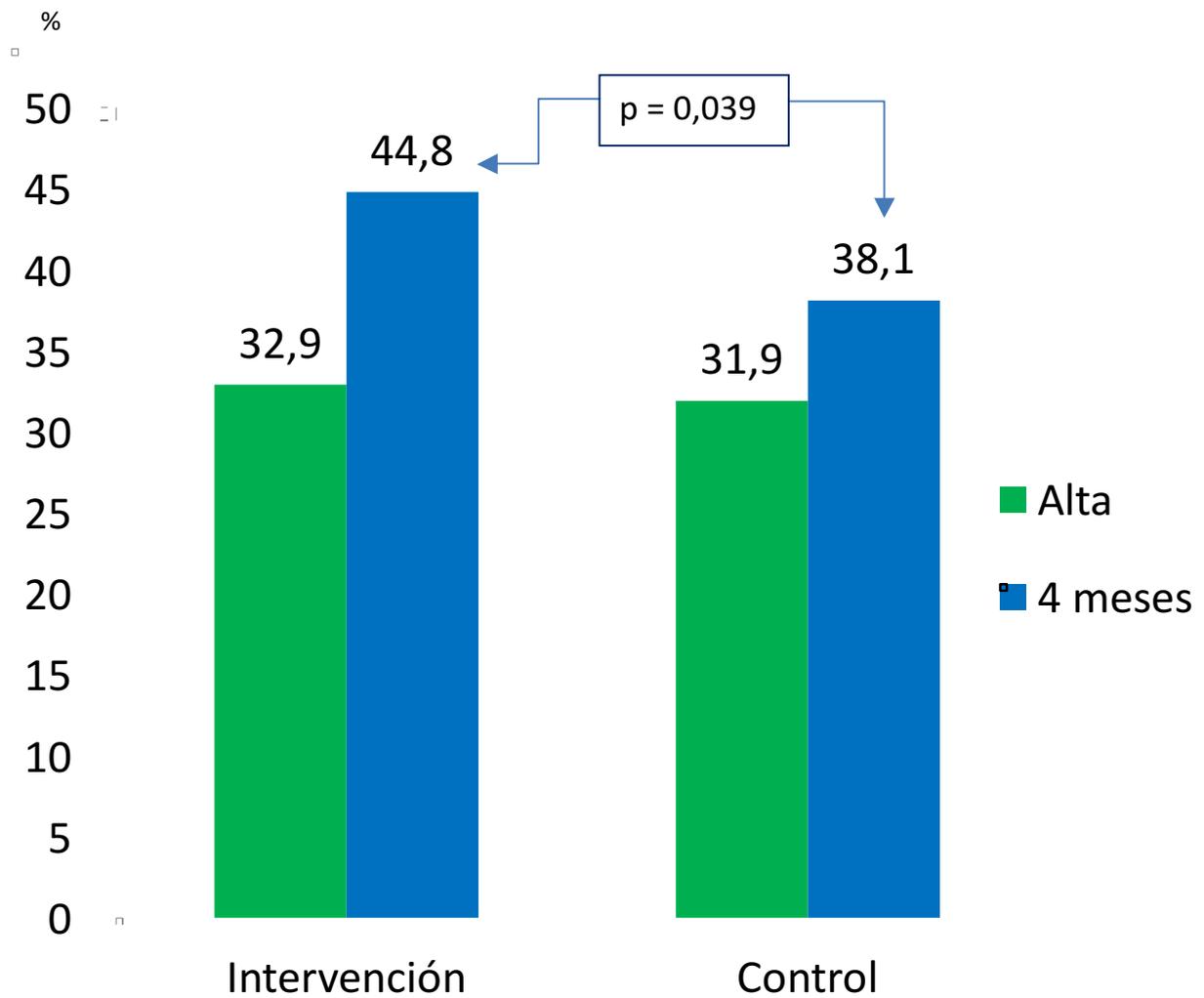


Figura 14: Diferencias en el porcentaje de fracción de eyección de ventrículo izquierdo en cada grupo entre la determinación realizada al alta hospitalaria y la realizada a los 4 meses de seguimiento, así como la diferencia entre ambos grupos en ambos periodos de seguimiento.

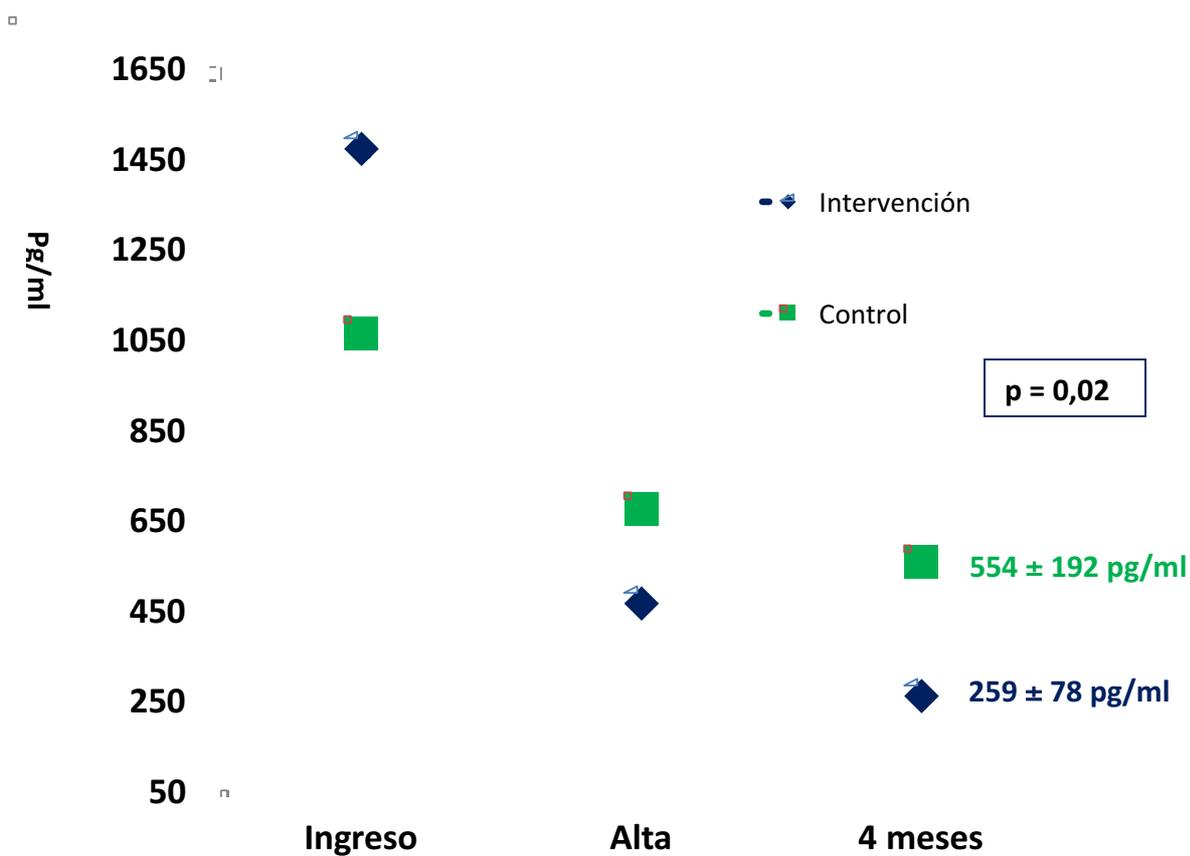


Figura 15: Evolutivo de los niveles de péptido natriurético durante los primeros 4 meses de seguimiento en ambos grupos. **pg/ml:** picogramos por mililitro

Seguimiento a 12 meses

Al completar el seguimiento previsto dentro del protocolo del estudio, objetivamos que la frecuencia cardiaca media continuaba siendo menor en el grupo de administración concomitante de betabloqueantes más ivabradina (grupo de intervención) con respecto al grupo de terapia farmacológica recomendada por las guías de práctica clínica. Concretamente, los pacientes del grupo de intervención presentaban una frecuencia cardiaca media de $61,8 \pm 5,5$ latidos por minuto frente a los $68,5 \pm 9,3$ latidos por minuto de los pacientes aleatorizados al grupo control, diferencia significativamente menor, con una $p = 0,01$. En la figura 16 podemos analizar el evolutivo de la frecuencia cardiaca en ambos grupos durante todo el seguimiento previsto del estudio.

Si en lugar de analizar la frecuencia cardiaca media estudiamos el porcentaje de pacientes que se encontraban dentro del objetivo de frecuencia cardiaca (<70 latidos por minuto), pudimos confirmar que a este tiempo de seguimiento, el 100 % de los pacientes incluidos en el grupo de intervención tenían una frecuencia cardiaca en reposo por debajo de los 70 latidos por minuto, frente al 82 % de los pacientes aleatorizados al grupo control, diferencia que alcanzó la significación estadística, con una p de 0,04. Estos resultados vienen recogidos en la figura 17.

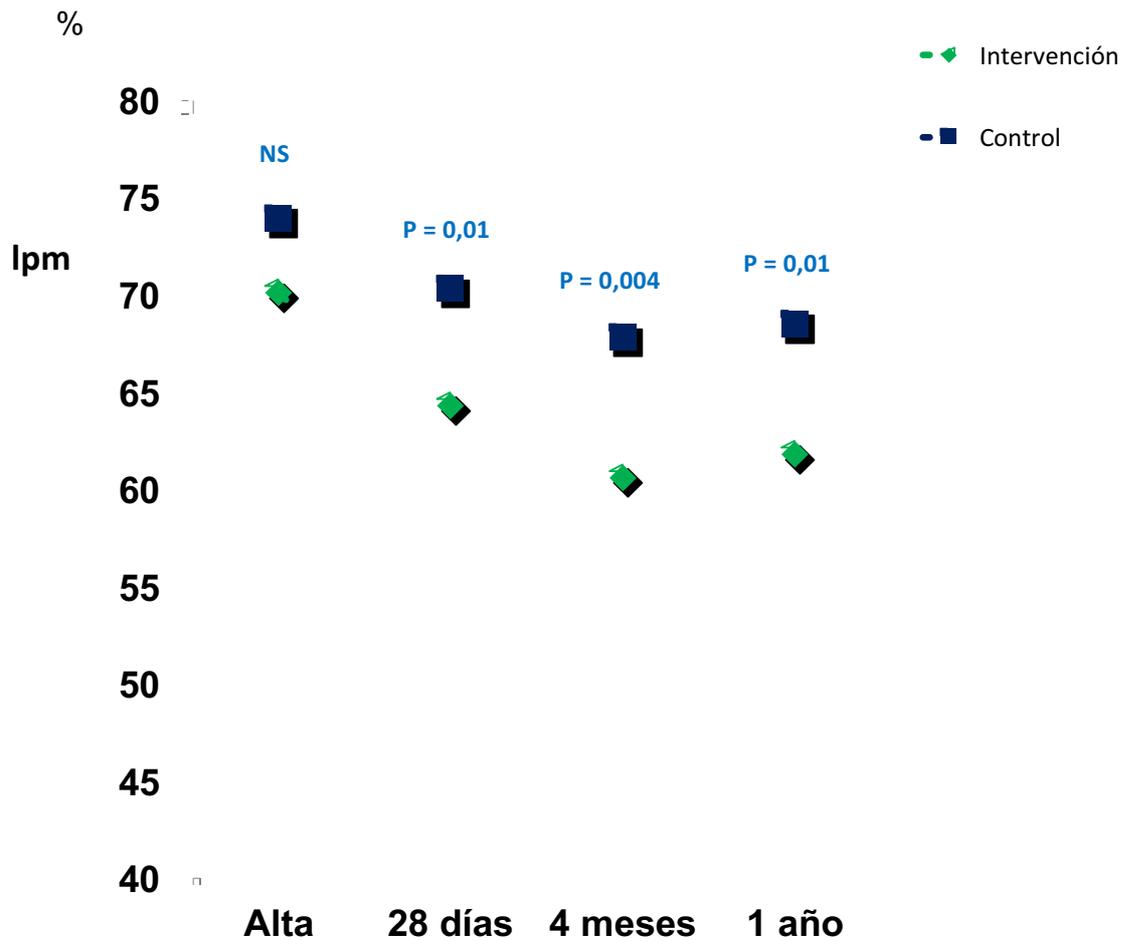


Figura 16: Evolutivo de la frecuencia cardiaca media entre ambos grupos desde el alta hasta los 4 meses de seguimiento. **NS:** Sin significación estadística; lpm: latidos por minuto

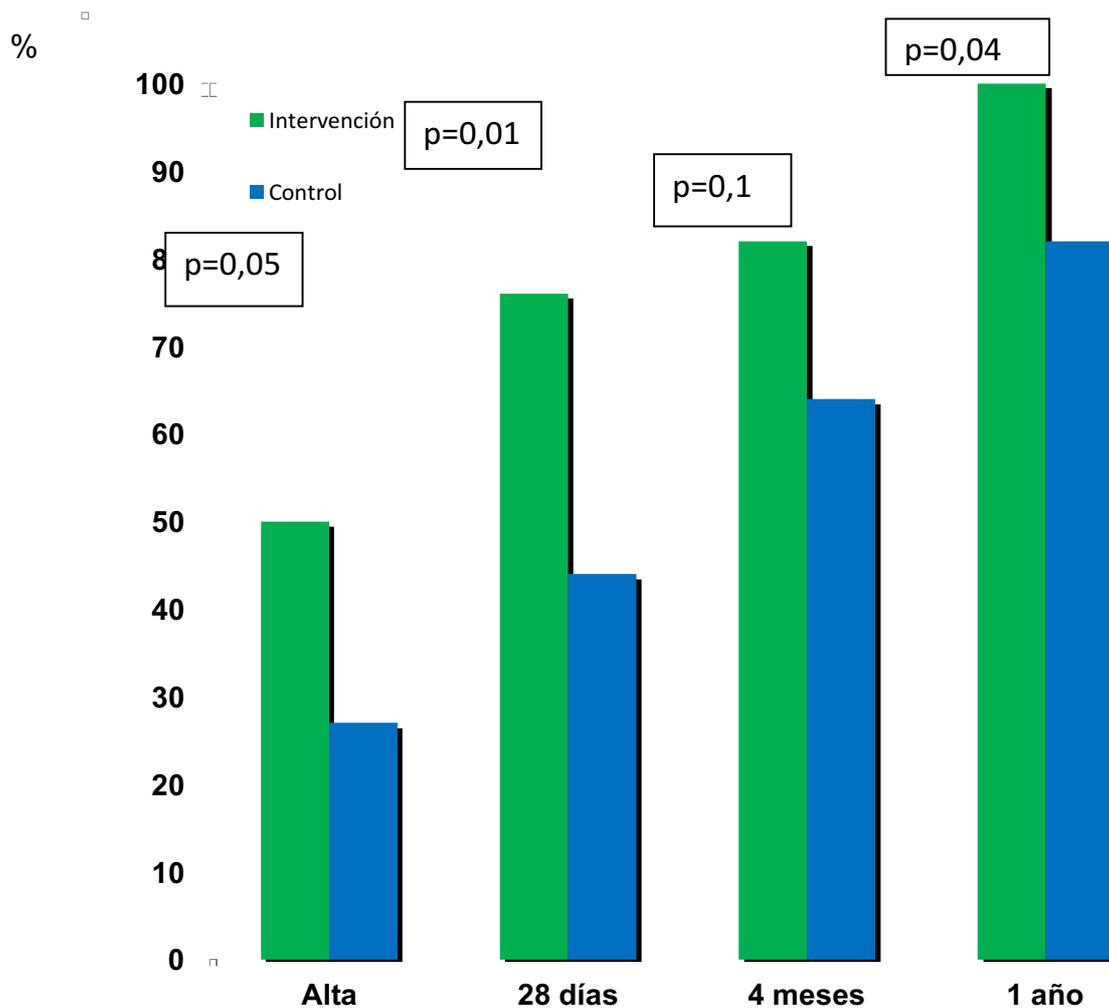


Figura 17: Gráfico comparativo del porcentaje de pacientes de ambos grupos que se encontraban dentro del objetivo de frecuencia cardíaca (menor a 70 latidos por minuto) en cada periodo de seguimiento, así como el grado de significación estadística.

Con respecto a la terapia farmacológica al año de seguimiento, tampoco se objetivaron diferencias entre grupos respecto al porcentaje de pacientes a

los que se había conseguido alcanzar una dosis media o alta de betabloqueantes. Concretamente, el 58% de los pacientes del grupo de intervención frente al 60% del grupo control fueron los que consiguieron alcanzar tales dosis a un año de seguimiento (Figura 18).

%

NS

Figura 18: Gráfico correspondiente al porcentaje de pacientes de cada grupo que se encontraban recibiendo una dosis media o alta de betabloqueantes en cada periodo de seguimiento. **NS:** Sin significación estadística; **BB:** Betabloqueantes

En cuanto al uso de Ivabradina, 22 de los pacientes aleatorizados al grupo de intervención, es decir, el 84,6 % de ellos, continuaban recibiendo Ivabradina al año de seguimiento, 8 de ellos a la dosis de 5 mg cada 12 horas y 14 a la dosis de 7,5 mg cada 12 horas, con una dosis media de $13,2 \pm 2$ mg al día; frente a 11 pacientes en el grupo control, es decir, el 33,3% de los pacientes de este grupo, donde 9 de ellos se encontraban recibiendo la dosis de 5 mg cada 12 horas y 2 de ellos la dosis de 7,5 mg cada 12 horas, con una dosis media de $10,9 \pm 1,7$ mg al día. Lógicamente, debido al protocolo del estudio, estas diferencias sí que alcanzan la significación estadística, con una $p < 0,001$ (Figura 19 y tabla 5).

A este tiempo de seguimiento, que suponía la finalización del seguimiento dentro del protocolo del estudio, continuaron sin objetivarse eventos adversos farmacológicos significativos, aunque Ivabradina fue suspendida en 3 pacientes para poder continuar titulando los betabloqueantes, ya que la frecuencia cardiaca se encontraba por debajo de los 60 latidos por minuto. De estos pacientes, dos pertenecían al grupo de intervención y uno de ellos al grupo control; y fue reducida de dosis en un paciente del grupo de intervención, pasando de 7,5 mg cada 12 horas a 5 mg cada 12 horas para poder continuar titulando la dosis de betabloqueantes.

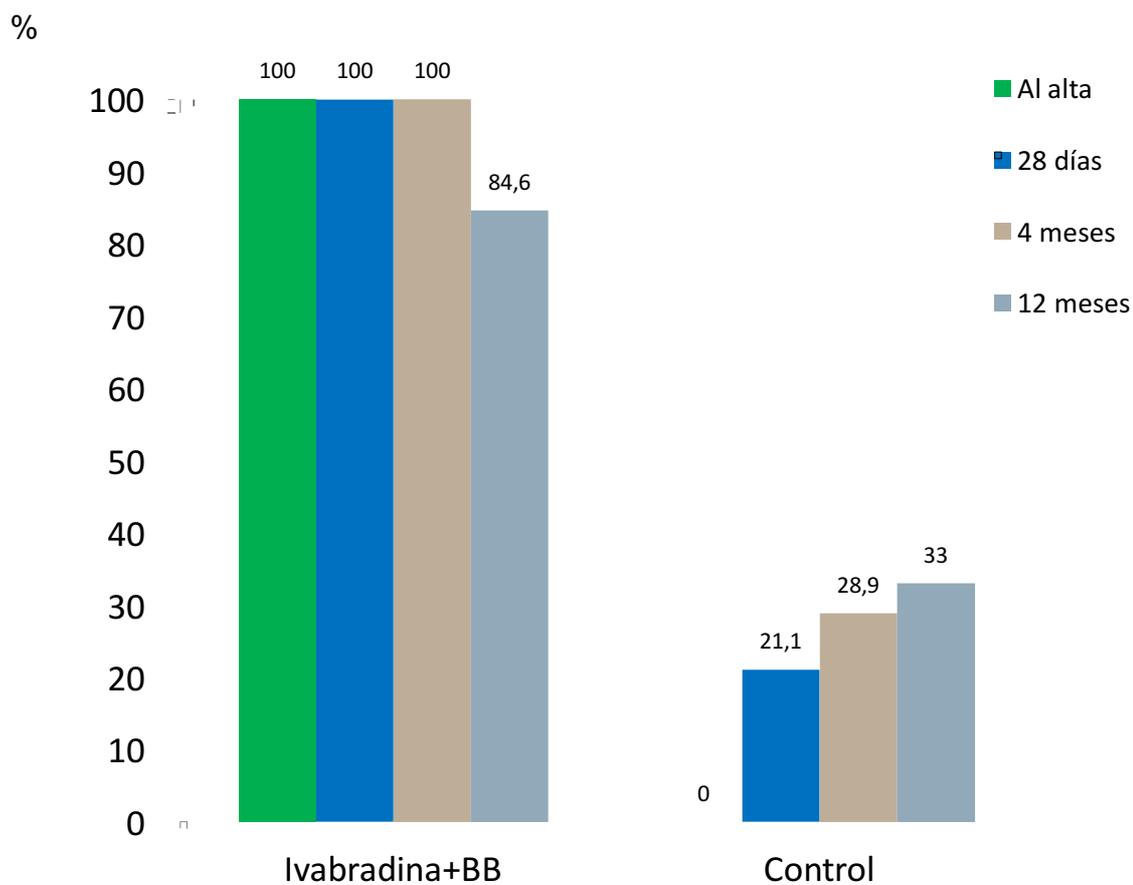


Figura 19: Porcentaje de pacientes de cada grupo que se encontraban recibiendo terapia con ivabradina durante cada periodo de seguimiento. **BB:** Betabloqueantes

| | 28 días | 4 meses | 12 meses |
|-----------------------|---------|---------|----------|
| Ivabradina+BB (33) | n = 33 | n = 31 | n = 22 |
| 5 mg/12 horas | 21% | 27% | 36% |
| 7,5 mg/12 horas | 79% | 73% | 64% |
| Control (38) | n = 8 | n = 11 | n = 11 |
| 5 mg/12 horas | 87% | 82% | 82% |
| 7,5 mg/12 horas | 13% | 18% | 18% |

Tabla 5: Número de pacientes expresado en número absoluto y porcentaje que en cada periodo de seguimiento correspondiente se encontraban recibiendo tratamiento con Ivabradina, así como la dosis de ésta. **BB:** Betabloqueantes; **n=** tamaño de la muestra

Con respecto al porcentaje de uso del resto de fármacos con beneficio pronóstico (IECAS/ARAI; ARM), así como con respecto a la dosis de éstos, no se objetivaron diferencias en ambos grupos a los 12 meses de seguimiento.

Tampoco con respecto al porcentaje de uso y dosis de diuréticos.

Al analizar la fracción de eyección ventricular izquierda al año de seguimiento, pudimos comprobar que continuaba existiendo una diferencia significativa a favor de los pacientes aleatorizados al grupo de intervención, a pesar de que en ambos grupos se había producido una mejora con respecto a los datos obtenidos a los 4 meses de seguimiento. Concretamente, la fracción de eyección media a los 12 meses de seguimiento era de $48,2 \pm 17$ frente a $41,8 \pm 10$ %, con una $p = 0,002$. En la figura 20 podemos comprobar el evolutivo de la fracción de eyección en ambos grupos durante el periodo de seguimiento fijado en el estudio.

Los valores de BNP al año de seguimiento mostraron una tendencia a continuar más bajos en el grupo de intervención, aunque perdiendo la significación estadística que sí se había objetivado a los 4 meses de seguimiento. Concretamente, los valores medios fueron de $300,9 \pm 117,4$ pg/ml frente a $484,3 \pm 137$ pg/ml. En la figura 21 aparece reflejado el evolutivo de dicho parámetro analítico en ambos grupos durante el seguimiento del estudio.

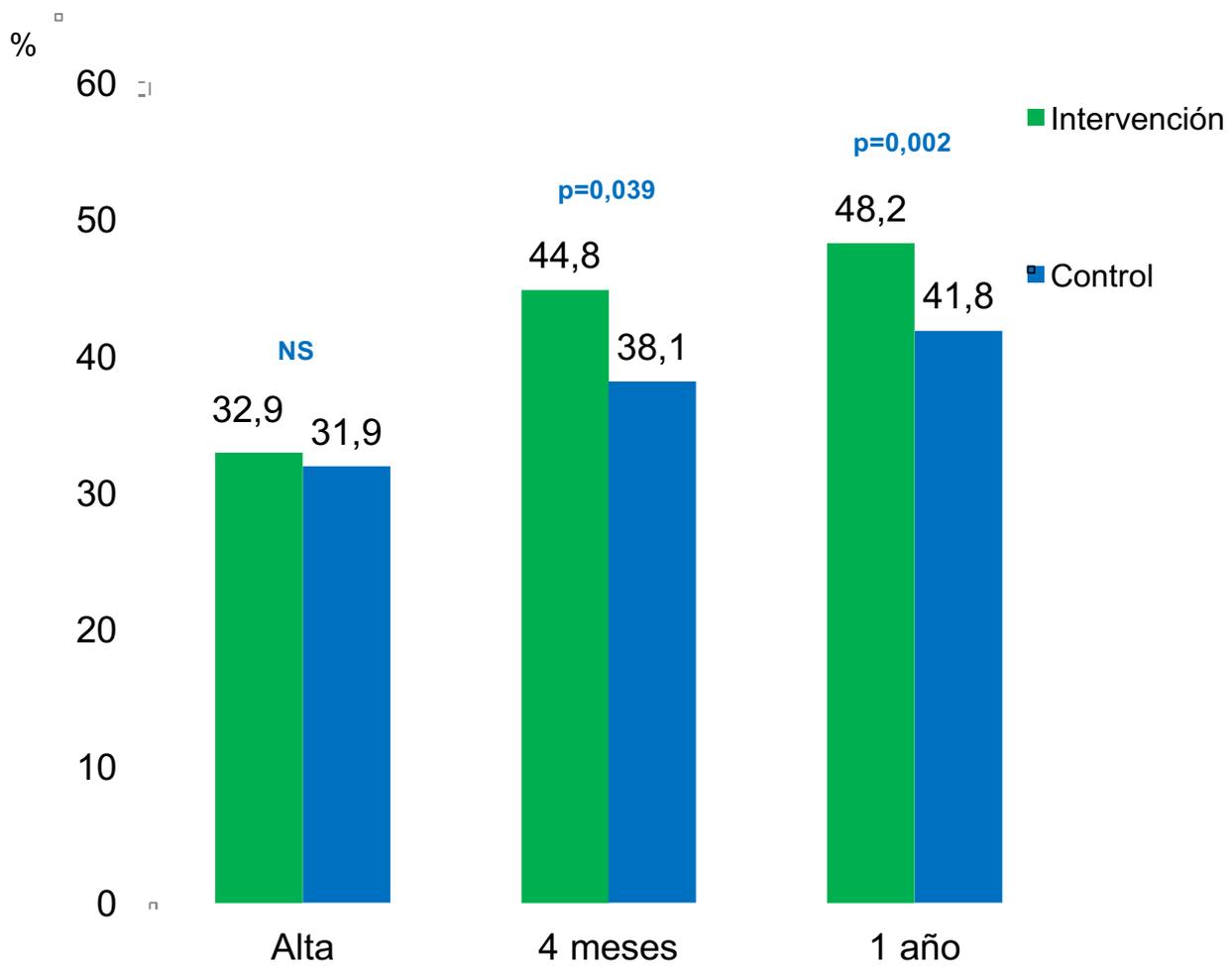


Figura 20: Gráfico comparativo de la fracción de eyección ventricular izquierda en ambos grupos durante los tres periodos de seguimiento. **NS:** Sin significación estadística

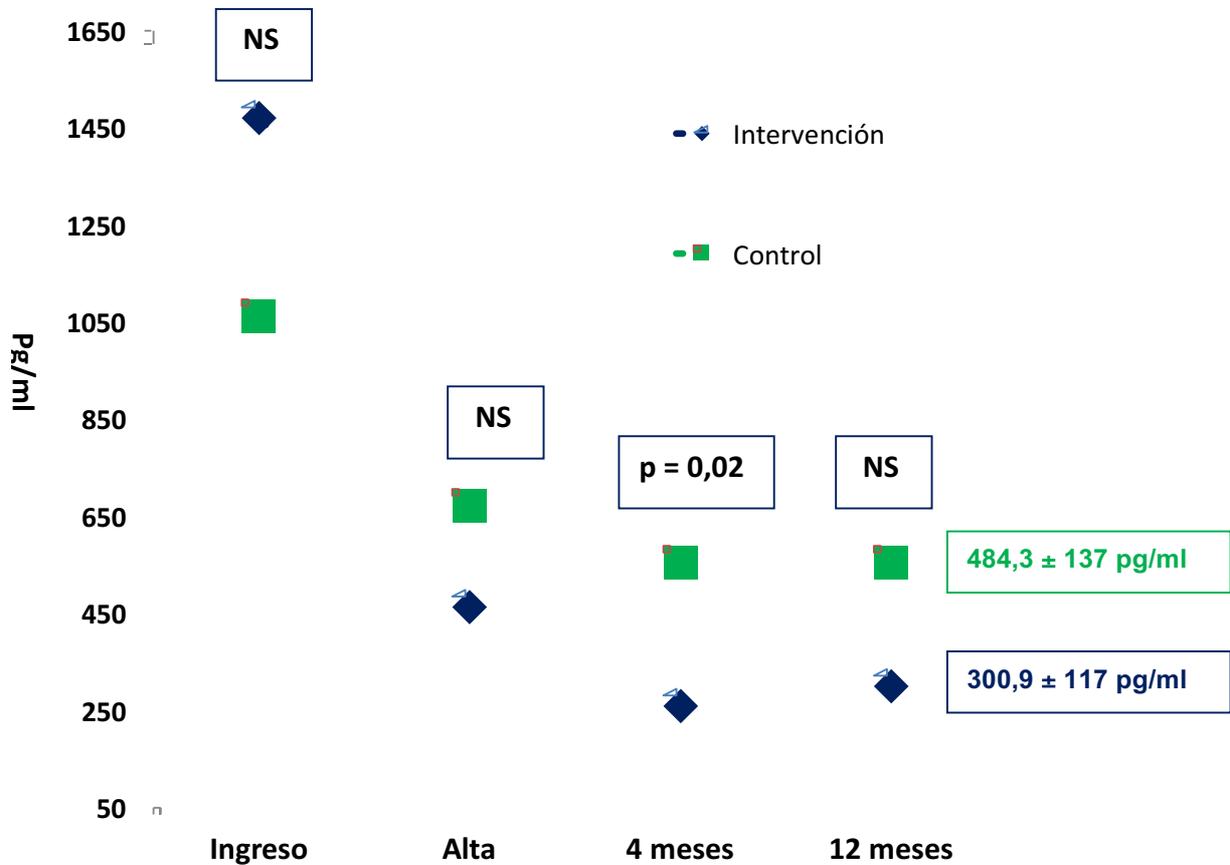


Figura 21: Gráfico evolutivo de los niveles sanguíneos de péptido natriurético en ambos grupos durante los diferentes periodos de seguimiento. Pg/ml: picogramos por mililitro; NS: sin significación estadística.

Finalmente, con respecto a los endpoints clínicos, el grupo de intervención mostró una tendencia a una mejor clase funcional evaluada mediante la escala de la NYHA, encontrándose en clase funcional I-II el 85,2 %

del grupo de intervención frente al 78,8 % del grupo control, aunque sin alcanzar significación estadística.

Asimismo, los pacientes aleatorizados al grupo de intervención mostraron una tendencia a presentar una menor tasa de eventos, con una reducción del 8% del endpoint combinado de mortalidad cardiovascular y reingresos por insuficiencia cardiaca (HR 0,92; IC 95% 0,36-2,33, $p= 0,86$), y una reducción del 26 % de la probabilidad de muerte por causa cardiovascular. (HR 0,74; IC 95% 0,12-4,43, $p = 0,74$). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística debido probablemente al pequeño tamaño muestral (Figura 22). La mortalidad por cualquier causa también fue similar en ambos grupos, con unos porcentajes del 10,5 y del 15,5 % respectivamente en el grupo de intervención y en el grupo control.

Durante este periodo de seguimiento, a tres pacientes del grupo de intervención y a tres pacientes del grupo control se les implantó un dispositivo intracardiaco (dispositivo de resincronización cardiaca y/o desfibrilador implantable) a criterio del cardiólogo responsable de cada uno de estos pacientes.

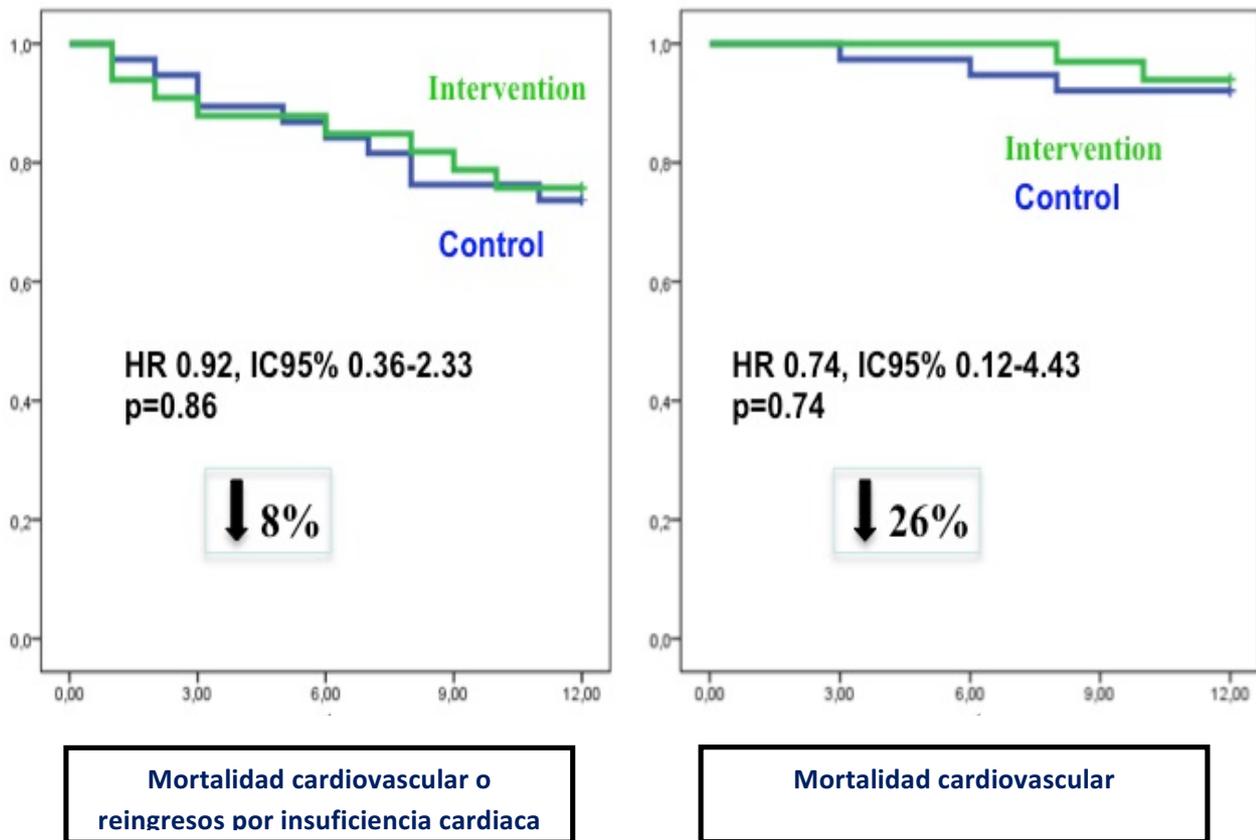


Figura 22: Curvas de supervivencia comparativas entre ambos grupos donde se analiza la mortalidad cardiovascular (**gráfico derecha**) y el endpoint combinado de mortalidad cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca (**gráfico izquierda**). **HR:** Hazard ratio; **IC:** Intervalo de confianza. **Intervention:** Grupo de intervención.

Uno de los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo de intervención y que continuaba en clase funcional avanzada (clase IV ambulatoria) a pesar de tratamiento médico óptimo, con disfunción biventricular severa y no siendo

candidato a terapia de resincronización cardiaca, fue incluido en lista de espera para trasplante cardiaco y posteriormente trasplantado con éxito.⁶⁰

Seguimiento a largo plazo

Finalmente, nos propusimos analizar de manera retrospectiva la evolución de los pacientes incluidos en el estudio una vez había finalizado el periodo de seguimiento fijado por el estudio (12 meses), una vez que éstos habían vuelto a las revisiones estándar previstas según el cardiólogo responsable de cada uno de los pacientes.

Con una media de seguimiento de 27 ± 11 meses, los pacientes que habían sido aleatorizados al grupo de intervención continuaban presentando cifras significativamente más bajas de frecuencia cardiaca que los pacientes aleatorizados al grupo control. Concretamente, los pacientes del primer grupo presentaban una frecuencia cardiaca media de $62,2 \pm 7,8$ latidos por minuto frente a los $68,9 \pm 10,5$ latidos por minuto del segundo grupo, con una p de 0,015 (Figura 23).

Con respecto a la proporción de pacientes que continuaban tomando betabloqueantes, ésta era similar y alta en ambos grupos, concretamente de un 94,7 % en los pacientes que se aleatorizaron al grupo de intervención, y de un 88,9 % en los pacientes que se aleatorizaron al grupo control; así como el porcentaje de éstos que persistían recibiendo una dosis media o alta de éstos, es decir, una dosis mayor a 5 mg al día de bisoprolol o de 25 mg al día de

carvedilol, que era del 38,9 % en los pacientes aleatorizados al grupo de intervención y del 54,2 % en los pacientes aleatorizados al grupo control. En ambos grupos sí que se objetiva un descenso de este porcentaje con respecto al registrado al finalizar el periodo de seguimiento de 12 meses establecido en el estudio y viene recogido en la siguiente figura (Figura 24), donde se puede ver el evolutivo de la dosis de betabloqueantes en ambos grupos durante todo el seguimiento.

La dosis media de betabloqueantes durante todo el seguimiento del estudio fue similar en ambos grupos, salvo a los 4 meses de seguimiento, donde era ligeramente superior en el grupo control. Estas dosis vienen recogidas en las siguientes tablas (Tablas 6 y 7):

| | Alta | 4 meses | 12 meses | 27 meses |
|---------------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Intervención | 3,8 ± 0,3 | 6,7 ± 0,9 | 7,5 ± 0,7 | 7,4 ± 0,6 |
| Control | 3,9 ± 0,3 | 7,6 ± 0,7 | 7,6 ± 0,7 | 7,5 ± 0,6 |
| p | NS | < 0,05 | NS | NS |

Tabla 6: Dosis media de Bisoprolol (expresada en miligramos por día) que se encontraban recibiendo los pacientes de cada grupo en cada periodo de seguimiento analizado. **p:** Valores de p para cada periodo de seguimiento. **NS:** sin significación estadística.

| | Alta | 4 meses | 12 meses | 27 meses |
|---------------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Intervención | 8,4 ± 1,2 | 20,3 ± 4,6 | 25,2 ± 4,9 | 26,6 ± 5,1 |
| Control | 9,1 ± 1,3 | 27,8 ± 4,8 | 28,6 ± 4,7 | 27,7 ± 4,8 |
| p | NS | < 0,05 | NS | NS |

Tabla 7: Dosis media de Carvedilol expresada en miligramos por día que se encontraban recibiendo los pacientes de cada grupo en cada periodo de seguimiento analizado. **p:** Valores de p para cada periodo de seguimiento. **NS:** sin significación estadística.

Con respecto a la proporción de pacientes que continuaban tomando ivabradina en el seguimiento, aunque existía una tendencia a un mayor porcentaje de uso en el grupo de pacientes que se aleatorizaron al grupo de intervención, pero sin embargo estas diferencias no alcanzaban la significación estadística (68,4 frente a 42,9 % de uso, para una $p = 0,085$). Sin embargo, el porcentaje de ambos grupos que estaba recibiendo dosis alta de este fármaco, concretamente 7,5 mg cada 12 horas, era significativamente mayor en el grupo de intervención (84,6 frente al 10 %, $p < 0,001$).

El evolutivo el porcentaje de uso de ivabradina así como la dosis recibida en ambos grupos durante todo el seguimiento del estudio viene recogido en la figura 25 y en la tabla 8.

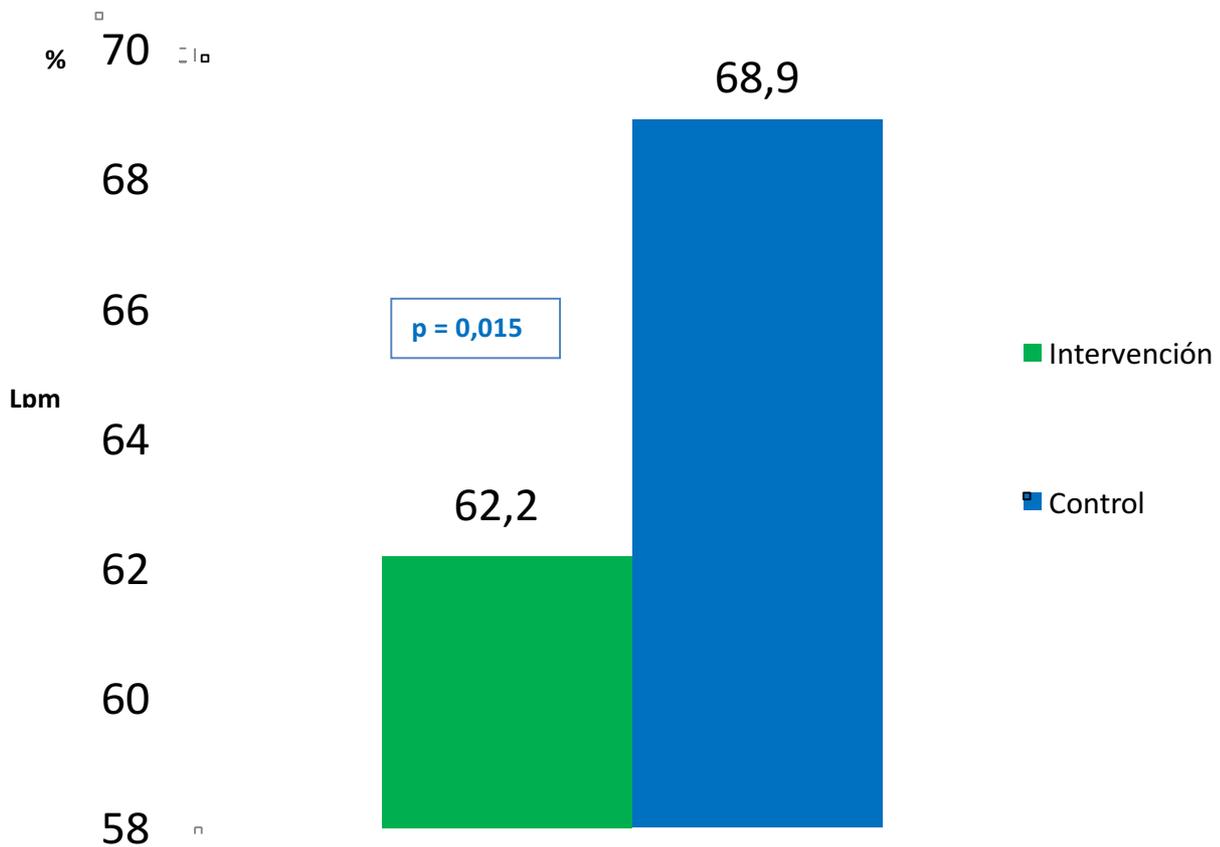


Figura 23: Diferencias en la media de frecuencia cardiaca entre ambos grupos para una media de seguimiento de 27 meses tras el alta hospitalaria. **Lpm:** latidos por minuto

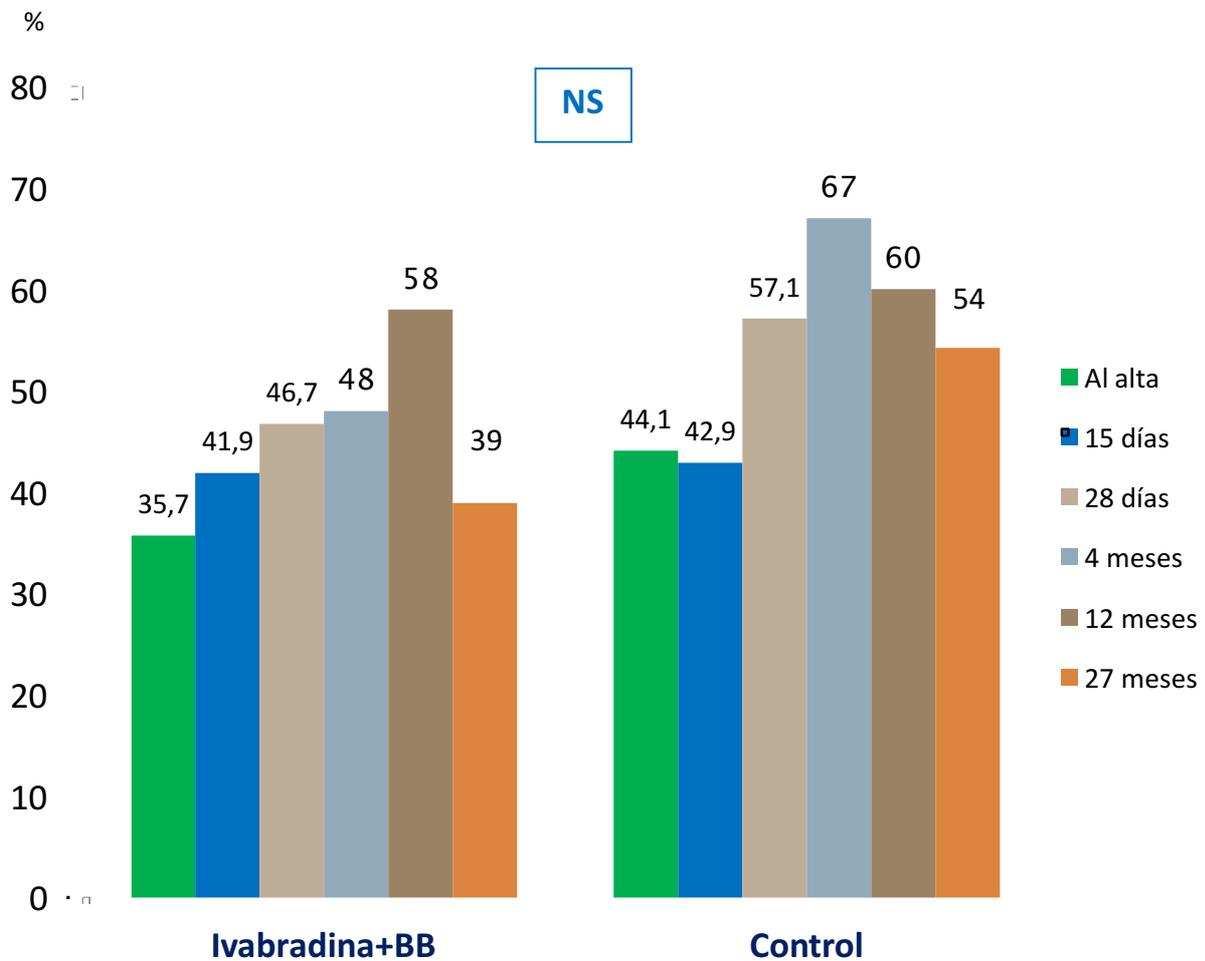


Figura 24: Gráfico correspondiente al porcentaje de pacientes de cada grupo que se encontraban recibiendo una dosis media o alta de betabloqueantes durante todos los periodos de seguimiento analizados. **NS:** Sin significación estadística; **BB:** Betabloqueantes

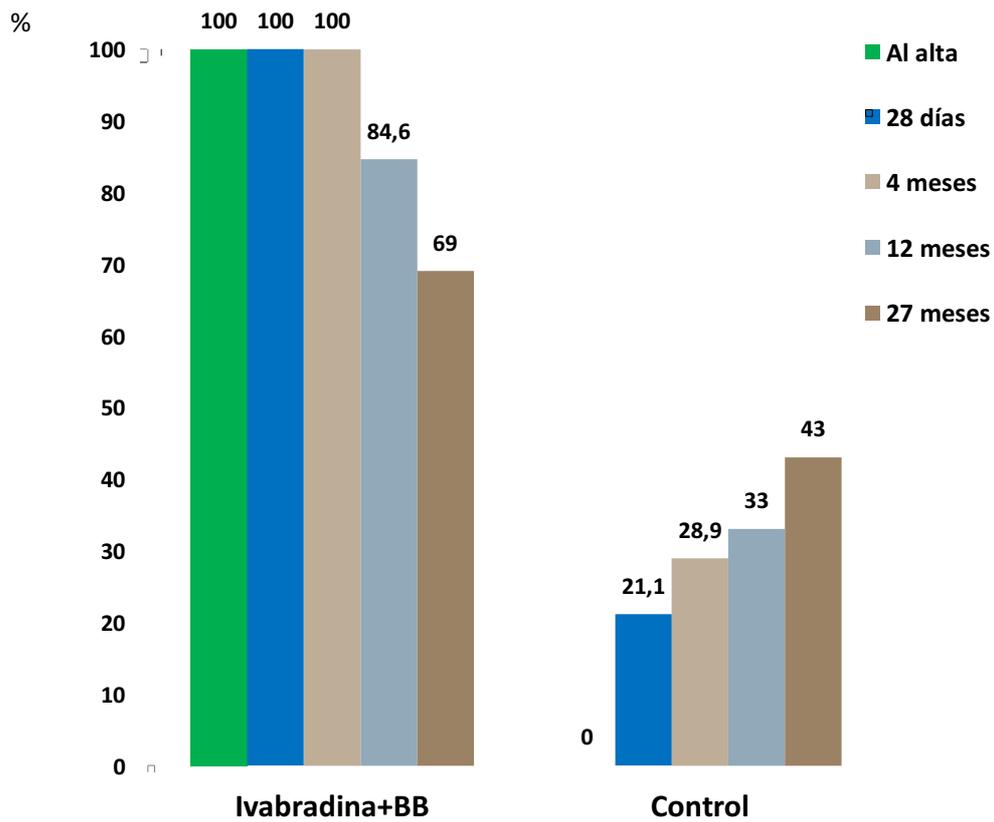


Figura 25: Porcentaje de uso de ivabradina en ambos grupos durante los diferentes periodos de seguimiento del estudio. BB: Betabloqueantes.

| | 28 días | 4 meses | 12 meses | 27 meses |
|---------------------------|---------|---------|----------|----------|
| Ivabradina+BB (33) | n = 33 | n = 31 | n= 22 | n= 13 |
| 5 mg/12 horas | 21% | 27% | 36% | 15% |
| 7,5 mg/12 horas | 79% | 73% | 64% | 85% |
| Control (38) | n = 8 | n = 11 | n = 11 | n = 12 |
| 5 mg/12 horas | 87% | 82% | 82% | 92 % |
| 7,5 mg/12 horas | 13% | 18% | 18% | 8 % |

Tabla 8: Tabla que recoge el tamaño muestral de cada grupo en cada periodo de seguimiento así como el porcentaje de pacientes que recibían cada dosis de ivabradina durante estos periodos. **n:** tamaño muestral; **BB:** Betabloqueantes

En este análisis a largo plazo, tanto el porcentaje de uso como la dosis de los fármacos con beneficio pronóstico seguía siendo similar en ambos grupos, al igual que ocurría a este tiempo de seguimiento con el uso y la dosis de diuréticos.

La fracción de eyección ha seguido una tendencia similar a la frecuencia cardiaca, con una separación precoz de las curvas entre ambos grupos que persiste también en el seguimiento a largo plazo, no alcanzando en este caso la significación estadística, probablemente debido al número menor de pacientes analizados en esta ocasión. Este evolutivo viene recogido en la figura 26.

Finalmente, cuando hemos analizado la incidencia de eventos cardiovasculares mayores a los 32 meses de seguimiento, ya que era el periodo de seguimiento que habían alcanzado la mayoría de los pacientes, hemos observado que los pacientes que en su momento fueron aleatorizados al grupo de intervención, muestran una tendencia a presentar una menor tasa de rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, con unas tasas absolutas respectivamente del 18,8 frente al 28,2 %, y una reducción del riesgo relativo del 4 % (HR 0,96, IC 95 % 0,31-2,83, sin significación estadística, Figura 27).

Asimismo, al analizar el endpoint combinado de rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y mortalidad de causa cardiovascular, hemos objetivado una reducción del riesgo relativo del 48% en el grupo aleatorizado a la terapia de intervención (HR 0,52, IC 95 % 0,28-1,36, $p = 0,1$, Figura 28). Dicha diferencia no muestra diferencias significativas, probablemente debido al tamaño muestral.

Tras un seguimiento medio de 27 meses, no se han registrado eventos farmacológicos adversos de significación en ninguno de los dos grupos.⁶¹

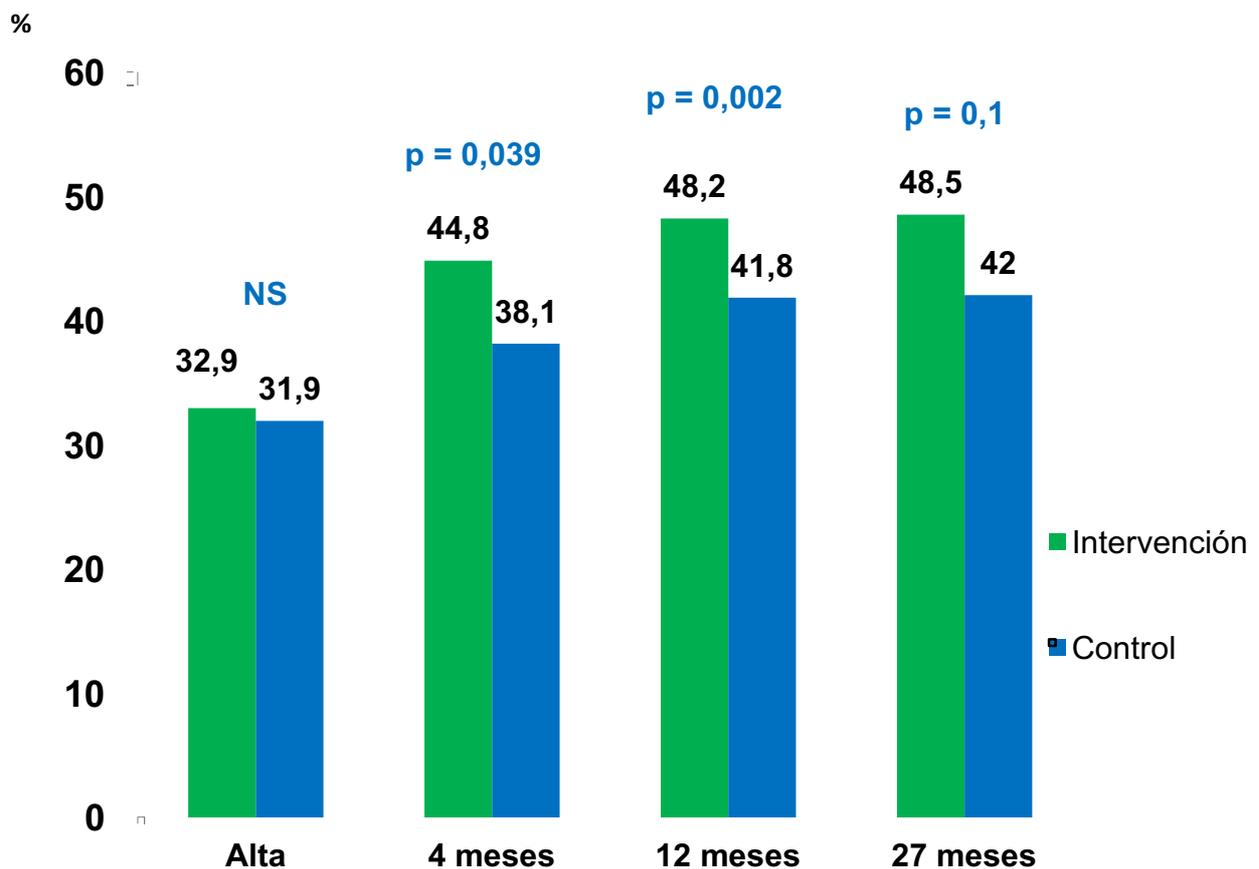


Figura 26: Gráfico que recoge el comparativo del porcentaje medio de fracción de eyección de ventrículo izquierdo en ambos grupos durante los diferentes periodos de todo el seguimiento realizado a los pacientes incluidos en el estudio. **NS:** Sin significación estadística;

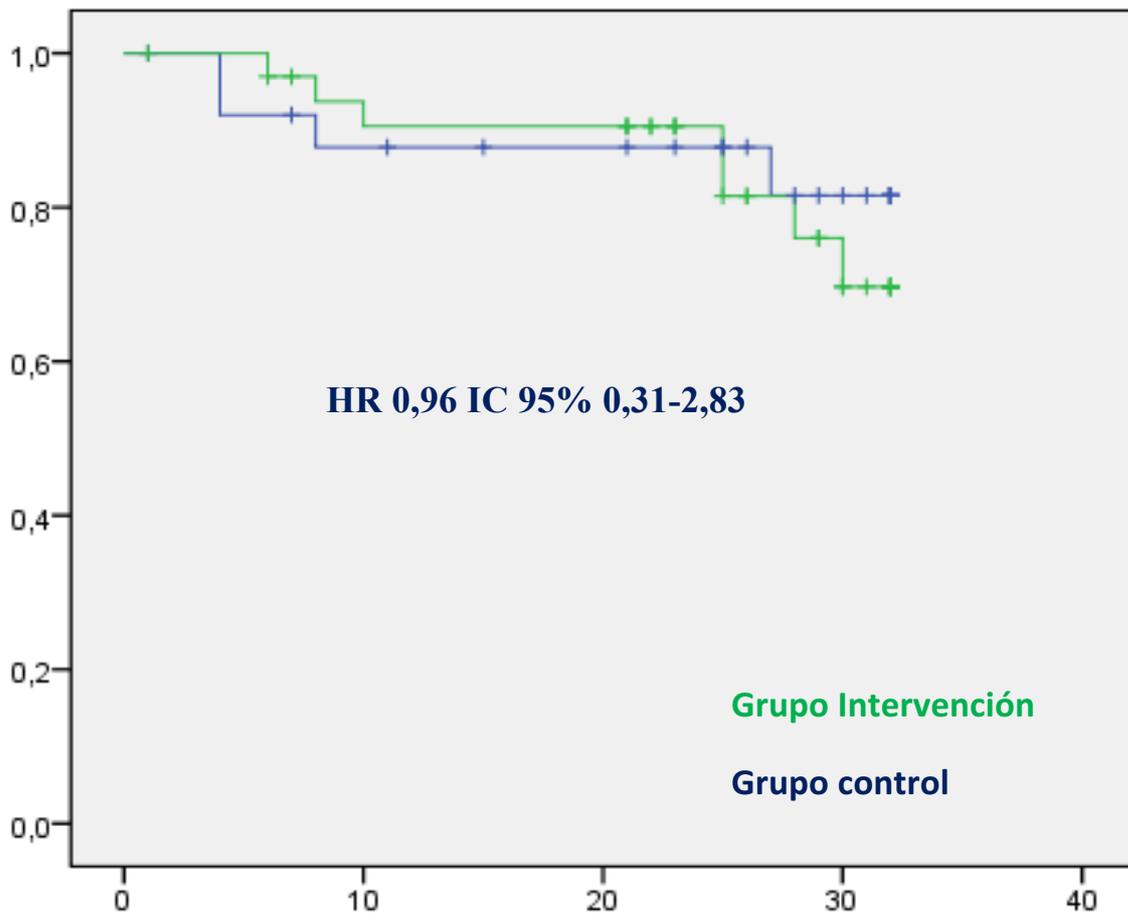


Figura 27: Curva de supervivencia realizada mediante Kaplan Meier, donde se analizan los reingresos por insuficiencia cardiaca en ambos grupos durante un seguimiento total de 32 meses. **HR:** Hazard ratio; **IC:** Intervalo de confianza.

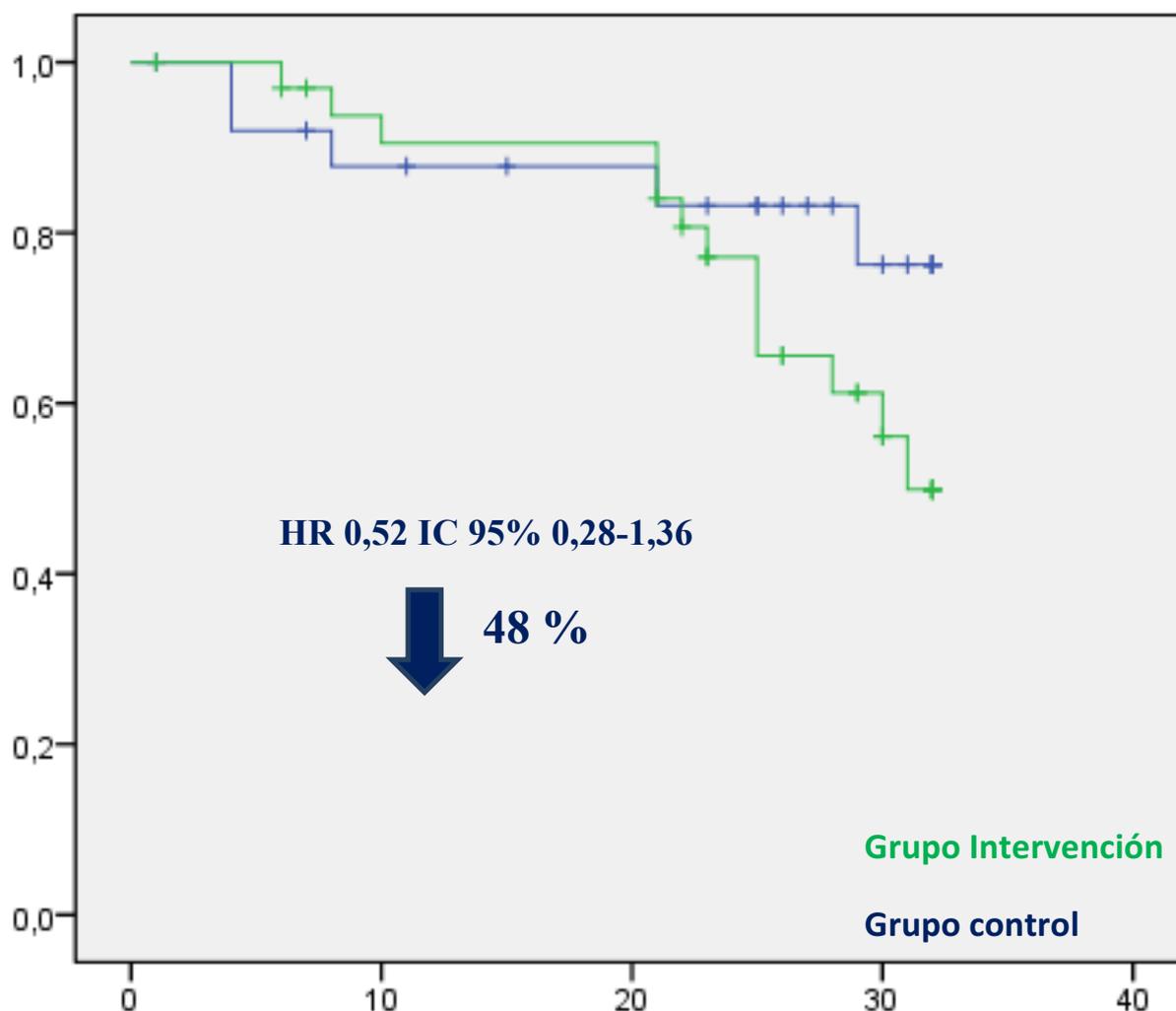


Figura 28: Curva de supervivencia realizada mediante Kaplan Meier, donde se analiza el “endpoint” combinado de rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y mortalidad cardiovascular en ambos grupos durante un seguimiento total de 32 meses. **HR:** Hazard ratio; **IC:** Intervalo de confianza.

Discusión

La utilidad del bloqueo neurohormonal para mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a disfunción ventricular izquierda sistólica es bien conocido desde hace años. Sin embargo, el control de la frecuencia cardiaca, parámetro de escasa importancia hasta hace unos años, se está posicionando actualmente como una prioridad creciente en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida, debido fundamentalmente a la mejoría pronóstica en términos de mortalidad y reingresos por insuficiencia cardiaca que ha demostrado en diferentes estudios^{37,38,43,44}.

Es por ello que, las guías europeas de manejo de la insuficiencia cardiaca recomiendan desde el año 2012, la consecución de un objetivo de frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto (durante el reposo) en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, función sistólica ventricular izquierda deprimida y ritmo sinusal.

Esta indicación se establece fundamentalmente a raíz de metanálisis⁴³ que incluían los grandes ensayos clínicos que demostraron beneficio pronóstico con el uso de betabloqueantes, donde se objetivaba una relación directamente proporcional entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la

reducción de eventos clínicos mayores. Y además, queda reforzada a raíz de la publicación del estudio SHIFT³⁶, donde por primera vez un fármaco no betabloqueante consigue demostrar asociación entre la reducción de la frecuencia cardiaca y la reducción de morbimortalidad en pacientes sintomáticos que habían presentado un ingreso por descompensación de su insuficiencia cardiaca en el último año, y que persistían con cifras de frecuencia cardiaca por encima de 75 latidos por minuto a pesar de haber alcanzado una dosis óptima (o la dosis máxima tolerada por el paciente) de betabloqueantes.

Para la consecución de dicho objetivo las recomendaciones de estas guías incluyen desde el año 2012 la adición y titulación de betabloqueantes hasta alcanzar la dosis óptima de éstos, o la dosis máxima tolerada por el paciente (clase de recomendación I, nivel de evidencia A). Pero además, también desde el año 2012, a raíz de la publicación del estudio SHIFT, como acabamos de comentar, aparece en el algoritmo terapéutico el uso de Ivabradina en aquellos pacientes que tras alcanzar la dosis óptima o máxima tolerada de betabloqueantes, persistan sintomáticos y con cifras de frecuencia cardiaca por encima del objetivo fijado; o bien en aquellos pacientes sin control de la frecuencia cardiaca que no toleren los betabloqueantes. El grado de recomendación del uso de este fármaco era de IIbB en las guías de 2012 y de IIaB en las de 2016.

A nuestro parecer, con la evidencia científica actual, se trata de un grado de recomendación bajo por los siguientes motivos: en primero lugar porque, como ya hemos comentado con anterioridad, existen datos con enorme base científica (metanálisis de los grandes ensayos clínicos que analizaban la utilidad de la administración de betabloqueantes en este escenario clínico) que han demostrado que en pacientes tratados con betabloqueantes, el beneficio pronóstico guardaba una relación directamente proporcional a la frecuencia cardiaca que alcanzaban los pacientes, pero no así con la dosis de betabloqueantes que se encontraban recibiendo; y en segundo lugar porque es bien conocido que en este tipo de pacientes es enormemente complicado alcanzar la dosis óptima de betabloqueantes recomendada, como así quedó demostrado tanto en los grandes ensayos clínicos^{7,8,9,10} como en los datos extraídos de los diferentes registros de vida real⁴⁶. Esta dificultad viene dada fundamentalmente por la aparición de efectos secundarios de estos fármacos, donde destaca principalmente la hipotensión sintomática, ya que se trata de pacientes con tendencia natural a la hipotensión y que además tienen necesidad de recibir otros fármacos hipotensores, ya sea por el beneficio pronóstico que han demostrado, como es el caso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina o los antagonistas de los receptores de

mineralocorticoides, o bien por la mejoría sintomática que producen, como es el caso de los diuréticos.

Todas estas recomendaciones de las guías que acabamos de comentar están realizadas para pacientes estables, que fueron los pacientes que se incluyeron en los estudios que soportan estas recomendaciones. Hasta la actualidad, y hasta donde nosotros conocemos, existen muy pocos datos sobre la utilidad del control de la frecuencia en la fase más vulnerable de esta patología, es decir, en pacientes que acaban de presentar una hospitalización por un episodio agudo de insuficiencia cardiaca.

Nuestro trabajo es el primer estudio aleatorizado que pretende valorar la seguridad y la utilidad del control precoz de la frecuencia cardiaca con la pronta adición de Ivabradina en asociación con betabloqueantes durante la fase de hospitalización, iniciando su terapia a las 24-48 horas del ingreso o tras la consecución de la estabilización del paciente. Como ya comentamos en el apartado de introducción, esta hipótesis surge fundamentalmente a raíz de los datos reportados en subestudios del SHIFT^{37,38}, donde parecía existir una relación directamente proporcional entre la precocidad en la consecución de cifras de frecuencia cardiaca bajas y el pronóstico a largo plazo; y a raíz del conocimiento del bajo porcentaje de pacientes en los que se alcanzan dosis medias o altas de betabloqueantes.

Concretamente, este subanálisis del SHIFT se realizó a los 28 días del inicio de la terapia farmacológica; aunque como también hemos comentado, se trataba de pacientes en la fase estable de la enfermedad.

Los resultados extraídos de nuestro estudio demuestran por un lado, la seguridad y la factibilidad del uso precoz y combinado de betabloqueantes más Ivabradina en este tipo de pacientes y en este tipo de escenario clínico. A su vez, permiten un significativo mejor control de la frecuencia cardiaca desde los estadíos más precoces tras el alta hospitalaria, manteniéndose esta diferencia durante el periodo de 12 meses de seguimiento que estaba previsto el estudio.

E incluso parece, por los resultados extraídos del análisis retrospectivo realizado, con un seguimiento medio de 27 meses, que este mejor control desde los estadíos más precoces permite que estos pacientes continúen presentando cifras más bajas de frecuencia cardiaca finalizado el periodo de intervención.

Con respecto a la dosis de betabloqueantes, aunque ya hemos comentado que existen metanálisis que han demostrado la relación directamente proporcional del control de la frecuencia con la reducción de mortalidad en pacientes tratados con betabloqueantes y no así con la dosis, nuestro estudio ha demostrado, que la adición y titulación de Ivabradina no va en detrimento de la titulación de betabloqueantes, no existiendo diferencias

entre ambos grupos con respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron dosis medias o altas de éstos (sí objetivamos diferencias entre ambos grupos con respecto a la dosis media de betabloqueantes a los 28 días y a los 4 meses del alta hospitalaria, siendo significativamente mayor en el grupo aleatorizado a la estrategia de tratamiento recomendada por las guías europeas de práctica clínica).

Esta mejoría del control de la frecuencia cardiaca se asoció a una mejora de la función sistólica ventricular izquierda en el grupo de intervención a partir de los 4 meses, manteniéndose tanto a los 12 como a los 27 meses de seguimiento, de tal manera que parece existir una relación entre el precoz y mantenido control de la frecuencia cardiaca con el uso en fase aguda de Ivabradina, y la mejora de la función sistólica de ventrículo izquierdo. Estos resultados no pueden ser razonablemente achacables a diferencias ni en el uso ni en la dosis de betabloqueantes.

Con un seguimiento medio de 27 meses, podemos afirmar que no hemos registrado ningún tipo de evento adverso farmacológico significativo derivado del uso de ivabradina durante esta fase de la enfermedad, ni a corto, ni a medio, ni a largo plazo, quedando demostrada la seguridad del uso de esta combinación farmacológica durante la fase más vulnerable de esta patología, que no deja de ser el ingreso por una descompensación, ya sea de novo o

crónica reagudizada. Solamente 7 pacientes del grupo de intervención (22,5 %) y 6 del grupo control (15, 8 %) tuvieron algún episodio de bradicardia (definida como una frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto), siendo ésta asintomática en todos los casos.

Y, aunque el tamaño muestral no estaba planteado para detectar diferencias en eventos cardiovasculares, no deja de ser llamativo el porcentaje de reducción del riesgo de presentar un ingreso por insuficiencia cardiaca o de mortalidad cardiovascular en el grupo de intervención. Concretamente, los pacientes aleatorizados al grupo de intervención presentan, a un seguimiento de 32 meses, un 48 % menos de riesgo de presentar un reingreso por insuficiencia cardiaca o de presentar una mortalidad de causa cardiovascular.

Si nos fijamos en el uso de Ivabradina en ambos grupos, también podemos extraer datos que resultan interesantes. Por definición del estudio, los pacientes aleatorizados al grupo de intervención comenzaban tratamiento con Ivabradina desde el ingreso. No fue necesaria su suspensión en ninguno de ellos durante la fase de hospitalización, por lo que en el tratamiento prescrito al alta hospitalaria, el 100 % de ellos se fueron tomando ivabradina. En el análisis realizado a los 28 días así como a los 4 meses, el 100 % de estos pacientes continuaban recibiendo tratamiento con Ivabradina, a pesar del aumento en el porcentaje de ellos en los que se había conseguido alcanzar una dosis media o

alta de betabloqueantes (respectivamente un 41,9 y un 46,7 %). No es hasta el año de seguimiento, cuando un porcentaje de estos pacientes, concretamente en torno a un 15 %, habían abandonado esta terapia para poder continuar titulando la dosis de betabloqueantes, ya que se encontraban con frecuencias cardíacas por debajo de los 60 latidos por minuto. Finalmente, en el análisis de los 27 meses de seguimiento el porcentaje de uso de Ivabradina había caído al 69 %, con una caída también del porcentaje de uso de dosis media/alta de betabloqueantes. Sin embargo, esta reducción del uso y de la dosis de uno y otro fármaco, no había repercutido en la frecuencia cardíaca media que continuaba siendo superponible a la obtenida a los 12 meses de seguimiento (61,8 frente a 62,2 latidos por minuto).

Con respecto al grupo control, por definición del estudio no se podía añadir Ivabradina hasta la consecución de la estabilidad, establecida a los 28 días del alta hospitalaria. El porcentaje de uso de Ivabradina va creciendo lenta pero progresivamente a lo largo del seguimiento de 12 meses estipulado en el estudio, y continua creciendo una vez los pacientes dejan de ser seguidos dentro del protocolo, lo que nos permite confirmar que en este grupo de pacientes se ha seguido la estrategia de tratamiento que recomiendan las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, y esto nos ha

permitido obtener una frecuencia cardiaca media por debajo de los 70 latidos por minuto a partir del cuarto mes tras el alta hospitalaria.

Pero, estos datos nos pueden llevar a realizar una reflexión que a su vez puede ser generadora de hipótesis, que es la siguiente: si la estrategia de coadministración de ambos fármacos ha demostrado seguridad en su uso sin ir en detrimento de una menor dosificación de betabloqueantes, permite un precoz y mantenido mejor control de la frecuencia cardiaca, valor "per se" con influencia pronóstica en este tipo de pacientes, y además, aunque el estudio no tiene potencia estadística para afirmar estos hallazgos, parece mejorar la función sistólica de ventrículo izquierdo y parece tener influencia con respecto a reducción de morbimortalidad, parece sensato optar por el inicio combinado de ambos fármacos para conseguir lo antes posible el control adecuado de la frecuencia cardiaca, con la suspensión posterior de Ivabradina en caso de que sea necesario para continuar titulando betabloqueantes, si la frecuencia cardiaca no nos permite mantener ambos fármacos.

Por lo tanto, los datos extraídos de este estudio refuerzan la idea de que es posible mejorar el tratamiento de este tipo de pacientes durante la fase aguda, la más vulnerable, la cual se asocia con el pronóstico a corto y a largo plazo. La precoz y rápida titulación de betabloqueantes y la concomitante adición durante la hospitalización de Ivabradina ha demostrado ser segura, a la

vez que nos permite conseguir de manera más precoz y estable el objetivo de frecuencia cardiaca.

Conclusiones

La estrategia de administración precoz y simultánea de betabloqueantes más ivabradina durante un episodio de descompensación por insuficiencia cardiaca, ya sea de novo o crónica descompensada, en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, y que se encuentran en ritmo sinusal ha demostrado:

1.- Ser factible y segura tanto durante la fase de hospitalización como en fases posteriores de estabilidad clínica.

2.- Mejorar el control de la frecuencia cardiaca, con cifras significativamente más bajas a los 28 días del alta hospitalaria, persistiendo estas diferencias durante los 12 meses de seguimiento del estudio, encontrándose el 100% de los pacientes dentro de los parámetros objetivo fijados por las guías actuales de manejo de la insuficiencia cardiaca al finalizar el periodo de seguimiento (por debajo de los 70 latidos por minuto).

3.- Mejorar la función ventricular sistólica de ventrículo izquierdo, con diferencias significativas en el análisis realizado a los 4 meses y a los 12 meses del alta hospitalaria.

4.- No ir en detrimento de la posibilidad de coadministración con betabloqueantes así como la tolerabilidad para continuar con su titulación,

- Efecto del tratamiento precoz con bloqueadores beta más ivabradina frente a solo bloqueadores beta en 127 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida-

consiguiendo un porcentaje de pacientes en los que se alcanzaron dosis medias o altas de estos similares a las del grupo control durante todo el seguimiento.

5.- Una tendencia a un mejor estado clínico, con un mayor porcentaje de pacientes en grados funcionales menos avanzados que en el grupo control.

6.- Una tasa similar de eventos cardiacos adversos mayores (mortalidad cardiovascular o reingresos por insuficiencia cardiaca) a los 12 meses de seguimiento.

7.- A largo plazo, los pacientes aleatorizados al grupo de intervención continuaron presentando un mejor control de la frecuencia cardiaca, una mejor función ventricular sistólica de ventrículo izquierdo, observándose además una clara tendencia a una reducción de los eventos cardiovasculares mayores.

Bibliografía

- 1.- Anguita M, Crespo MG, De Teresa E, Jiménez M, Alonso-Pulpón L, Muñiz J. Prevalence of Heart Failure in the Spanish General Population Aged Over 45 Years. The PRICE study. Rev Esp Cardiol. 2008; 61: 1041-9.
- 2.- Macintyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalised between 1986 and 1995. Circulation. 2000; 102: 1126-31.
- 3.- Norscini G, Vagnarelli F, Taglieri N, Cinti L, Semprini F, Nanni S et al. Mid-term and long-term mortality associate with heart failure in patients hospitalized for acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2014; 34 Suppl 1: 1342.
- 4.- CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med. 1987; 316: 1429-35.
- 5.- SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991; 325: 293-302.

6.- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure.

Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA. 1995; 273: 1450-6.

7.- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et

al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.

8.- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker

valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.

9.- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H et al.

Effect of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002; 106: 2194-9.

10.- CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol

Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999; 353: 9-13.

11.- MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic herat failure:

Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999; 353: 2001-7.

12.- Flather MC, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215-25.

13.- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. N Engl J Med. 1999; 341: 709-17.

14.- Zannad F, McMurray J, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med. 2011; 364: 11-21.

15.- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2003; 348: 1309-1321.

16.- Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997;337:1576–1583.

17.- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary

prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000;21:2071–2078.

18.- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000;101:1297–1302.

19.- Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102: 748–754.

20.- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877–883.

21.- Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2004;292:2874–2879.

22.- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:2151–2158.

23.- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.

24.- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.

25.- Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.

26.- Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.

27.- Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L et al. Long term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization–Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:628–634.

28.- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.

29.- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:3547–3556.

30.- Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.

31.- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.

32.- Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–1701.

33.- Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.

34.- Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in

patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.

35.- Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkevnik J et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J* 2013;34:2592–2599.

36.- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1221-30.

37.- Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf*. 2008; 31:95-107.

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

39.- Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 886-94.

40.- Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-

Sendon J et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study.

Clin Res Cardiol. 2013; 102: 11-22.

41.- Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J. 2011; 32: 2507-15.

42.- Borer JS, Bohm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study).

43.- Mc Murray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33: 1787-847.

44.- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-200.

45.- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis:

B-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure, Ann Intern Med. 2009; 150: 784–794.

46.- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur Heart J.* 2010; 12: 1076-84.

47.- Ivabradine in acute coronary síndromes: Protection beyond heart rate lowering. Niccoli G, Borovac JA, Vetrugno V, Camici PG, Crea F. *Int J Cardiol.* 2017; 236: 107-12.

48.- Shavarov AA, Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Clinical efficacy and safety of early administration of ivabradine in patients with acute coronary síndrome. *Kardiologija.* 2015; 55: 54-62.

49.- Trivi M, Forti L, Conde D, Diez M. Adding ivabradine may reduce elevated heart rate in acute patients when B blockers are ineffective. *Am J Emerg Med.* 2014; 81: 202-6.

50.- Chia PL, Foo D. Ivabradine is BEAUTIFUL in concurrent acute coronary syndrome and stroke. *Int J Cardiol.* 2013; 163: e21-2.

51.- Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with antiangiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 2004; 44: 913-8.

52.- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain

natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 1996; 91: 283-91.

53.- Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, MacCallum H, Webb DJ, Cockcroft JR. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 159-64.

54.- Maric C, Zheng W, Walther T, Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. *Nephron physiol*. 2006; 103: 149-56.

55.- Khun M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol*. 2004; 99: 76-82.

56.- Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 103-11.

57.- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002; 106: 920-6.

58.- Mc Murray J, Packer M, Desay AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A et al.

Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993-1004.

59.- Hidalgo F, Anguita M, Castillo JC, Rodriguez S, Pardo L, Durán E et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients with heart failure and reduced ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol.* 2016; 217: 7-11.

60.- Hidalgo F, Carrasco F, Castillo JC, Rodríguez S, Pardo L, Durán E et al. Early therapy with beta blockers plus ivabradine versus beta blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced ejection fraction (ETHIC-AHF study): Results at one-year follow-up. *Int J Clin Cardiol.* 2017; 4: 093.

61.- Hidalgo F, Carrasco F, Castillo JC, Anguita M. Effect on long-term outcomes of early treatment with ivabradine plus beta-blockers in patients hospitalized with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2017 (Accepted).

