

Estudio BEAUT/fUL

Reducción de la morbi-mortalidad con Ivabradina

*Dr. Luis Rodríguez Padial
Servicio de Cardiología
Hospital « Virgen de la Salud »
Toledo*

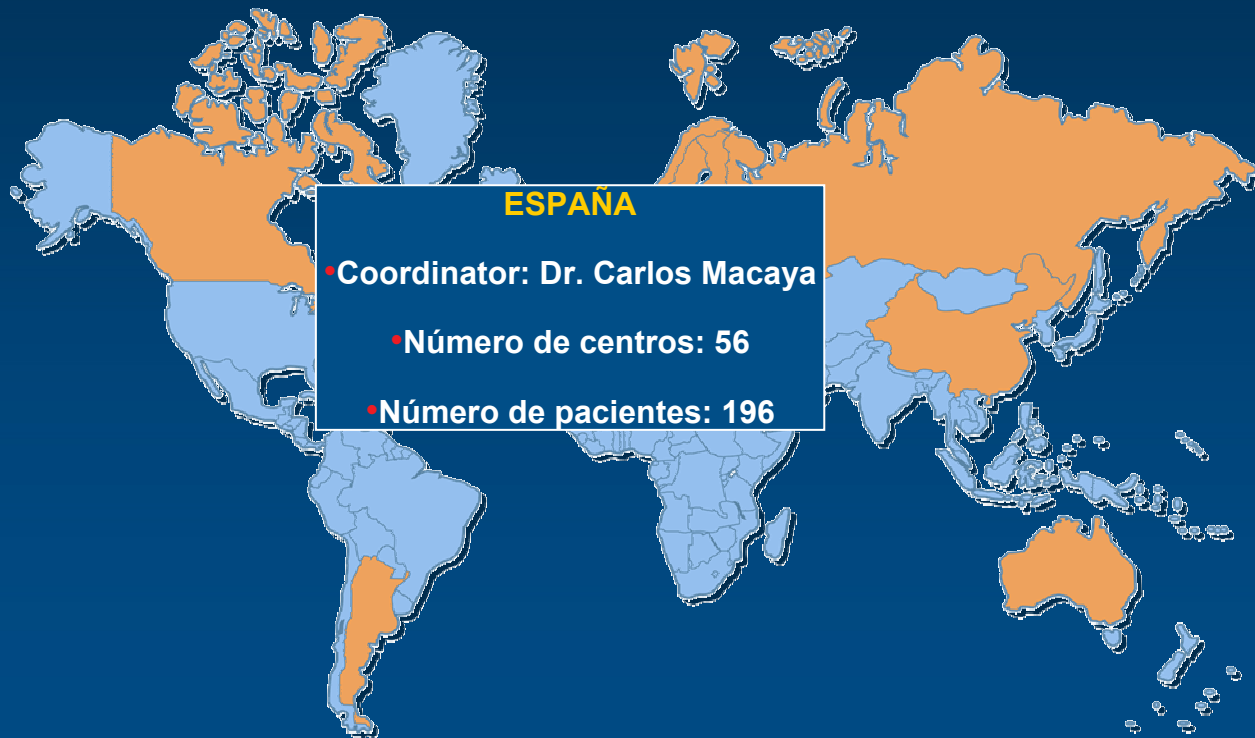
Ivabradina: ventajas de la reducción exclusiva de la frecuencia cardiaca

- No altera otros parámetros electrofisiológicos
- Prolonga la diástole y respeta la relajación ventricular
- Respeto la vasodilatación coronaria
- Preserva la contractilidad miocárdica
- No afecta a la presión arterial

BEAUTIFUL

10.917 participantes con:

Enfermedad arterial coronaria documentada y disfunción ventricular izquierda
Ritmo sinusal y frecuencia cardiaca en reposo ≥ 60 lpm



781 centros en **33 países** de los 4 continentes

BEAUTIFUL: Objetivo

Fisiopatológico

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

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

BEAUTIFUL: Objetivo

Clínico

Valorar la reducción de eventos cardiovasculares de Ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y DVI

- Objetivo clínico principal:
 - Muerte Cardiovascular
 - Hospitalización por IAM mortal y no mortal
 - Hospitalización por comienzo o descompensación de IC

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

Criterios de inclusión y exclusión principales

Criterios de inclusión:

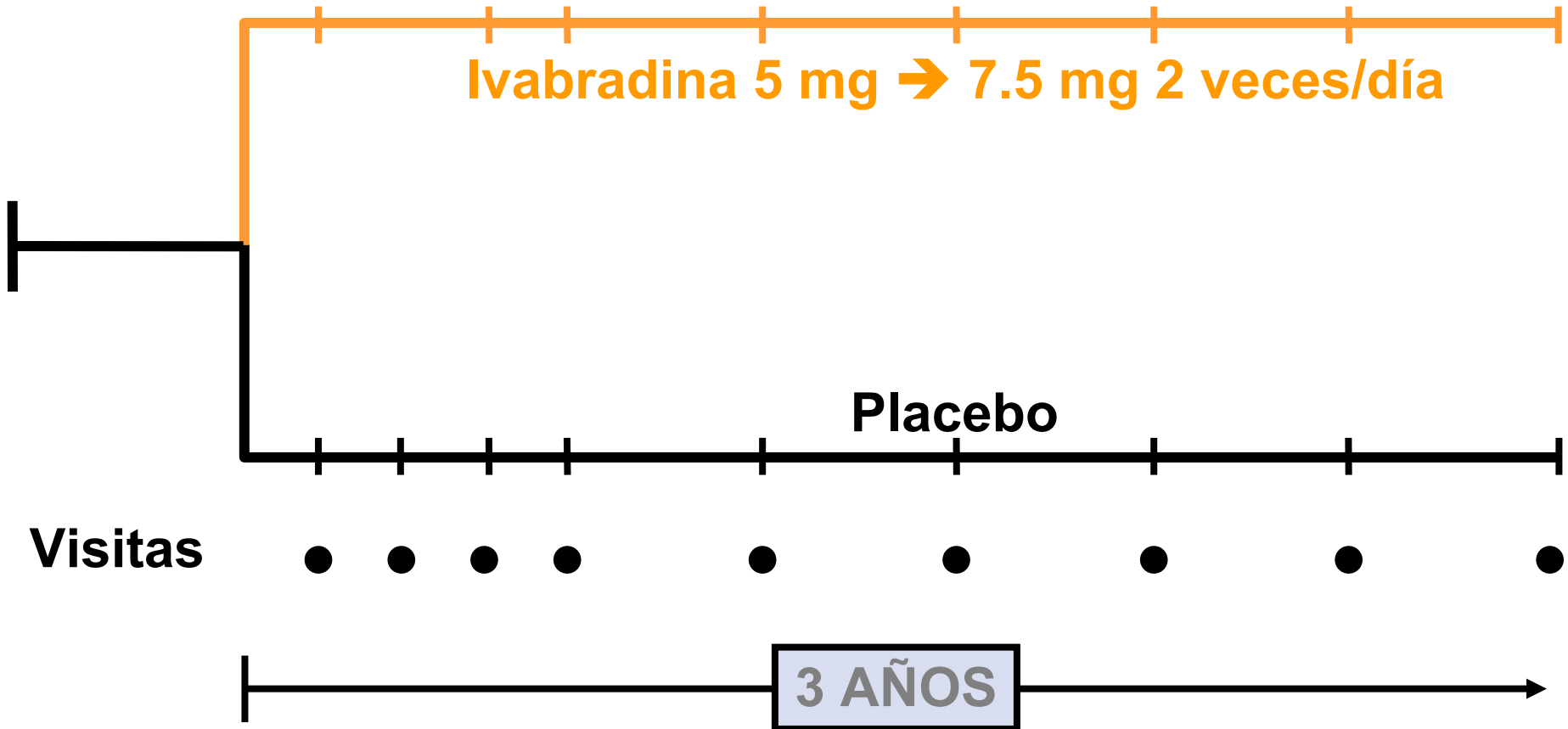
- Enfermedad coronaria documentada (con o sin angina)
- Disfunción ventricular izquierda sistólica (FE < 40% y Dtd > 56 mm)
- Ritmo sinusal y FC \geq 60 lpm
- Estables desde el punto de vista clínico y terapéutico
- Tratamiento óptimo a criterio del investigador (betabloqueantes, estatinas, IECAs, antitrombóticos)

Criterios de exclusión:

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

Diseño del estudio

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



BEAUTIFUL Descripción de la población del estudio

	Placebo	Ivabradina	Todos
Número pacientes	5438	5479	10 917
Edad, años	65.0 (8.4)	65.3 (8.5)	65.2 (8.5)
Hombres, %	83	83	83
PA Sistólica, mm Hg	127.9 (15.5)	128.1 (15.7)	128.0 (15.6)
PA Diastólica, mm Hg	77.5 (9.2)	77.4 (9.3)	77.5 (9.3)
FC en reposo, lpm	71.6 (9.9)	71.5 (9.8)	71.6 (9.9)
Fracción de eyección %	32.3 (5.5)	32.4 (5.5)	32.4 (5.5)

Los valores entre paréntesis son desviaciones estándar

BEAUTIFUL

Características población

Hombres = 83%

Mujeres = 17%

Edad media = 65.2 años

98.7% Caucasiano

Diabéticos = 36%

Síndrome Metabólico = 39.3%

Insuficiencia cardiaca (NYHA):

- Clase I = 15%
- Clase II = 62%
- Clase III = 23%

FC a la inclusión ~ 72 bpm

BP ~ 128 / 77 mmHg

FEVI = 32.0%

DDFVI = 66 mm

Tratamientos concomitantes:

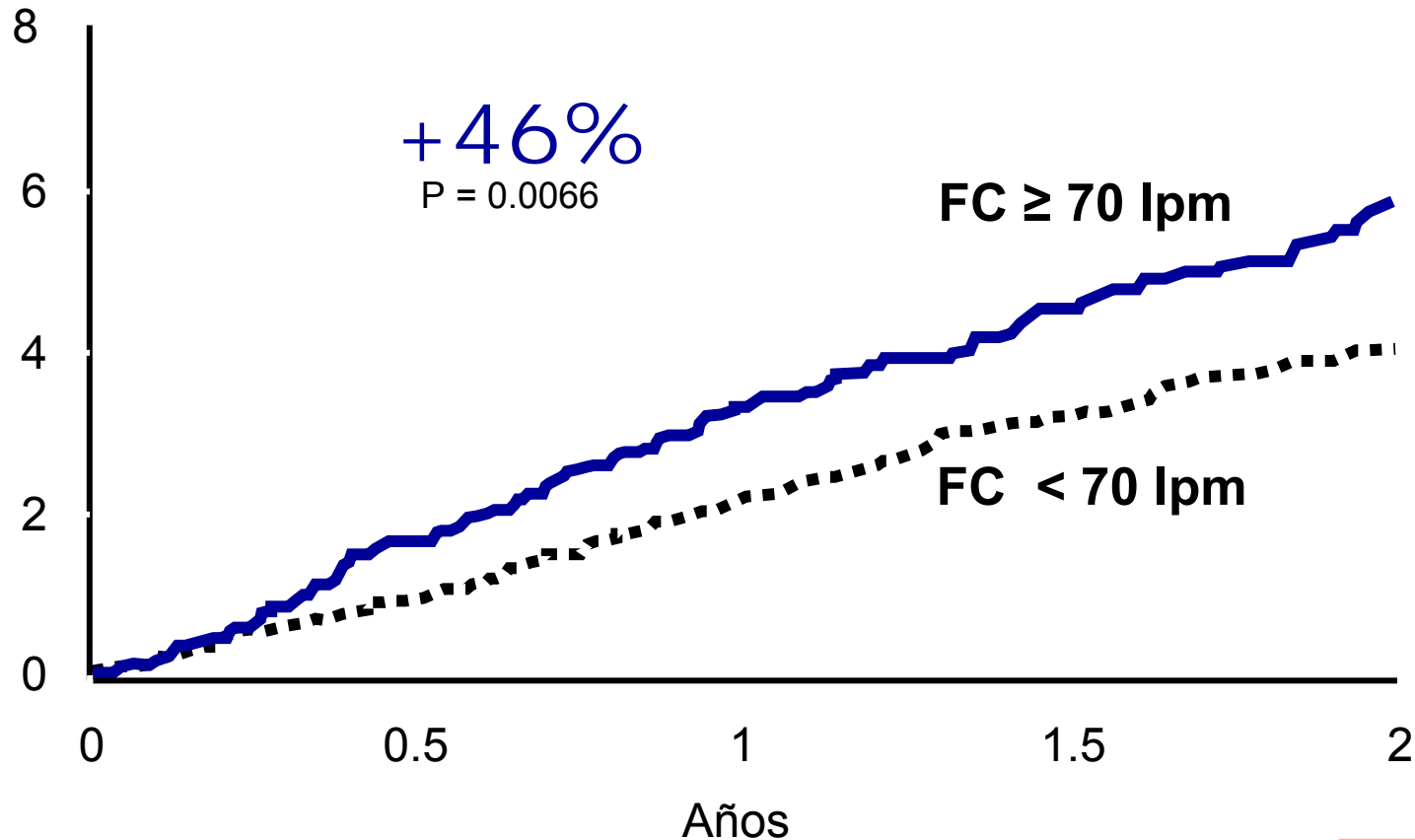
- IECAs = 90%
- Estatinas = 74%
- Antitromb. = 94%
- Beta-bloqueantes = 87%

Dosis Ivabradina

- ✓ 5 mg bid: 34%
- ✓ 7.5 mg bid: 66%

Frecuencia cardiaca como factor pronóstico de hospitalización por IM

% con hospitalización por IM mortal y no mortal

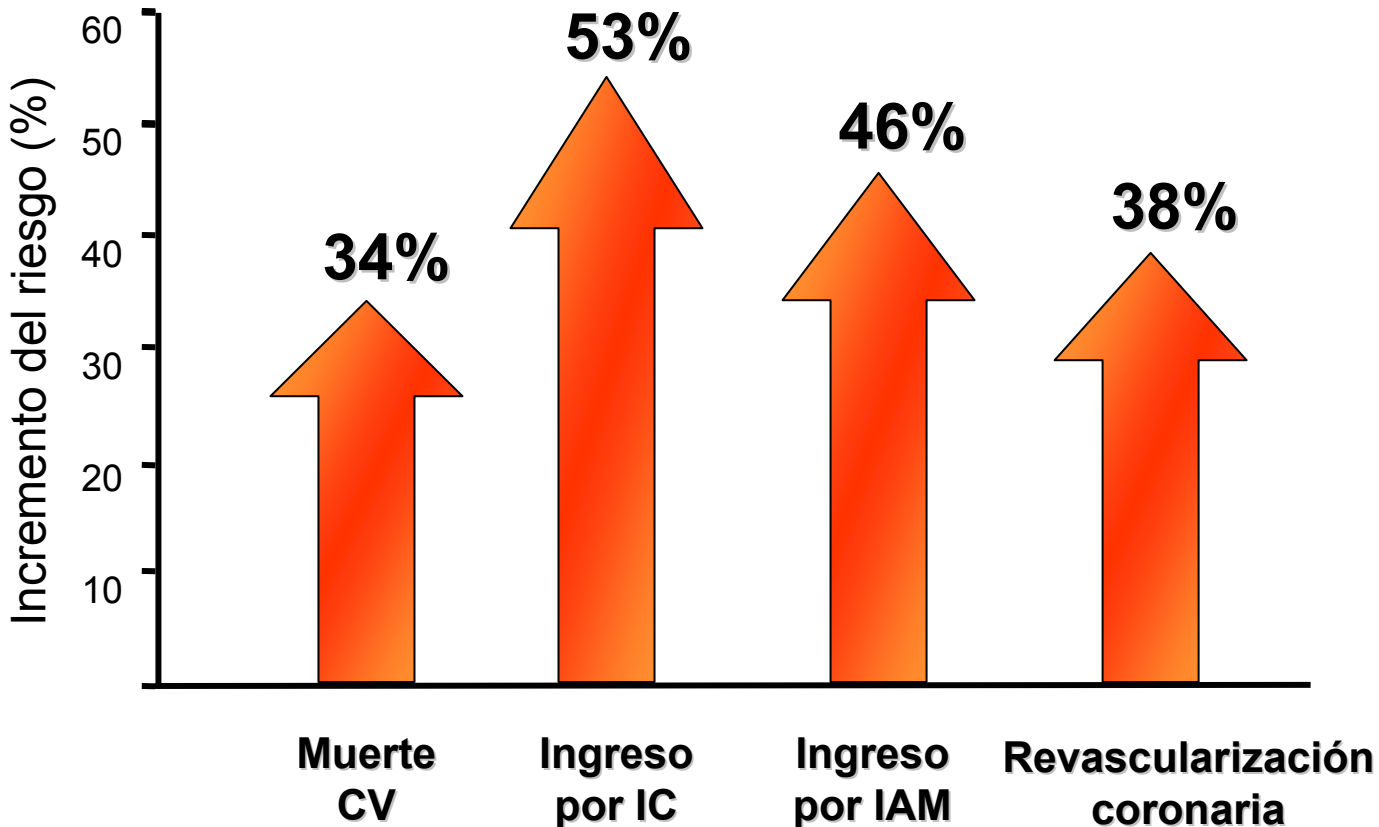


Nivel de probabilidad = 1.46 (1.11 – 1.91)



Frecuencia cardiaca como factor pronóstico de eventos cardiovasculares (grupo placebo)

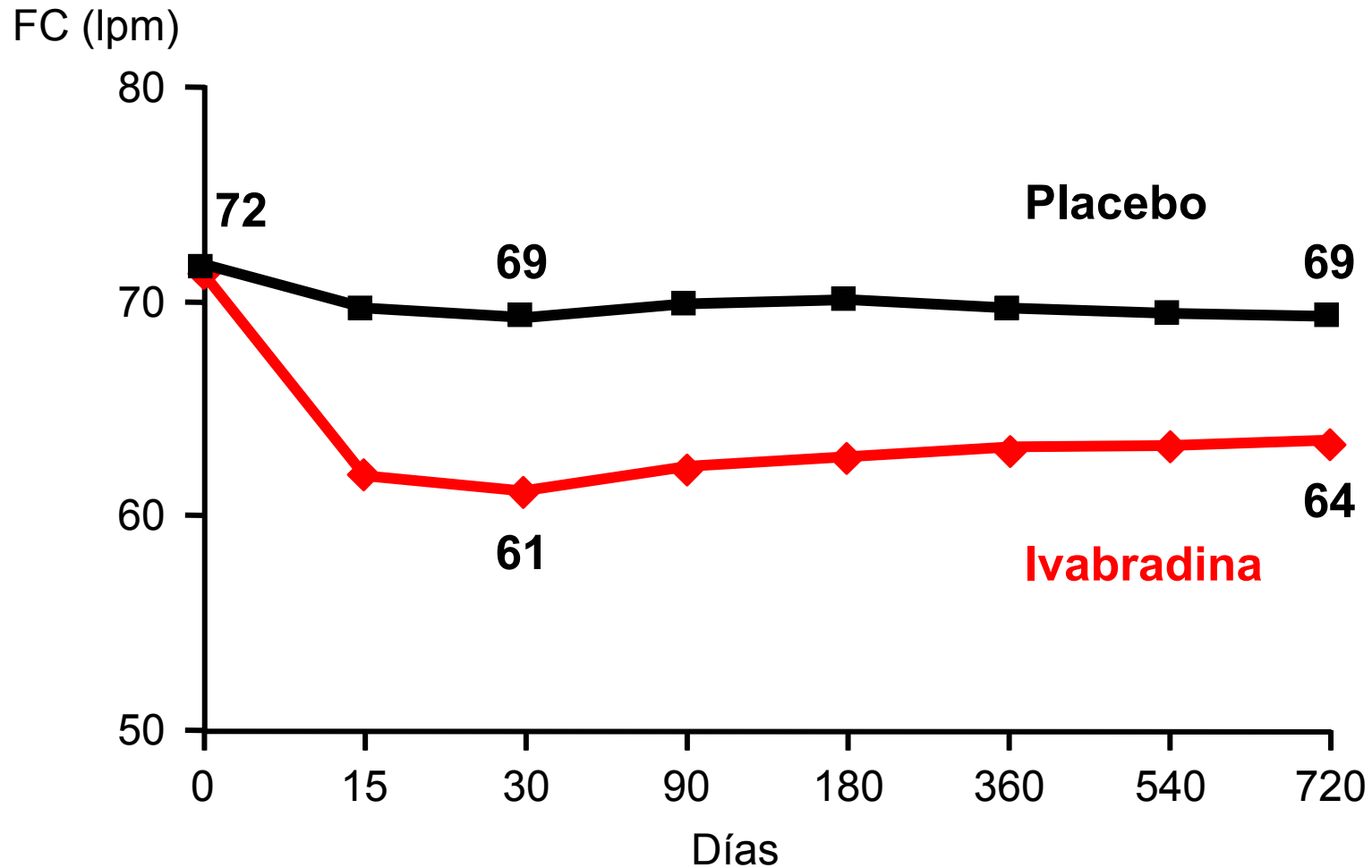
FC inicial ≥ 70 lpm vs < 70 lpm



- Esta es la primera evaluación prospectiva de la importancia de la frecuencia cardiaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda
- Una frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm es un factor pronóstico de muerte cardiovascular, hospitalización por IC, IM y revascularización.
- La frecuencia cardiaca debería considerarse como un factor pronóstico y ser utilizada para definir el tratamiento farmacológico óptimo.

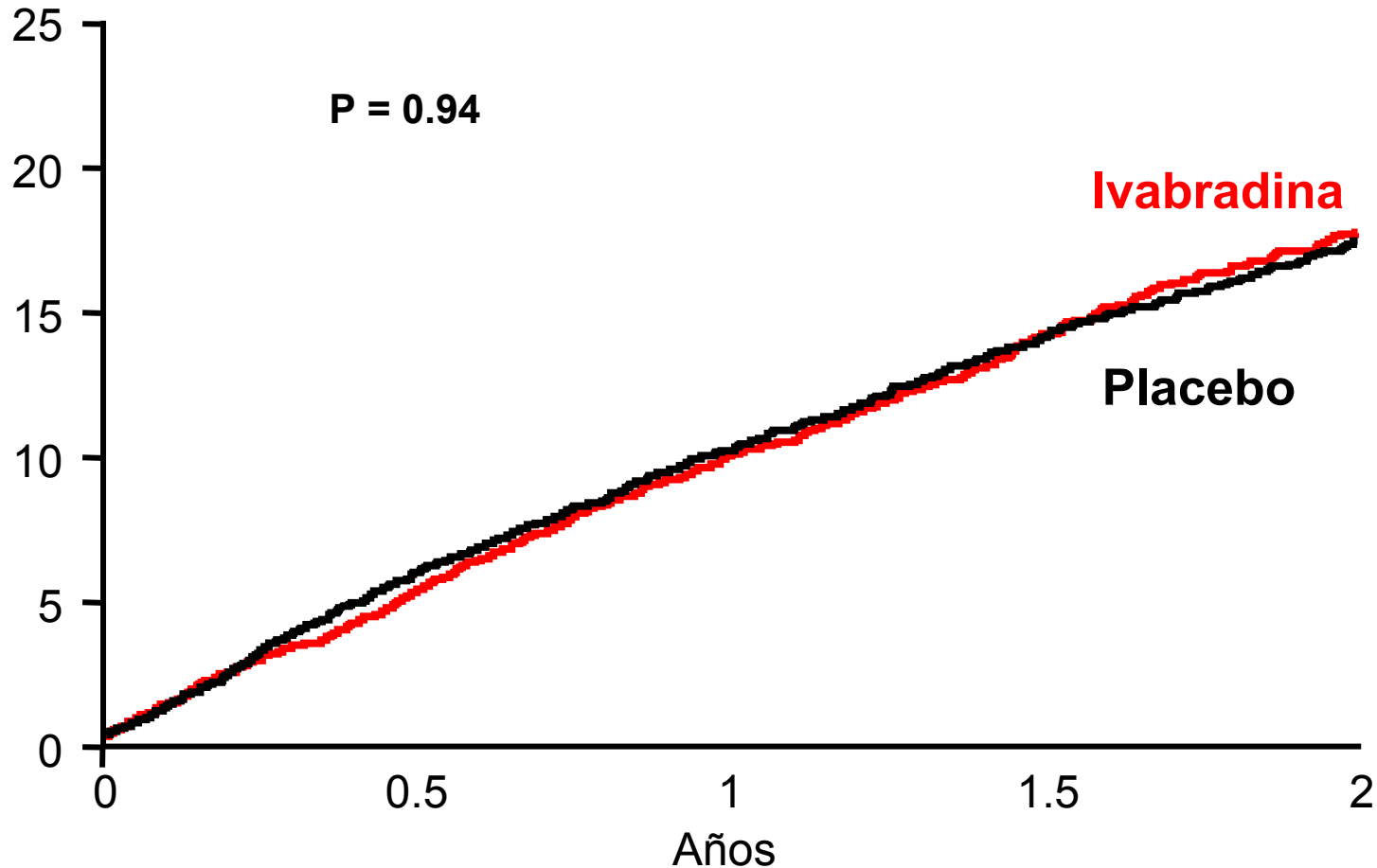
Reducción media de la FC en la población total

Dosis media de Ivabradina = 6.18 mg 2/día



Criterio principal compuesto (Población total)

Incidencia acumulada (%)



Razón de riesgo = 1.00 (0.91 – 1.10)

Similar incidencia de acontecimientos adversos serios

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

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

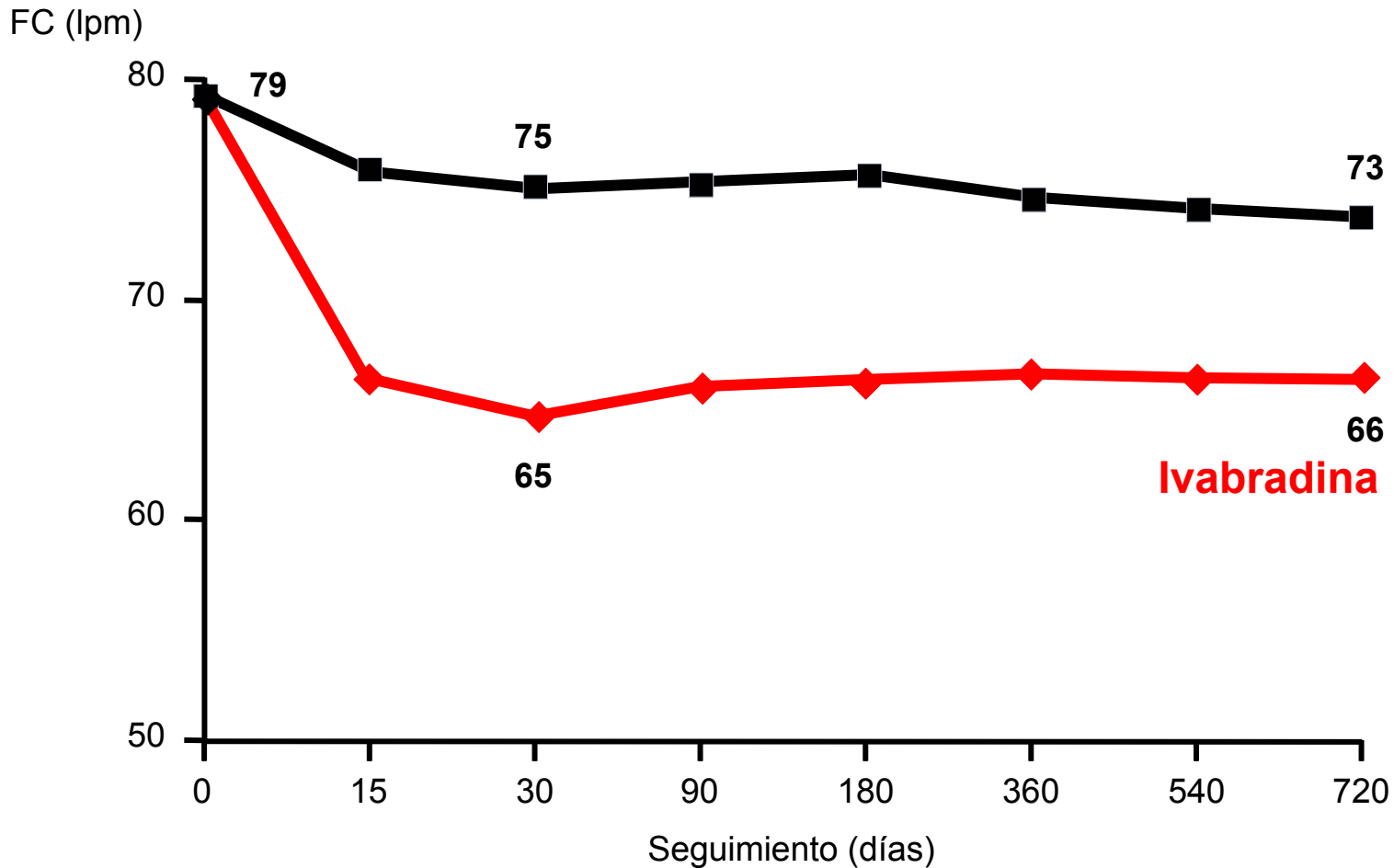
Abandonos del tratamiento (Población total n=10.917)

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

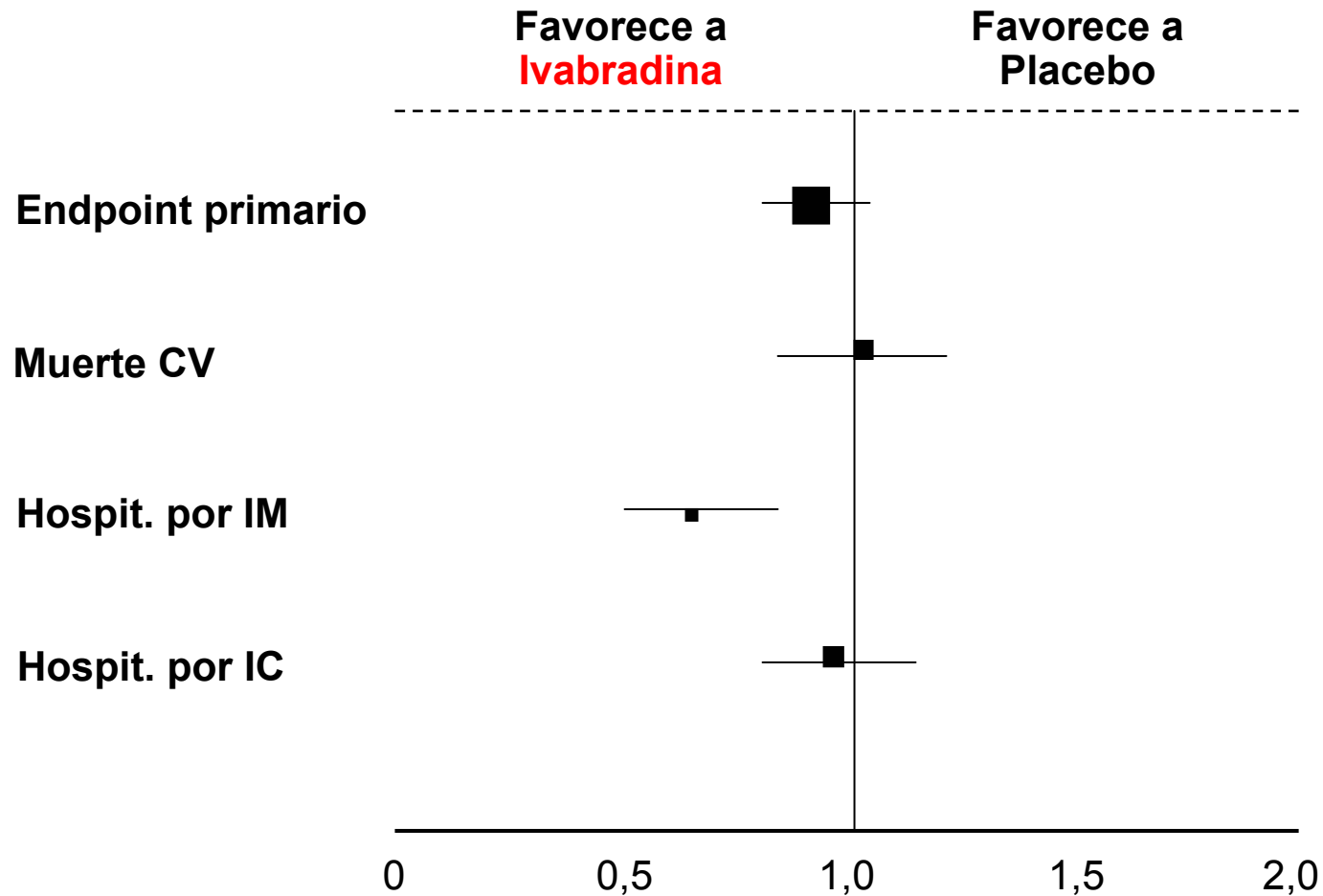
Por protocolo debían abandonar los pacientes con FC < 50 lpm con dosis de 5mg 2/día, aunque estuvieran asintomáticos

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

Dosis media de Ivabradina = 6.64 mg 2 veces al día



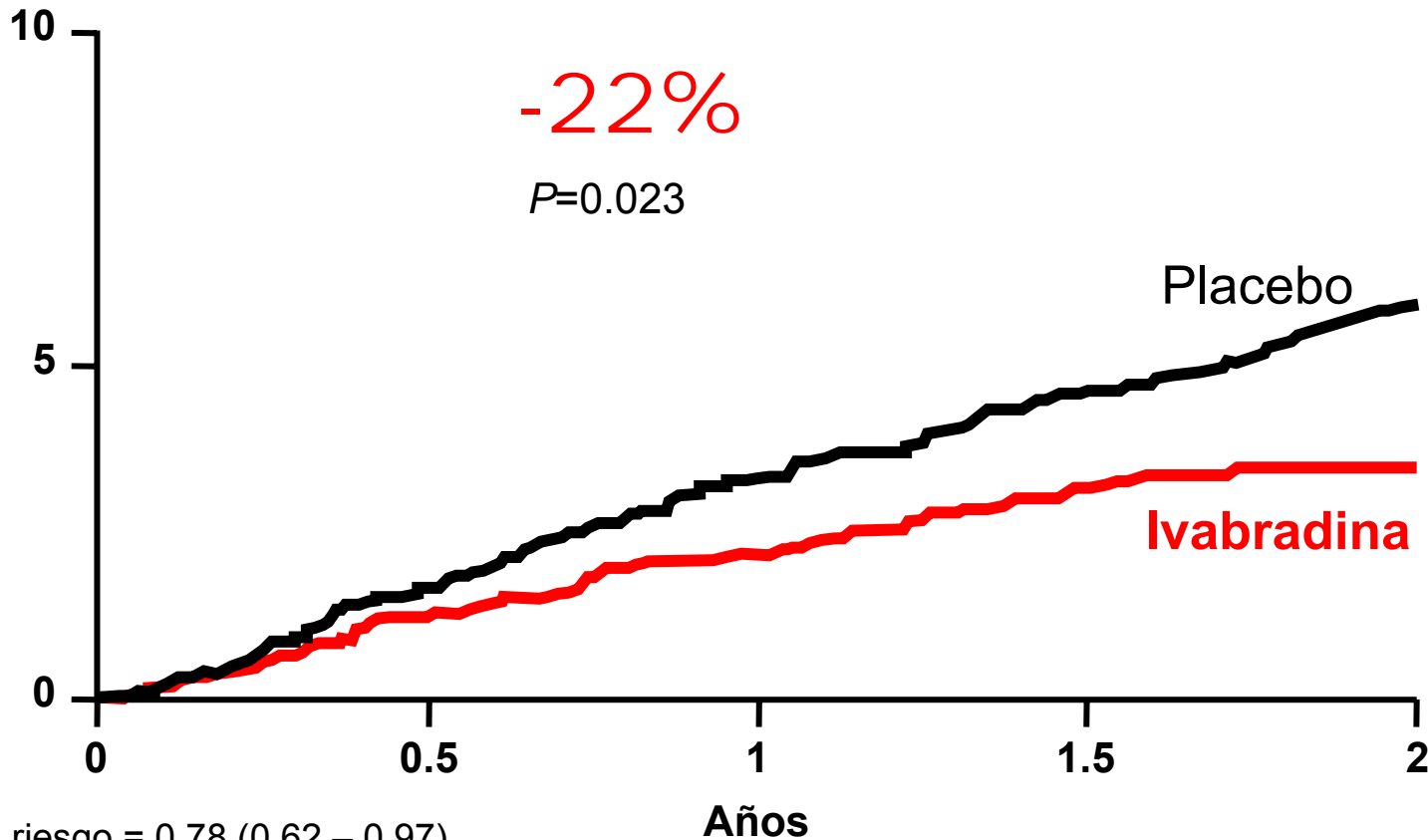
Crterios principal compuesto (FC \geq 70 lpm)



Ivabradina reduce el riesgo de eventos coronarios (pacientes con FC en reposo ≥ 70 lpm)

Hospitalización por IM o angina inestable (%)

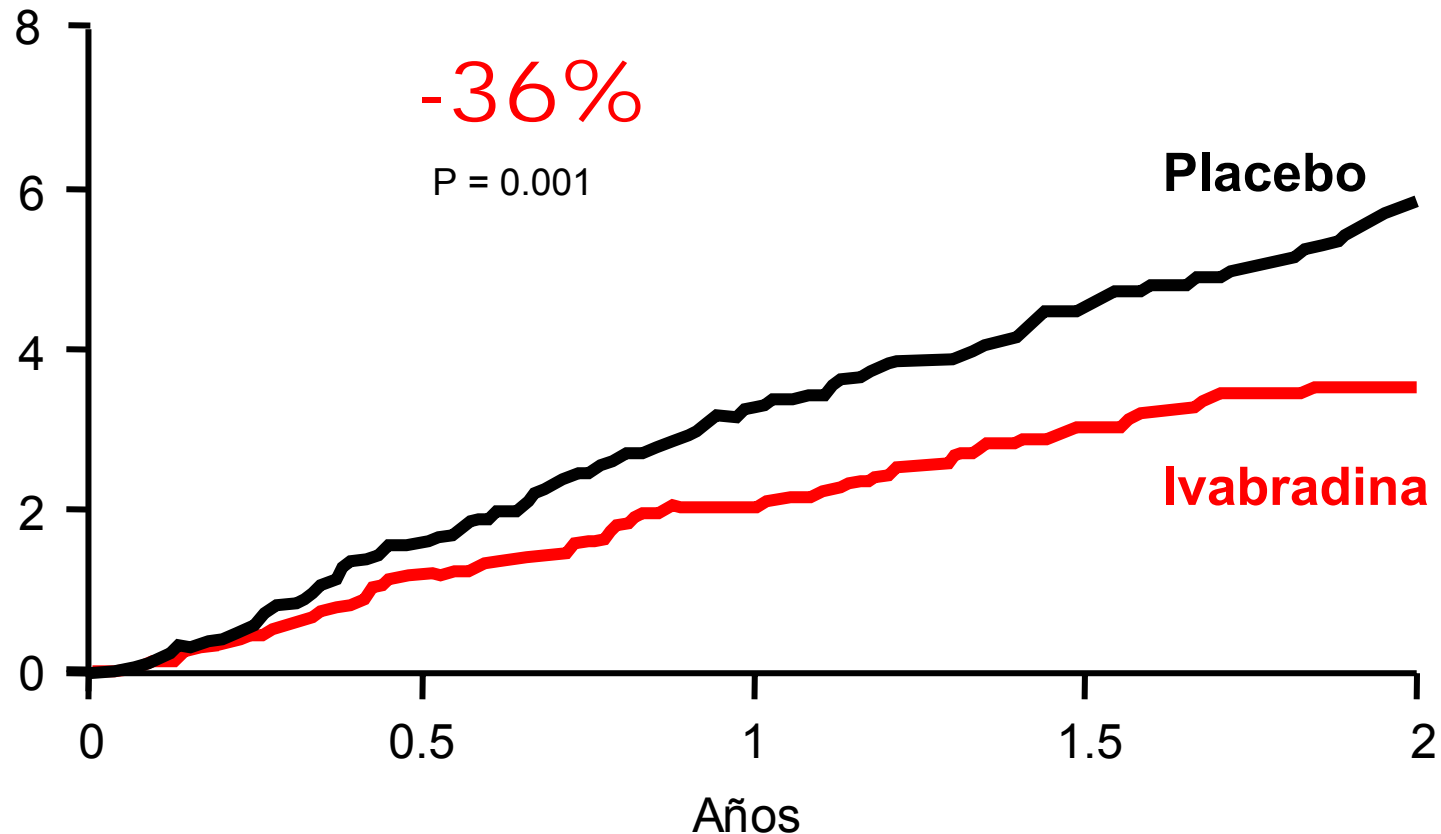
Incidencia acumulada (%)



Razón de riesgo = 0.78 (0.62 – 0.97)

Ivabradina reduce el riesgo de hospitalización por infarto de miocardio fatal y no fatal (FC \geq 70 lpm)

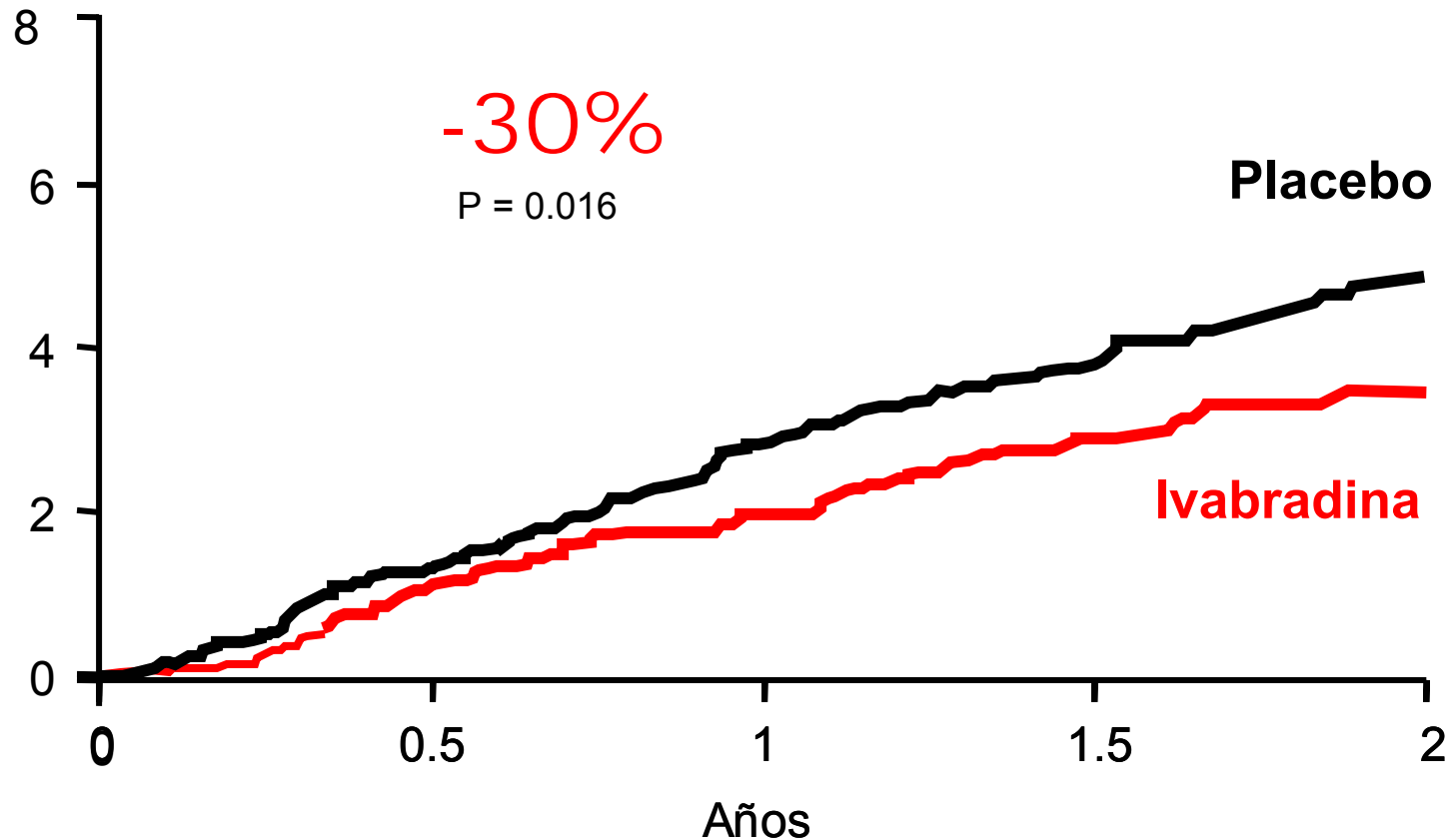
Incidencia acumulada (%)



Razón de riesgo = 0.64 (0.49 – 0.84)

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

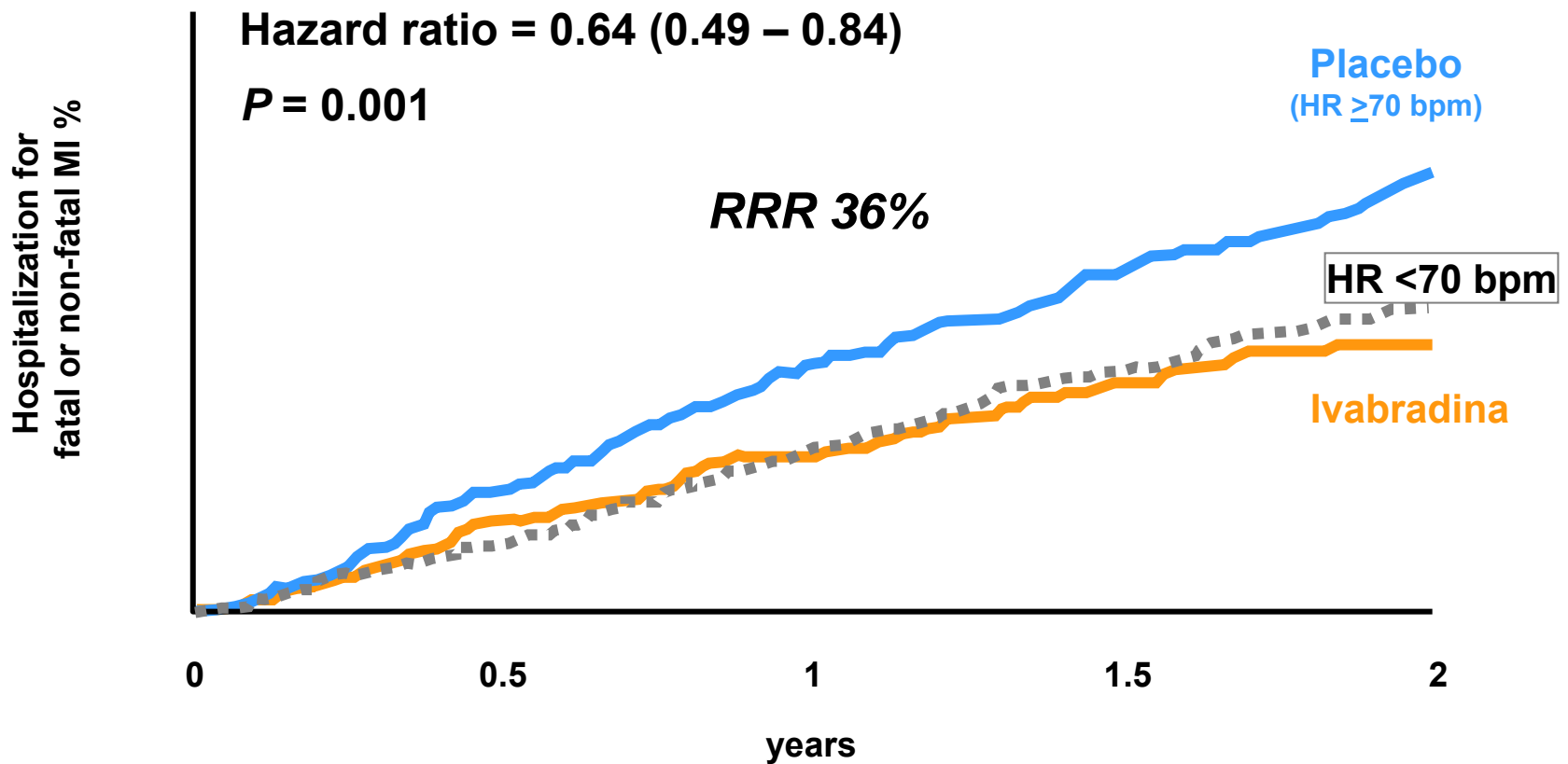
Incidencia acumulada (%)



Razón de riesgo = 0.70 (0.52 – 0.93)

Incidencia anual RPC: 1.29 vs 1.61 cada 100 pacientes/año
Incidencia anual Cirugía: 0.47 vs 0.55 cada 100 pacientes/año

Ivabradina pasa a los pacientes de alto a bajo riesgo



RRR: Relative risk reduction

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

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

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

Ivabradina, FC y EAC estable

Aunque el estudio BEAUTIFUL se ha realizado en pacientes con EAC estable y disfunción ventricular, sus resultados podrían ser extrapolables a todos los pacientes coronarios estables ya que:

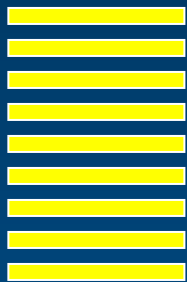
- Ivabradina previene las complicaciones derivadas de la placa de ateroma (infarto, revascularización) y no las de la IC (BEAUTIFUL)
- La fisiopatología de la placa de ateroma no depende de la presencia de disfunción ventricular
- El aumento de la FC es un factor de riesgo para rotura de placa y desencadenamiento de angina inestable (Heidland 2001)
- En modelos animales:
 - La reducción de la FC por ablación del nódulo sinusal disminuye la aterosclerosis en primates (Beere 1984)
 - Ivabradina mejora la función endotelial y reduce la aterosclerosis (Custodis 2008)

Un control estricto de la FC es importante para el paciente coronario



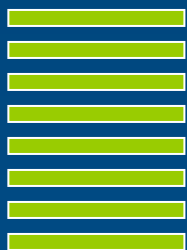
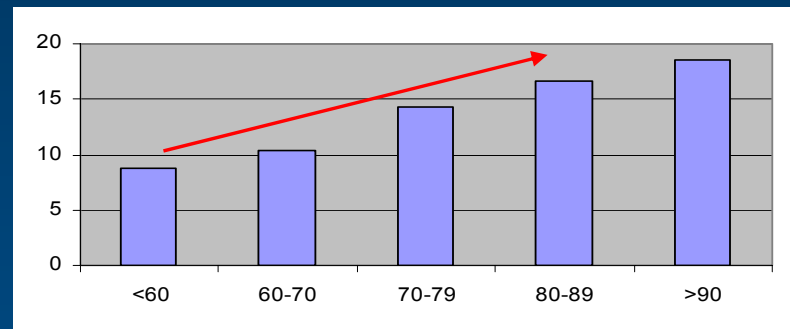
70 lpm

Riesgo elevado de eventos coronarios



60 lpm

El riesgo de isquemia se incrementa



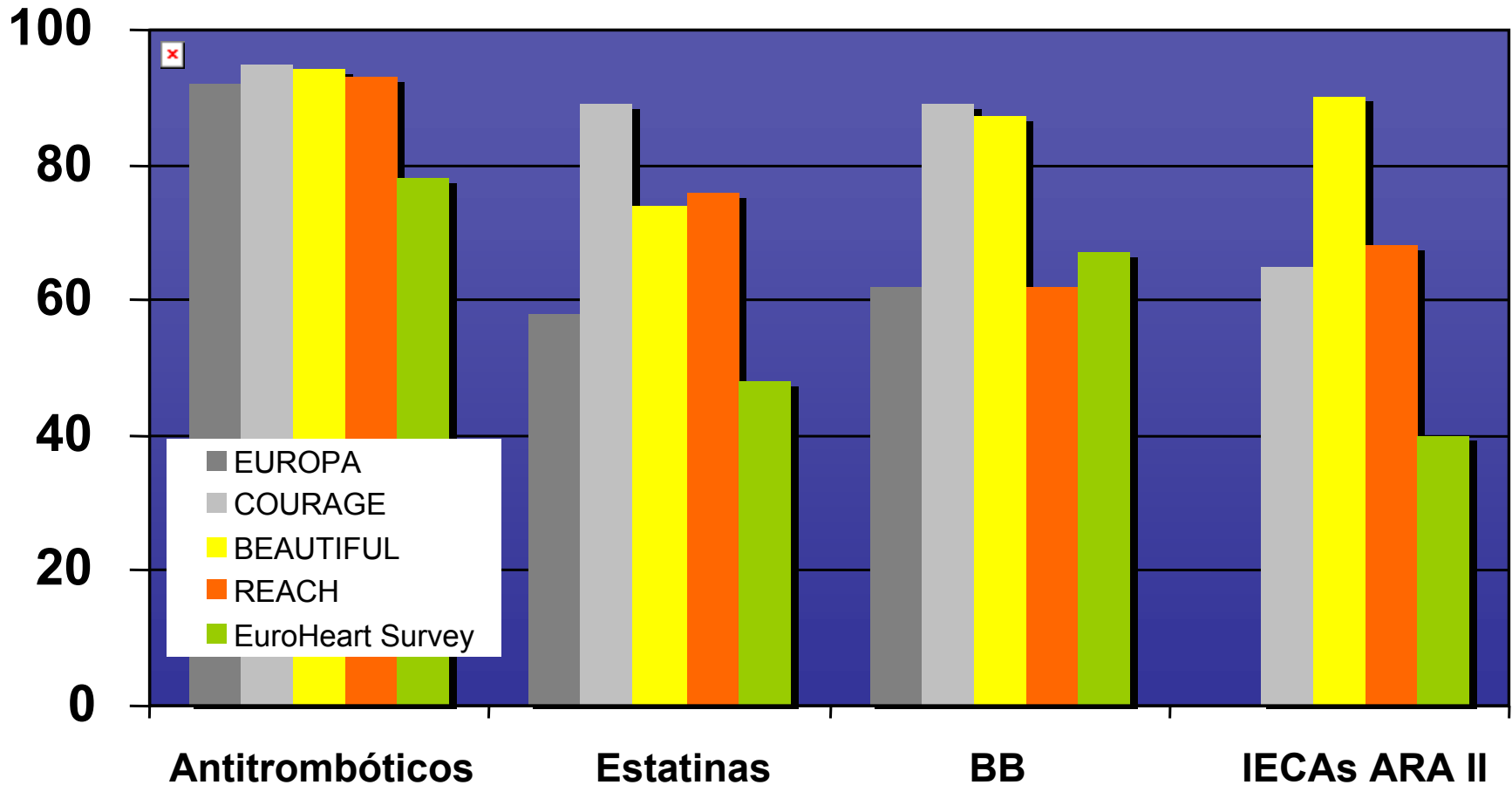
FC recomendada para el control de la isquemia

BORER
ASSOCIATE
ACC/AHA



Terapias de base

BEAUTIFUL: pacientes tratados de acuerdo a las guías

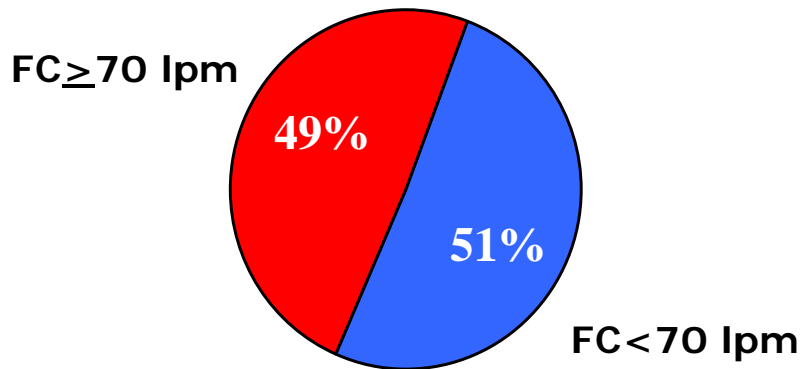


Datos internacionales

Un gran número de pacientes presenta una FC ≥ 70 lpm

Estudio BEAUT_f/UL

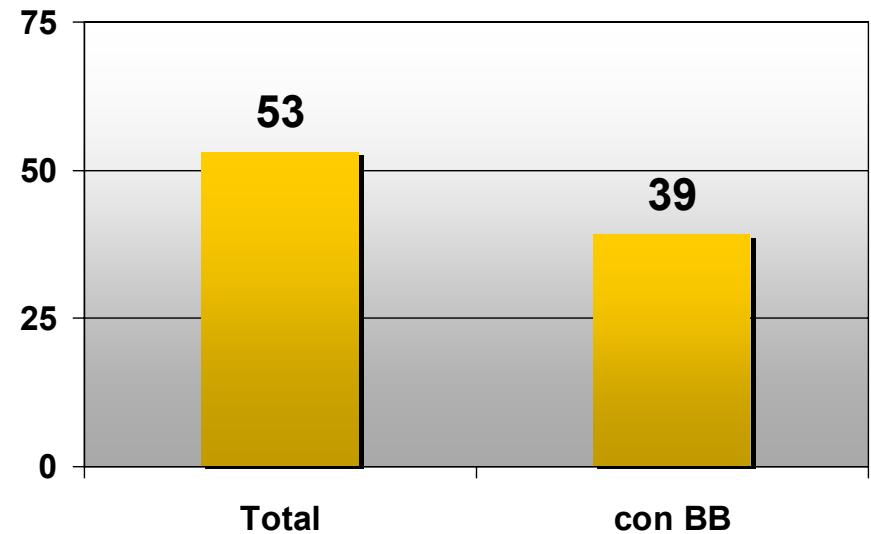
% de pacientes coronarios según grupo de FC



10.917 pacientes coronarios con DVI

Euro Heart Survey

% de pacientes coronarios con FC ≥ 70 lpm



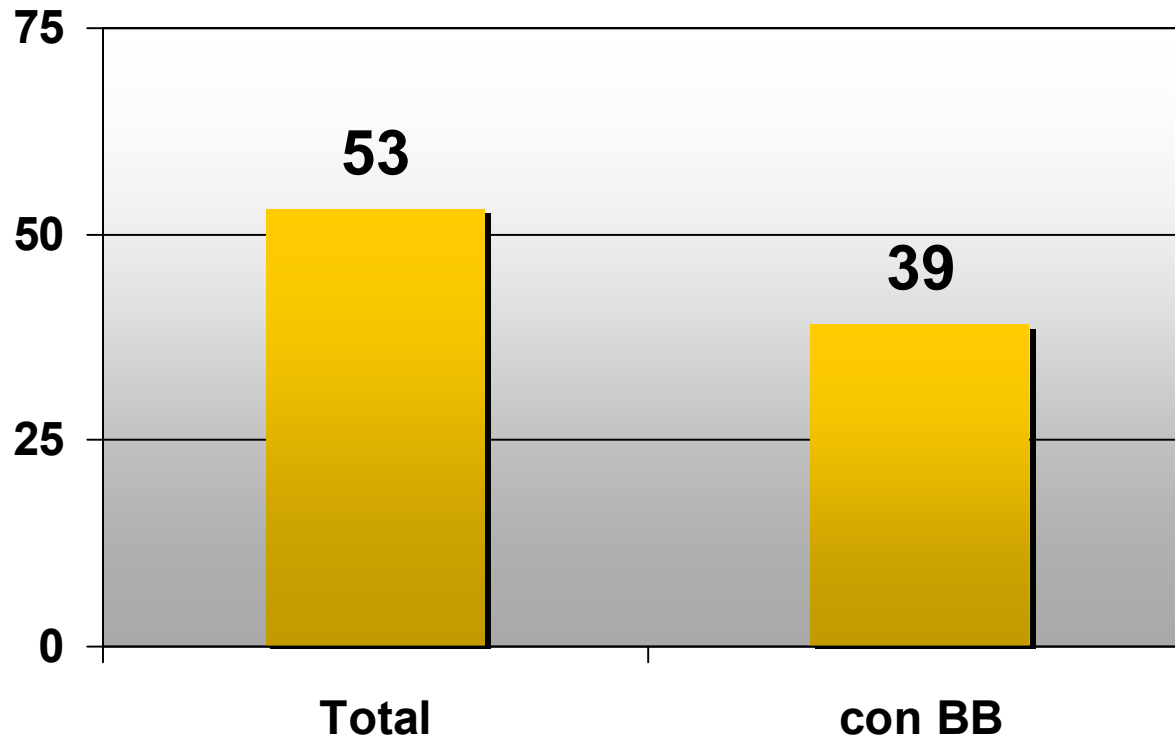
3.674 pacientes coronarios con angina estable
2.005 pacientes con betabloqueantes

ESPAÑA

Un gran número de pacientes presenta una FC ≥ 70 lpm

Registro TRECE

% de pacientes coronarios con frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm



2.897 pacientes coronarios con angina estable
2.074 pacientes con betabloqueantes

Conclusiones

- **En pacientes coronarios con disfunción sistólica VI y FC \geq 70 lpm, Ivabradina:**
 - Reduce en un 22% los eventos coronarios mayores (IM y angina inestable)
 - Evita 1 de cada 3 infartos de miocardio fatales y no fatales (- 36%) y la necesidad de revascularizaciones (-30%)
- **Ivabradina puede utilizarse con seguridad en combinación con otros tratamientos, incluso con betabloqueantes**
- **Ivabradina tiene por lo tanto un papel importante en el tratamiento de prevención secundaria de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y FC \geq 70 lpm**

