

Revisión del estudio “SHIFT”

Ana Sofía Cervantes Esnaurrizar^{1*}

¹ Estudiante de la Escuela de Medicina, División de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro.

* Correspondencia: sofia_cervantes@anahuac.mx

Resumen

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC con FEVI baja) representa una importante causa de mortalidad y morbilidad mundialmente, por lo que optimizar las estrategias terapéuticas continúa siendo una prioridad. Por ello en este artículo se realiza una revisión crítica del estudio “SHIFT” el cual generó la recomendación de utilizar ivabradina como un agente farmacológico complementario en pacientes con IC crónica con FEVI baja, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca mayor a 70 lpm. Este es un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que demostró una reducción en las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC; sin embargo, no demostró reducción significativa de la mortalidad cardiovascular. Asimismo, tiene diversas limitaciones como una baja representatividad poblacional, estrictos criterios de inclusión y la naturaleza complementaria del tratamiento. Se concluye que SHIFT aporta evidencia valiosa que respalda el uso complementario de ivabradina en pacientes con criterios específicos con el objetivo de mejorar la estabilidad clínica y aminorar la carga hospitalaria.

1. Introducción

El estudio “Ivabradine and outcomes in chronic heart failure”, también conocido como SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the IF inhibitor Ivabradine Trial, por sus siglas en inglés), fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con placebo y grupos paralelos publicado en agosto del 2010 en la revista Lancet [1]. Los resultados de este estudio contribuyeron a sustentar el uso de ivabradina como un fármaco complementario en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida que cumplen ciertos criterios específicos [2].

Este estudio tiene como base el conocimiento de que una frecuencia cardíaca elevada aún en reposo representa un factor de riesgo para complicaciones o resultados negativos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (IC). Gracias a estudios epidemiológicos y observacionales se ha visto que la frecuencia cardíaca mayor a 70 lpm en disfunción ventricular izquierda y enfermedad coronaria se asocia a 34 % mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares, así como un aumento del 53 % en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Se observó una asociación directa entre la frecuencia cardíaca y el riesgo de muerte, muerte cardiovascular y hospitalizaciones [1].

Para ese momento la insuficiencia cardíaca se presentaba en alrededor de 2-3 % de la población de países desarrollados y tenía un pobre pronóstico a pe-

sar de tratamiento. El tratamiento estándar consistía en betabloqueadores y antagonistas del sistema renina-angiotensina; esto ya disminuía la morbimortalidad y el remodelado del ventrículo izquierdo asociado a la enfermedad [1]. En el 2021, a poco más de diez años del estudio SHIFT, la AHA (American Heart Association) estimó una prevalencia de aproximadamente el 1.8 % de la población estadounidense. Así mismo, Canadá y Europa reportaron prevalencias entre uno y dos por ciento de su población [3]. Estas cifras sugieren que la insuficiencia cardíaca continúa representando una carga importante para los sistemas de salud a nivel mundial.

La ivabradina permite disminuir la frecuencia cardíaca sinusal sin alterar la presión arterial, la contractilidad miocárdica ni la conducción intracardiaca. Esto se debe a que es un inhibidor específico de la corriente If del nodo sinoauricular [1]. Esta corriente, también conocida como “funny current” es esencial para el control de la frecuencia cardíaca. Se activa al final del periodo de repolarización, cuando la membrana alcanza los -50 mV, y es una corriente de sodio que entra a las células del marcapasos; esta entrada de sodio genera una pequeña disminución en el potencial de membrana. Por ello, es responsable de la despolarización diastólica y generar el siguiente potencial de acción en el marcapasos cardíaco [4].

2. Desarrollo

El objetivo del estudio SHIFT fue evaluar el efecto que tiene la disminución de la frecuencia cardíaca por medio de un inhibidor selectivo de la corriente If en el nodo sinusal (Ivabradina) en los resultados y pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Para esto se diseñó un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego, con placebo y grupos paralelos que incluía pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa con falla sistólica del ventrículo izquierdo (es decir, con FEVI reducida) [1]. Este diseño permite considerar al ensayo como un estudio farmacológico significativo y de buena calidad pues el ensayo doble ciego aleatorizado con placebo es el método de elección para analizar la eficacia y seguridad de nuevos terapéuticos [2].

El estudio incluyó 6558 pacientes de 677 centros médicos en 37 países. Para ser incluidos los pacientes debían ser mayores a 18 años, tener ritmo sinusal y frecuencia cardíaca mayor a 70 lpm en un electrocardiograma de 12 derivaciones en dos visitas consecutivas, tener síntomas estables de IC crónica por 4 o más semanas, una hospitalización en los doce meses previos por una agudización de la IC y una FEVI menor a 35 %. Se excluyeron aquellos pacientes cuya causa de IC fuera cardiopatía congénita o enfermedad valvular primaria severa, aquellos que hubieran tenido un infarto de miocardio, marcapasos por más de 40 % del día, flutter o fibrilación auricular o hipotensión sintomática en los últimos 2 meses. Los pacientes incluidos debían tener un tratamiento base óptimo y estable por al menos 4 semanas. No se permitió el tratamiento con calcio antagonistas no dihidropiridínicos, antiarrítmicos clase I o inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 [1]. El número de participantes y los criterios de inclusión y/o exclusión tan claros permiten al estudio evaluar de una mejor manera la efectividad de la ivabradina en el contexto específico de IC con FEVI reducida y FC > 70 lpm; sin embargo, es cierto que los estudios clínicos pueden tener limitaciones cuando se trata de representar a la población general.

Posteriormente se aleatorizaron los pacientes por medio de una computadora en dos grupos, uno que recibiría la ivabradina y el otro que recibiría un placebo. Es importante mencionar que quienes realizaron el software y verificaron la aleatorización no estuvieron presentes en ninguna otra parte del estudio generando así un ensayo doble ciego en donde ni el paciente ni el científico conoce a qué grupo se asignó el placebo y a cuál el medicamento. Después se comenzaron a dar las dosis de Ivabradina; en un inicio eran 5 mg cada 12 horas y a los 15 días se ajustaron las dosis. A aquellos pacientes que tuvieran FC > 60 lpm se les aumentó la dosis a 7.5 mg y a aquellos con FC < 50 lpm se disminuyó la dosis a 2.5

mg; aquellos que tenían FC de 50-60 lpm se mantuvieron con la misma dosis. En el día 28 se comenzaron las visitas cada 4 meses en donde se mantenía o ajustaba la dosis [1].

El siguiente diagrama explica mejor la distribución de los pacientes participantes.

El estudio tuvo como desenlace (endpoint) principal a medir la muerte por causa cardiovascular o la hospitalización por empeoramiento de la IC. Como primer desenlace secundario se tuvo la muerte cardiovascular o la hospitalización de pacientes que recibían al menos 50 % de la dosis diaria de betabloqueador indicada por la Sociedad Europea de Cardiología al momento de aleatorización; es decir, el mismo desenlace, pero en un subgrupo específico. Otros endpoints fueron muerte por cualquier causa, hospitalización por cualquier causa, hospitalización por infarto miocárdico no letal, así como cambios en la capacidad funcional del paciente según la NYHA o el reporte del paciente o un familiar [1]. Conocer los endpoints de un ensayo clínico resulta vital cuando se le está juzgando ya que los endpoints son aquellos resultados, objetivos o medidas específicas que se analizan o analizaron en el estudio; en el caso del estudio SHIFT los endpoints definidos van claramente ligados al objetivo del ensayo.

Los análisis estadísticos fueron realizados con la versión 9.1 de SAS. Se utilizó el modelo de Cox para estimar el efecto del tratamiento y el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de tiempo hasta evento, con un intervalo de confianza de 95 %. Es importante mencionar que todos los análisis se ajustaron a la población general y a un subgrupo que tenía al menos el 50 % de la dosis recomendada diaria de betabloqueador; esto permitió comparar el efecto del placebo (aquellos pacientes solo con el tratamiento convencional) contra el efecto que tenía la ivabradina y evaluar que dicho efecto se mantuviera en pacientes correctamente tratados. Así mismo, los valores P se calcularon con el método de Fisher; este sirve para calcular las diferencias en frecuencias de eventos entre las muestras, en este caso se utilizó para calcular las diferencias en frecuencia de efectos adversos entre el grupo de pacientes con ivabradina y el grupo placebo [1].

Habiendo analizado la metodología del estudio y considerando que posee un diseño y análisis estadístico sólido es posible analizar los resultados de este. Para esto es importante establecer que, como se observa en la figura 1, algunos pacientes y centros no fueron incluidos en el análisis de resultados por diversas razones por lo que los resultados que presenta el estudio fueron basados en 6505 pacientes. De estos pacientes la edad promedio fue 60.4 años, 76 % eran hombres y 89 % eran de raza caucásica; estos datos poblacionales son importantes de considerar al tomar una decisión clínica ya que

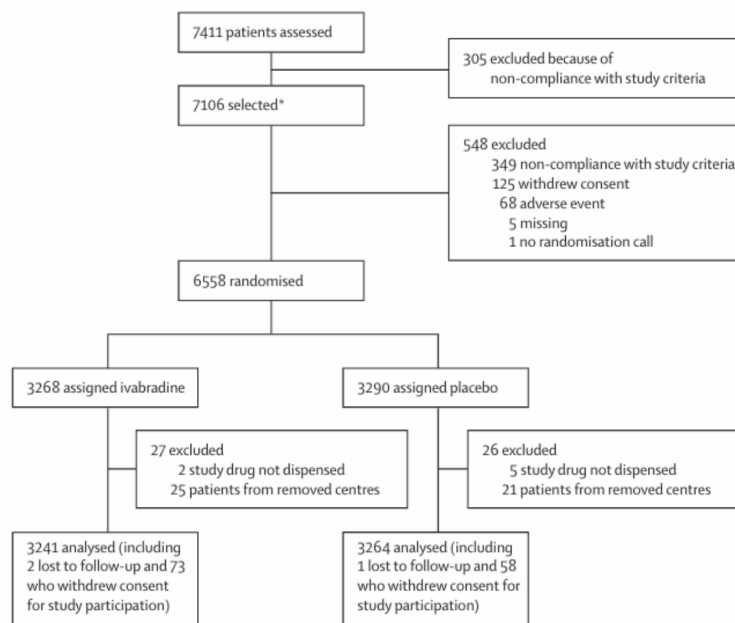


Figura 1: Perfil del ensayo clínico. [1]

la predominancia de participantes masculinos caucásicos limita la generalización de los resultados a mujeres y otras poblaciones. Otros puntos vitales al tomar decisiones clínicas es que la FC promedio fue 79.9 lpm, la FEVI fue de 29.0 % y los pacientes se encontraban en estadios NYHA II-IV, esto debido a que las anteriores son las indicaciones que favorecen el uso de ivabradina en pacientes con IC. Así mismo, la dosis promedio fue de 6.4 mg cada 12 horas evaluado a los 28 días y después 6.5 mg dos veces al día al año. En los primeros 28 días la caída neta de la FC en pacientes con ivabradina fue de 10.9 lpm y, al año, fue de 8.1 lpm a diferencia de los pacientes con placebo [1].

Los desenlaces de cada grupo se pueden ver a continuación.

El desenlace principal (muertes cardiovasculares u hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) ocurrió en el 29 % de los pacientes con placebo, pero, únicamente en el 24 % de aquellos con ivabradina; esto representa un HR de 0.82, un intervalo de confianza de 95 % 0.75-0.9 y un valor $p < 0,001$. El efecto más importante fue sobre las hospitalizaciones las cuales ocurrieron en el 21 % de pacientes con placebo y en el 16 % de los pacientes con el medicamento; HR de 0.74 y $p < 0,0001$. Esto indica diferencia estadísticamente positiva de los datos y una reducción relativa del riesgo de 18 %; en otras palabras, la ivabradina sí fue eficaz en la reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC y FC elevadas. Sin embargo, la ivabradina no disminuyó significativamente las muertes cardiovasculares. En otras palabras, el beneficio estuvo impulsado por las hospi-

talizaciones y no por la mortalidad, recordando que el desenlace del ensayo era compuesto [1].

Otros resultados positivos de importancia incluyen: la reducción de la muerte por insuficiencia cardiaca ($p = 0,014$), mejoría de la clase NYHA en 28 % de los pacientes con ivabradina, mejoría global de los pacientes con ivabradina tanto reportada por los pacientes como por los médicos, consistencia de los efectos de la ivabradina en el subgrupo con las dosis recomendadas de betabloqueadores y menos efectos adversos severos en el grupo de ivabradina. Por otro lado, algunos resultados negativos de relevancia fueron: no se encontró diferencia en la tasa de muertes entre ambos grupos, el efecto más significativo solo se encontró en el subgrupo con FC > 77 lpm, el 1 % de los pacientes con ivabradina abandonaron el estudio debido a bradicardia (10 % la presentaron) y la ivabradina ocasionó efectos adversos visuales (fosfenos) en el 3 % de los pacientes [1].

Estos resultados demuestran que la ivabradina no disminuyó significativamente la mortalidad de los pacientes con IC de FEVI reducida, sin embargo, sí disminuyó la frecuencia de hospitalizaciones por empeoramiento de esta patología. Esto es relevante para las decisiones clínicas ya que indica que si bien, el médico al prescribir ivabradina no reducirá significativamente la muerte cardiovascular sí disminuirá las hospitalizaciones del paciente. Disminuir las hospitalizaciones del paciente puede traducirse en menor riesgo de complicaciones como infecciones o deterioro funcional que se relacionan con la estancia hospitalaria. Así mismo, el estudio reporta mejoría percibida por los pacientes lo cual es

	Ivabradine group (n=3241)	Placebo group (n=3264)	HR (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure	793 (24%)	937 (29%)	0.82 (0.75–0.90)	<0.0001
Mortality endpoints				
All-cause mortality	503 (16%)	552 (17%)	0.90 (0.80–1.02)	0.092
Cardiovascular mortality	449 (14%)	491 (15%)	0.91 (0.80–1.03)	0.128
Death from heart failure	113 (3%)	151 (5%)	0.74 (0.58–0.94)	0.014
Other endpoints				
All-cause hospital admission	1231 (38%)	1356 (42%)	0.89 (0.82–0.96)	0.003
Hospital admission for worsening heart failure	514 (16%)	672 (21%)	0.74 (0.66–0.83)	<0.0001
Any cardiovascular hospital admission	977 (30%)	1122 (34%)	0.85 (0.78–0.92)	0.0002
Cardiovascular death, or hospital admission for worsening heart failure, or hospital admission for non-fatal myocardial infarction	825 (25%)	979 (30%)	0.82 (0.74–0.89)	<0.0001

Data are number of first events (%), hazard ratio (HR; 95% CI), and p values.

Table 3: Effects on primary and major secondary endpoints

Figura 2: Desenlaces de cada grupo en el estudio SHIFT. [1]

un factor importante a considerar cuando se recomienda un medicamento. Otro punto relevante a considerar son los efectos adversos reportados en el estudio, fofenos y bradicardia, ya que al indicar el medicamento se deberán comentar al paciente para que este sepa qué esperar al consumirlo.

3. Discusión

SHIFT fue un ensayo relevante para el tratamiento de IC crónica, sin embargo, tiene diversas limitaciones. Entre las principales se encuentra la poca representación en la población estudiada, la mayoría (89 %) de la población fue caucásica, masculina y con edad cercana a 60 años lo cual limita la extrapolación de los resultados a otras etnias, sexos y edades. Otra limitación relevante es la especificidad de los criterios de inclusión (pacientes con IC crónica de FEVI reducida con ritmo sinusal y FC > 70 lpm) lo cual restringe la utilización del medicamento en pacientes que no cumplan con dichos criterios. Aunado a esto, es importante mencionar que los resultados fueron evaluados en pacientes que ya contaban con un tratamiento base por lo que la ivabradina actualmente solo se debe considerar como un medicamento complementario. Finalmente, es vital recordar que, como mencionan Das et al. [2], a pesar de que los ensayos clínicos son el estándar para evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos nuevos pueden no representar a la población general y tener validez externa limitada; por esto es importante continuar la evaluación del medicamento cuando este ya está en el mercado y siendo

usado clínicamente.

4. Conclusiones

En conclusión, el ensayo clínico SHIFT demostró que la ivabradina fue eficaz en la disminución de las hospitalizaciones de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y frecuencia cardíaca mayor a 70 lpm en ritmo sinusal; sin embargo, no demostró reducción significativa en la muerte cardiovascular de dichos pacientes. Por lo tanto, SHIFT aportó evidencia que respalda el uso complementario de ivabradina en pacientes con criterios específicos con el objetivo de mejorar la estabilidad clínica y aminorar la carga hospitalaria, siempre considerando las limitaciones que el ensayo tuvo.

Referencias

- [1] Swedberg K, Komajda M, Böhm 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(9744):875-85.
- [2] Das D, Savarese G, Dahlström U, Fu M, Howlett J, Ezekowitz JA, et al. Ivabradine in heart failure: the representativeness of SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment With the IF Inhibitor Ivabradine Trial) in a broad population of patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):e004112.
- [3] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res*. 2021;128(10):1421-34.
- [4] Scicchitano P, Carbonara S, Ricci G, Mandurino C, Locorotondo M, Bulzis G, et al. HCN channels and heart rate. *Molecules*. 2012;17(4):4225-53.