

Pregunta 9: En adultos con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) estadio C, ¿se debería usar ivabradina para el manejo de la enfermedad?

Conceptos previos:

El mecanismo de acción de la ivabradina consiste en la inhibición selectiva y específica de los canales activados por nucleótidos cíclicos por hiperpolarización (HCN) (canales f) dentro del nodo sinusal del tejido cardíaco, lo cual, da como resultado la interrupción del flujo de corriente de iones I_f prolongando la despolarización diastólica, ralentizando la descarga en el nodo sinusal, y finalmente reduciendo la frecuencia cardíaca. Asimismo, no ha demostrado efectos en entornos experimentales sobre la contractibilidad o relajación del miocardio, la repolarización ventricular o la conducción aparte de los efectos sobre el nodo sinusal. La inhibición parcial de la corriente retiniana I_h , la cual es similar a la corriente cardíaca I_f podría explicar las alteraciones visuales (fosfenos) que se han descrito como una reacción frecuente en los pacientes que han sido tratados con el fármaco.(71)

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
9	Paciente mayor de 18 años, con insuficiencia cardíaca crónica sintomática estadio II, III, o IV (NYHA) con disfunción sistólica, fracción de eyección (FE) de 35 % o menos, en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto o más, hospitalización por empeoramiento de la falla cardíaca en los 12 meses previos y en tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca que incluya betabloqueadores	Ivabradina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, en el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica envió una solicitud de evaluación a la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (DETS-IETSI). A continuación, se resume las características del dictamen publicado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (72)	Setiembre 2019	1 RS (2 ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Eventos adversos • Hospitalización por insuficiencia cardiaca

Con la finalidad de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, la DETS llevo a cabo una reunión técnica con el médico cardiólogo Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier y representantes del equipo evaluador. Resultando como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
9	Pacientes adultos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida*, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima** que incluye un betabloqueador.	Continuar con terapia médica óptima** + ivabradina / Continuar con terapia médica óptima** + placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad cardiovascular • Mortalidad por cualquier causa • Hospitalizaciones • Eventos adversos

*Fracción de eyección reducida: FE 5 40 %

**Terapia médica optima: uso de las dosis máximas toleradas de medicamentos para el manejo de insuficiencia cardiaca crónica del Petitorio Farmacológico de EsSalud como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; e. g. enalapril o captopril), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II; e. g. losartán o valsartán), betabloqueadores (BB, e. g. bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (e. g. espironolactona).

Resumen de la evidencia:

Tratándose de una normativa institucional se decidió tomar como fundamento el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035 IETSI – EsSalud (72). El Dictamen precitado incluyo como evidencia principal a los resultados de la RS de Hartmann et al. (2018) (73) y resume la evidencia de la siguiente manera:

- **Mortalidad por cualquier causa**
 - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad por cualquier causa (1075/8720, 12.33% vs. 1099/8702, 12.63%; RR combinado 0.98, IC 95 % 0.90 — 1.06; 1257.8 %; p = 0.124) en la población total de los estudios incluidos.
- **Mortalidad cardiovascular**
 - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de la mortalidad cardiovascular (918/8720, 10.53% vs. 926/8702, 10.64%; RR combinado 0.99, IC 95 % 0.91 — 1.08; 1265.8 %; p = 0.087) en la población total de los estudios incluidos.

- **Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC)**
 - No se encontraron diferencias entre ivabradina y el placebo en la reducción de las hospitalizaciones por IC (940/8720, 10.78 % vs. 1099/8702, 12.63 %; RR combinado 0.87, IC 95 % 0.68 – 1.12; I²= 89 %; p = 0.27) en la población total de los estudios incluidos.
- **Eventos adversos serios**
 - Los resultados del MA de Hartmann et al., 2018 indican que ivabradina contaría con un similar perfil de seguridad que el placebo en la población de la pregunta PICO. Ello luego de que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los EA serios totales (2683/8720, 30.77% vs. 2792/8702, 32.08%; RR combinado 0.96, IC 95% 0.91 -1.01; I²= 21%; p = 0.08), ni en los EA serios agrupados en cardíacos (1251/8720, 14.35 % vs. 1315/8702, 15.11%; RR combinado 0.95, IC 95 % 0.89 - 1.02; I²= 0%; p = 0.14), respiratorios (180/8720, 2.06% vs. 225/8702, 2.59%; RR combinado 0.80, IC 95% 0.64 - 1.00; I²= 23%; p = 0.05), renales (117/8720, 1.34% vs. 94/8702, 1.08%; RR combinado 1.22, IC 95% 0.95 - 1.63; I²= 0%; p = 0.12), y neurológicos (335/8720, 3.84% vs. 399/8702, 4.59%; RR combinado 0.83, IC 95% 0.67 - 1.03; I²= 57%; p = 0.10) en la población total de los estudios incluidos.

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria

El Dictamen precitado concluye que “actualmente se desconoce si la frecuencia cardíaca ejerce un potencial rol de modificador del efecto sobre los desenlaces planteados en la pregunta PICO para la población de interés del presente dictamen. Y la mejor evidencia disponible a la fecha, surgida del MA de Hartmann et al., 2018, indica que ivabradina no ofrecería un beneficio adicional frente al placebo en los desenlaces clínicos de interés planteados en la pregunta PICO, para la población de interés del presente dictamen preliminar.” En ese sentido, el dictamen no aprueba el uso de ivabradina en EsSalud.

Discusión del Dictamen Preliminar con el GEG

Los expertos clínicos del GEG manifestaron estar en desacuerdo con que no se emita una recomendación a favor de ivabradina pacientes adultos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, sintomáticos a pesar de terapia médica óptima que incluye un betabloqueador.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria

1. En adultos con ICC con FE reducida ($\leq 40\%$), sintomáticos a pesar de terapia médica óptima a dosis máxima tolerada que incluye un BB, no se aprueba el uso ivabradina.