

HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



Comorbilidades en la insuficiencia cardíaca

Optativa 2019

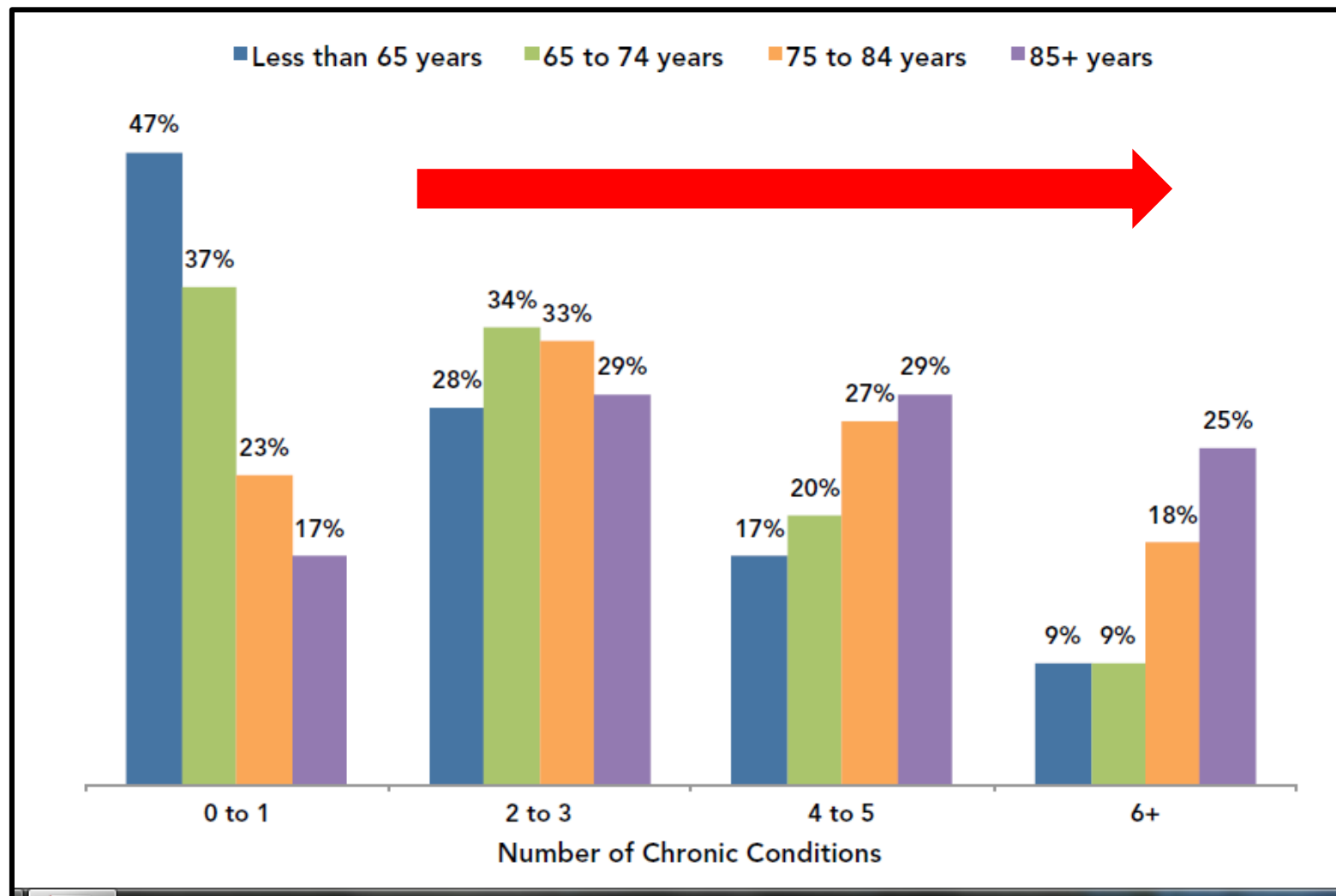
Dr. Rodrigo Andarde
Prof Adj. Clínica Médica

CHRONIC CONDITIONS

AMONG MEDICARE BENEFICIARIES



Chartbook: 2012 Edition



A mayor edad más comorbilidad

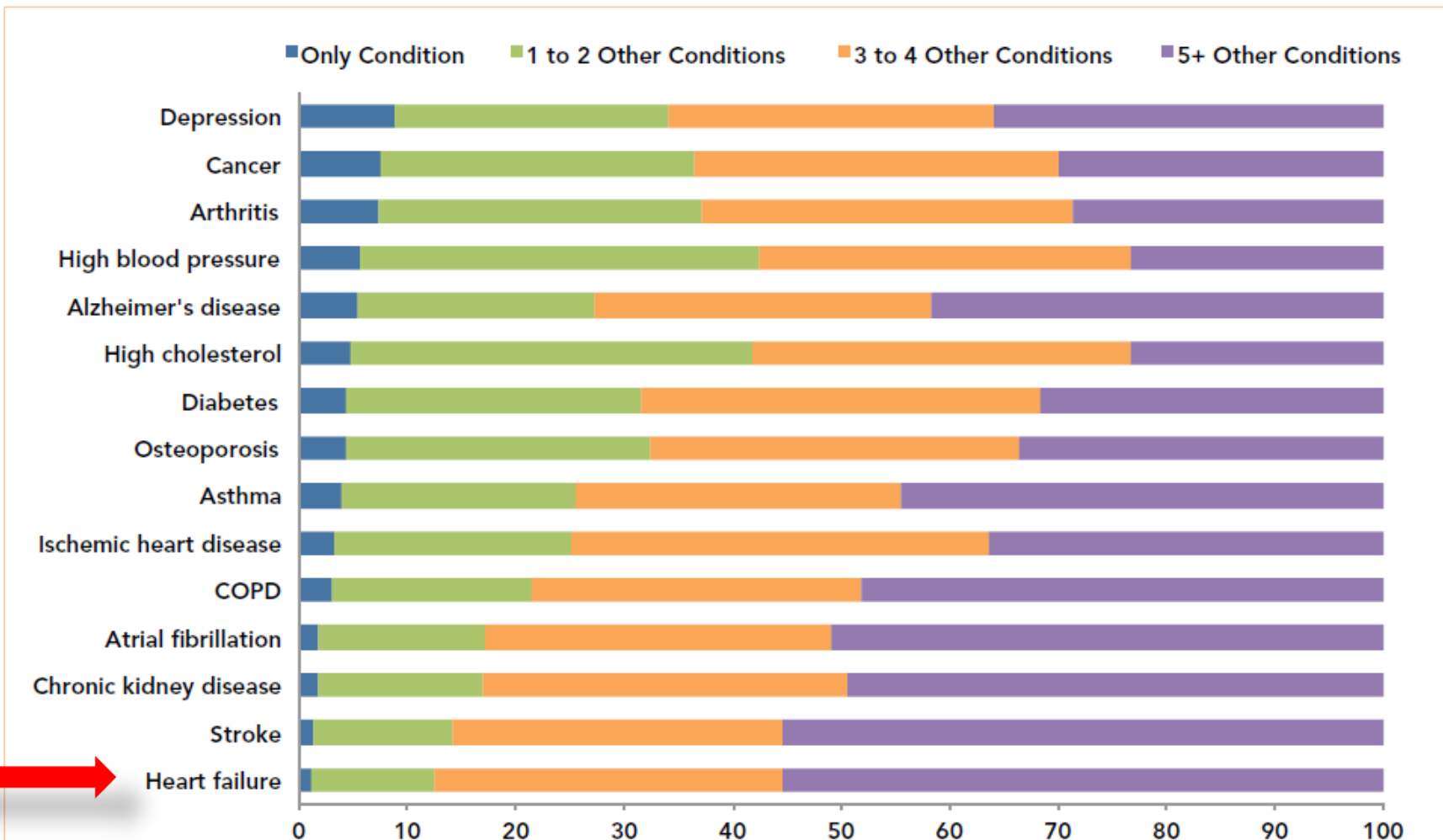
Percentage of Medicare FFS Beneficiaries by Number of Physician Office Visits and Number of Chronic Conditions: 2010

CHRONIC CONDITIONS

AMONG MEDICARE BENEFICIARIES



Chartbook: 2012 Edition



Insuficiencia Cardíaca: más comorbilidades

Percentage of Medicare FFS Beneficiaries by Number of Physician Office Visits and Number of Chronic Conditions: 2010

IC-Comorbilidades

- **Crónica**
- Paciente **añoso** / frágil
- **Múltiples Comorbilidades** : “Enfermedad Sistémica”
- **Fragmentación** asistencial
- **Polifarmacia** / Interacciones farmacológicas
- **Altos costos**

Clasificación de las comorbilidades

Cardiovasculares

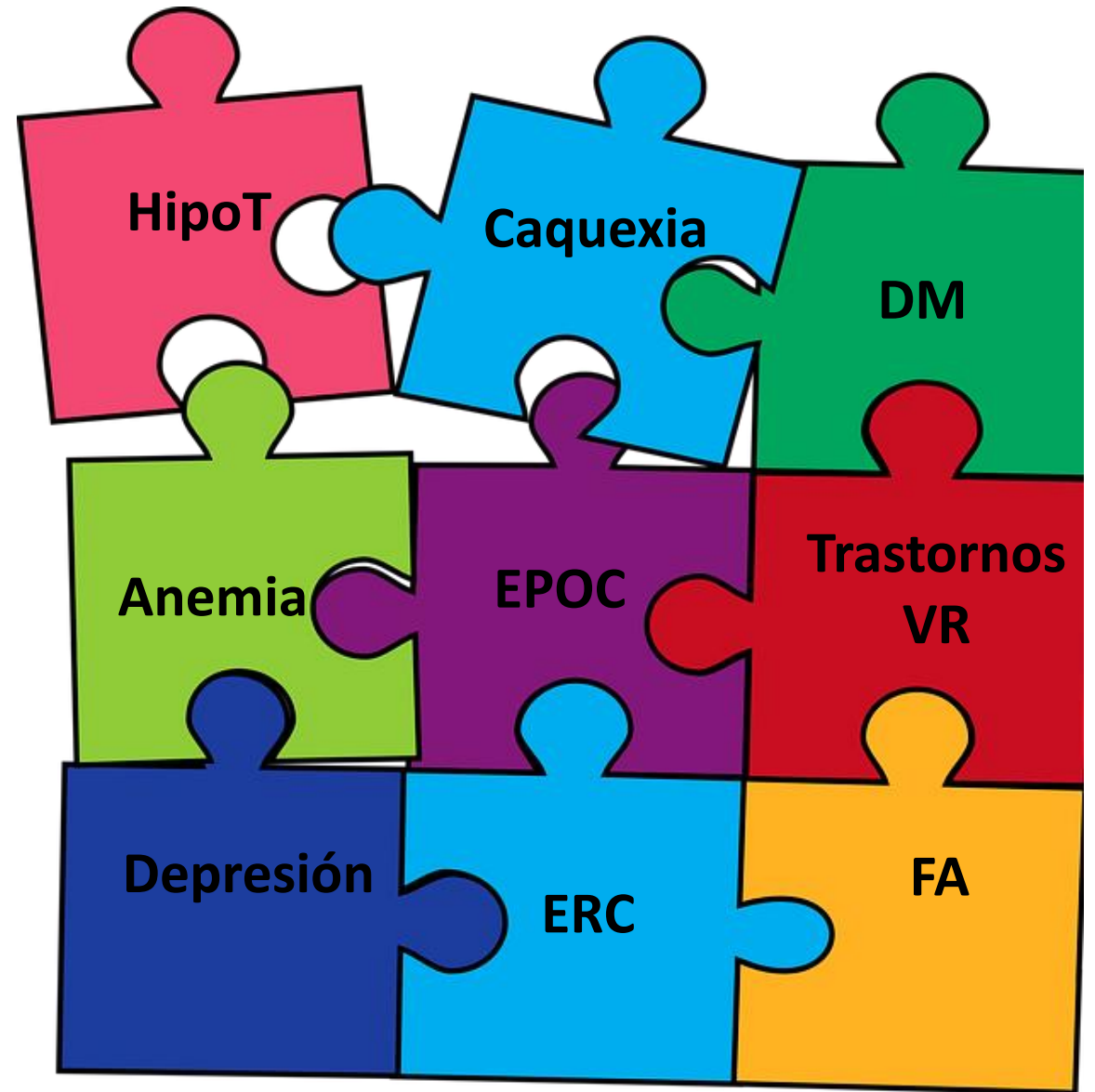
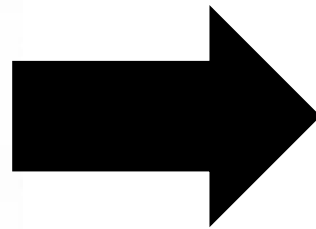


Fibrilación Auricular
HTA
Enfermedad coronaria

No cardiovasculares



Anemia
Caquexia
Depresión
DM
Disfunción eréctil
ERC
EPOC
Patología tiroidea
Trastornos ventilo-respiratorios



Datos de la UMIC...

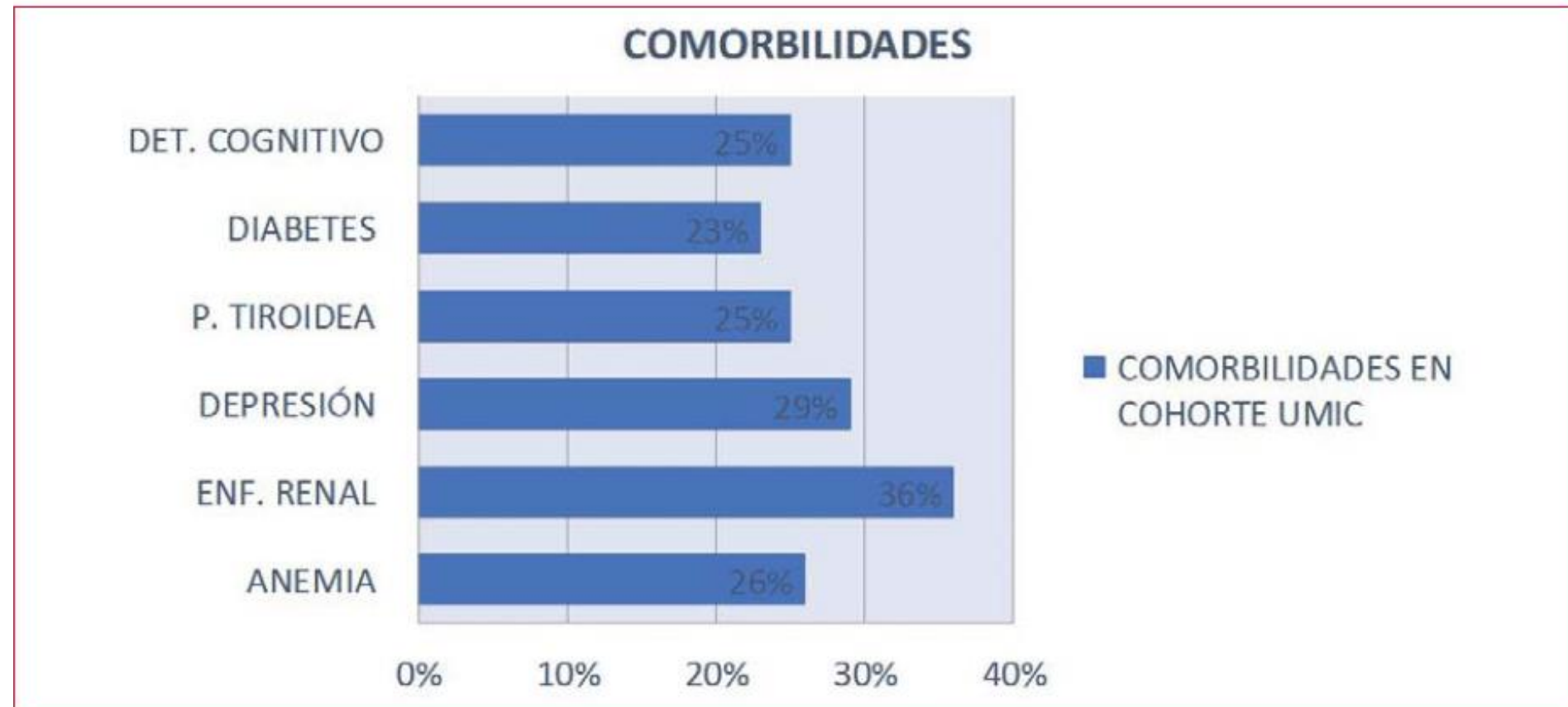
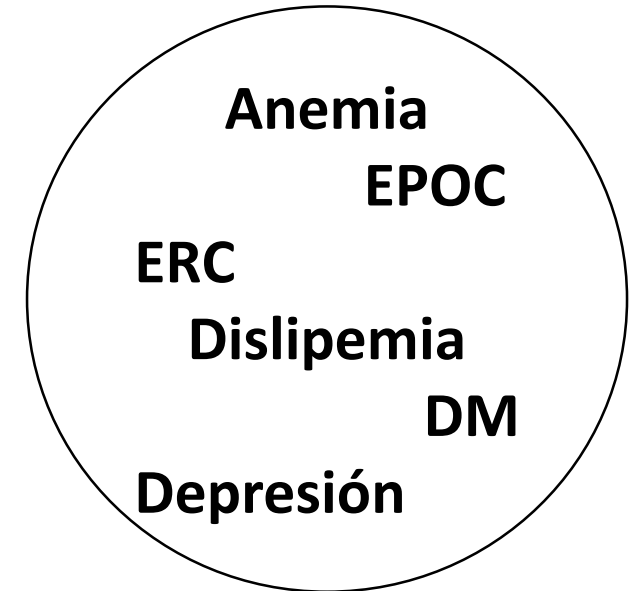
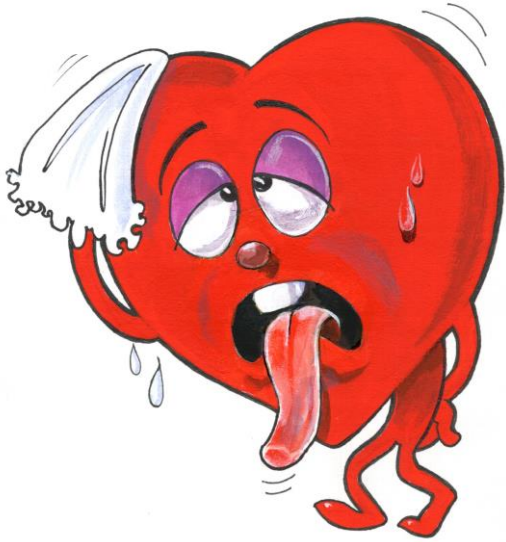


Figura 1. Comorbilidades en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Clínicas (UMIC).



**Abordaje Bi-
Direccional**



Dislipemias-IC

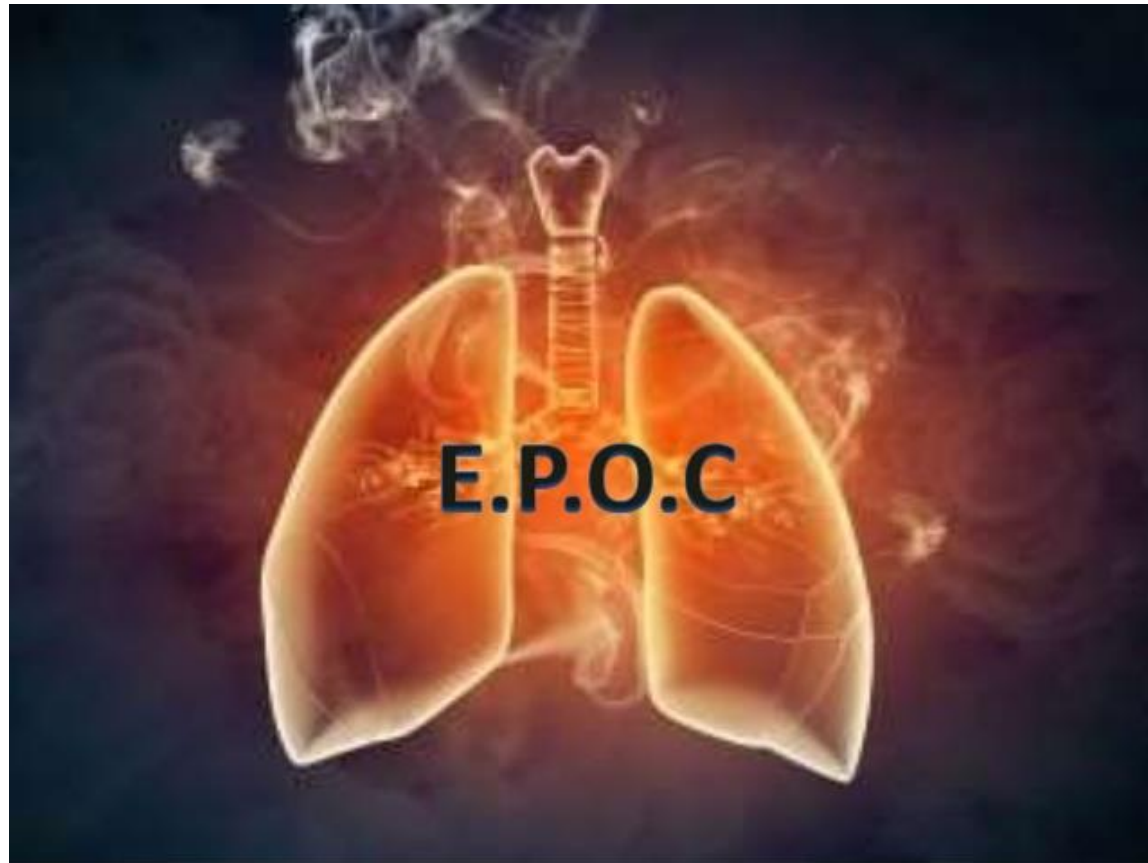
✓ Prevalencia : 30-40 % (UMIC 30%)

✓ **HIPOLIPEMIANTES:** Sólo por la IC: **NO ES INDICACION DE TRATAMIENTO**

✓ **Tratamiento de Dislipemia:** **RCV** : **ESTATINAS** primera elección

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372(9645):1231-9.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37(39):2999-3058.



EPOC-IC

- Prevalencia : 30%
- Dificultad diagnóstica: IC $\longleftrightarrow$ EPOC (Rxtx, Eco Cardio, BNP, Espirometría)
- La asociación de ambas patologías confiere un peor pronóstico, con mayor hospitalización y mortalidad

Suskovic S, Kosnik M, Lainscak M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: two for tea or tea for two? World J Cardiol 2010;2(10):305-7.

Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, et al. Airway obstruction in systolic heart failure - COPD or congestion? Int J Cardiol 2013;168(3):1910-6.

EPOC-IC

Tratamiento:

¿Los fármacos para IC son seguros en pacientes con EPOC?

EPOC-IC

Tratamiento:

¿Los fármacos para la EPOC son seguros en pacientes con IC?

- Broncodilatadores : Beta 2 agonistas
Anticolinérgicos
- Corticoides
- Xantinas

Evidencia...

Beta 2 agonistas de corta acción (SABA)

Table 2—Risk of Chronic Heart Failure Hospital Admission Within 1 Year of Entry Associated With Inhaled β -Agonist Use*

Average No. of Canisters Filled per Month	CHF Hospital Admission (n = 391)	No CHF Hospital Admission (n = 1,138)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
0	269	897	Referent	Referent
1	34	83	1.4 (0.9–2.0)	1.3 (0.9–2.0)
2	47	92	1.7 (1.2–2.5)	1.7 (1.2–2.5)
≥ 3	41	66	2.1 (1.4–3.1)	2.0 (1.3–3.0)

*Adjusted for age, ACE inhibitor use, β -blocker use, diabetes, acute myocardial ischemia, cardiovascular disease, hypertension, and alcohol abuse. See Table 1 for expansion of abbreviation.

Table 3—Risk of All-Cause Death Within 1 Year of Entry Associated With Inhaled β -Agonist Use*

Average No. of Canisters Filled per Month	Dead (n = 259)	Alive (n = 1,270)	Unadjusted RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI)
0	185	981	Referent	Referent
1	17	100	0.9 (0.5–1.5)	0.9 (0.5–1.6)
2	28	111	1.3 (0.9–2.1)	1.4 (0.9–2.2)
≥ 3	29	78	2.0 (1.3–3.1)	2.0 (1.3–3.2)

*Adjusted for age, ACE inhibitor use, β -blocker use, diabetes, acute myocardial ischemia, cardiovascular disease, hypertension, and alcohol abuse.

Anticolinérgicos de corta acción : Bromuro de Ipratropio (SAMA)

Characteristics	Crude HR (95% CI)	Baseline Adjusted HR (95% CI) ^a	Final Adjusted HR Model ^b	
			HR (95% CI)	P Value
Unexposed to anticholinergics	1.00	1.00	1.00	...
Exposed to anticholinergics	1.48 (1.40–1.56)	1.47 (1.39–1.55)	1.29 (1.21–1.38)	<.01
Recency of exposure: past 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.55 (1.44–1.66)	1.51 (1.41–1.62)	1.40 (1.30–1.51)	<.01
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.49 (1.39–1.60)	1.52 (1.42–1.63)	1.23 (1.12–1.35)	<.01
Recency of exposure: > 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.17 (1.02–1.35)	1.13 (0.98–1.29)	1.08 (0.94–1.24)	.27
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.13 (0.96–1.33)	1.14 (0.97–1.34)	0.95 (0.80–1.12)	.57

Anticolinérgicos de larga acción: Tiotropio (LAMA)

Tashkin et al. *Respiratory Research* (2015) 16:65
DOI 10.1186/s12931-015-0216-4



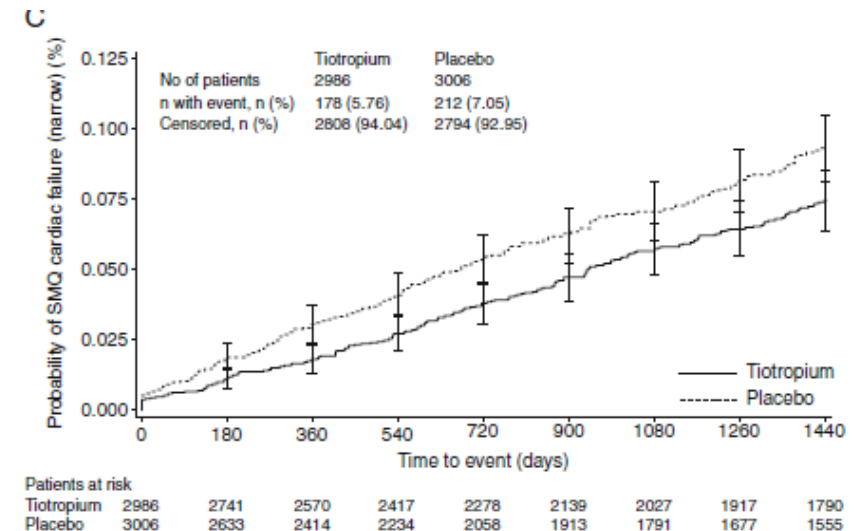
RESEARCH

Open Access



Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial

Donald P Tashkin^{1*}, Inge Leimer², Norbert Metzdorf² and Marc Decramer³



EPOC-IC

<u>Medicación segura</u>	<u>Medicación con precaución</u>	<u>Medicación con potencial efecto deletéreo</u>
ANTICOLINÉRGICOS: B. De Ipratropio <u>Tiotropio</u>	Agonistas Beta 2: de acción prolongada Corticoides: inhalados	Teofilina Beta 2 corta duración



Diabetes Mellitus-IC



- ✓ Prevalencia: 30-40%
- ✓ Incidencia: La IC es mayor en pacientes diabéticos. (UKPDS : incidencia se modificaba con HbA1c, siendo 2% al año en los diabéticos con HbA1c <6% y 12% al año con HbA1c >10%
- ✓ Peor clase funcional, mayor número de ingresos por IC y mayor mortalidad que los no diabéticos
- ✓ Comorbilidad / Etiología: Cardiomiopatía diabética

Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1495---539.

Shekelle PG, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A metaanalysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1529---38.

Diabetes Mellitus-IC

Tratamiento:

¿Los fármacos para IC son seguros en pacientes con DM?

Diabetes Mellitus -IC

Beta - Bloqueantes	IECA/ ARA II	ARM	Diuréticos
SEGUROS Se PUEDEN UTILIZAR <u>Carvedilol</u> Bisoprolol/ Metoprolol Nevibolol	SEGUROS Grupo con más beneficios	SEGUROS	<u>Precaución :</u> empeora metabolismo de la glucosa

Diabetes Mellitus-IC

Tratamiento:

¿Los fármacos para DM son seguros en pacientes con IC?

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO
BIGUANIDAS	Metformina
SULFONILUREAS	Glibenclamida / Glicazida Glimepirida
THIAZOLIDINEDIONES	Pioglitazona Rosiglitazona
¿Hay uno mejor que otro?	
IPD-4	Sitagliptina / Saxagliptina Linagliptina/ Vildagliptina
A-GLP1	Liraglutida / Exenatida Lixisenatida
IN-129	Empagliflozina/ Dapagliflozina
INSULINAS	

Evidencia...

BIGUANIDAS (Metformina)

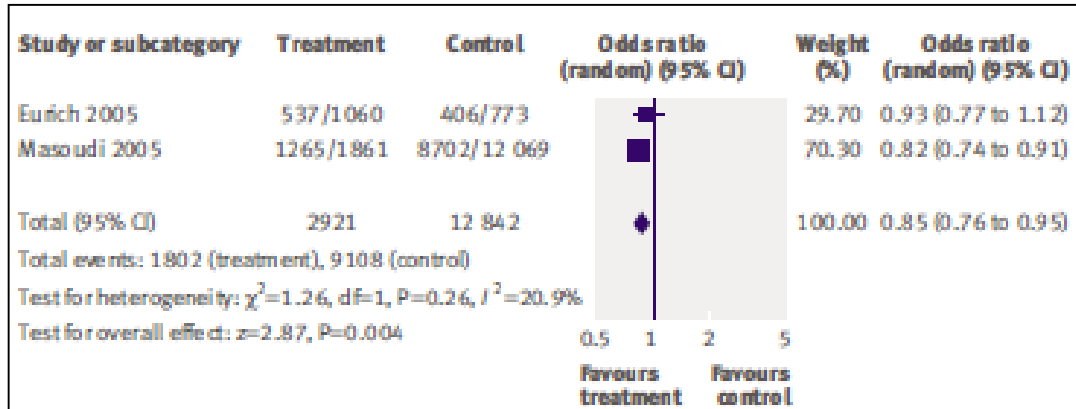


Fig 2| Pooled odds ratio for metformin compared with other treatments for all cause hospital admission at one year. The data for Eurich 2005 were pooled from the metformin monotherapy group and combination therapy group (pooled test for heterogeneity $P=0.70$; $I^2=0\%$)

TIAZOLIDINEDIONAS (Pioglitazona/Rosiglitazona)

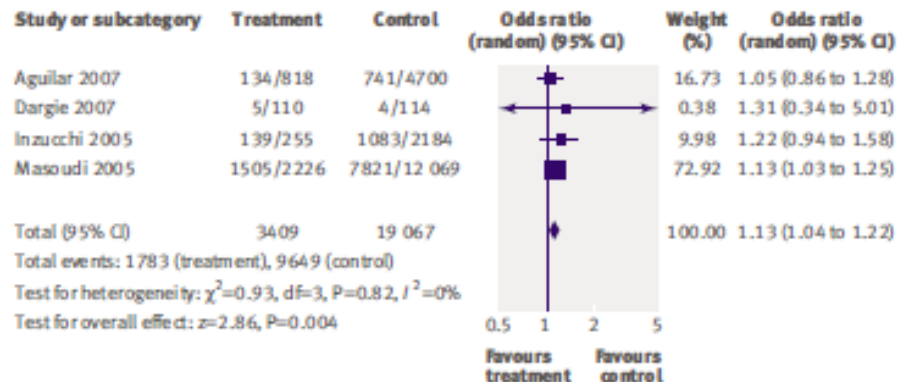
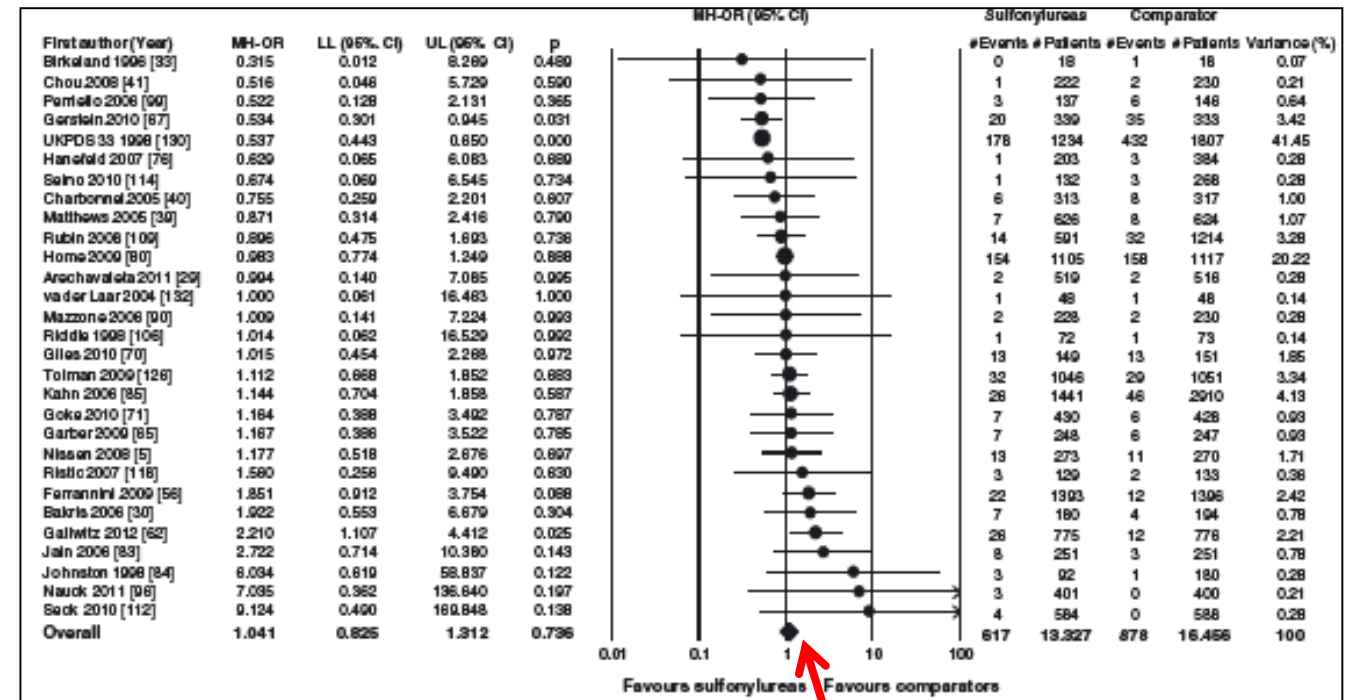


Fig 4| Pooled odds ratio for thiazolidinediones compared with other treatments on hospital admission for heart failure

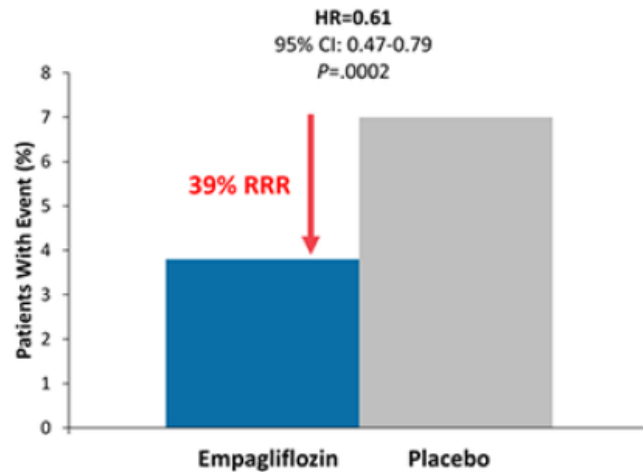
SULFONILUREAS

(Glibenclamida / Glicazida / Glimepirida)

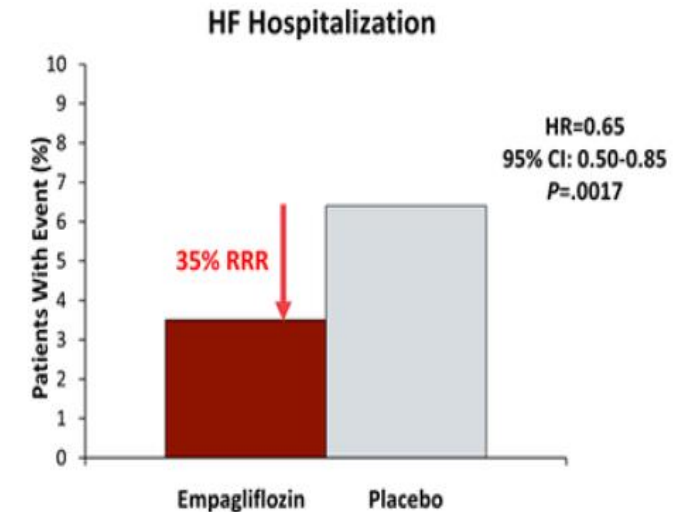


Nuevo fármacos... I-Na-Glucosa

EMPA-REG OUTCOME: HF Hospitalization or Death From HF



EMPA-REG OUTCOME: Effect of Empagliflozin vs Placebo on HF Hospitalization



IDDP4

Tabla 4. Características particulares de los -DPP4.

	<i>Sitagliptina*</i>	<i>Vildagliptina*†</i>	<i>Saxagliptina*§</i>	<i>Linagliptina*¶</i>	<i>Alogliptina**</i>
Nombre comercial	Januvia®	Galvus®	Onglyza®	Trayenta®	Vipidia®
Selectividad sobre DPP4	Alta	Moderada	Moderada	Alta	Alta
% de biodisponibilidad	87	85	67	~30	70
% de inhibición a las 24 h	>80	<40 (~80 a las 12 h)	~70	<80	~5
Metabolismo	Mínimo	Hepático No x CYP 450 Metabolito inactivo	Hepático Vía CYP 3A4/5 Metabolito activo	Mínimo	Mínimo
Vía de eliminación	Renal >80% droga activa	Renal 22% droga original 55% inactivo	Renal 25% droga original 55% metabolito activo	Predominante-mente biliar <6% renal	Predominante-mente renal >70% droga activa
Vida media	~12 h 30 min	~2 h	~2 h 30 min	~12 h	~21 h
Dosis recomendada	100 mg 1 x día	50 mg 2 x día	5 mg 1 x día	5 mg 1 x día	25mg 1 x día
Dosis en ER FG >50 ml/min	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual	Dosis habitual
Dosis en ER FG 30-49ml/min	50 mg/día	50 mg/día	2,5 mg/día	No requiere ajuste	12,5 mg/día
Dosis en ER < 30 ml/min‡	25 mg/día	50 mg/día	2,5 mg/día	No requiere ajuste	6,25 mg/día
Insuficiencia hepática leve a moderada	Sí	No***	Sí	Sí	Sí
Insuficiencia hepática severa	No estudiada	No***	Sí	Sí	No

* Presentes en Uruguay. Las cuatro drogas están en el mercado en comprimidos monodroga y asociadas con metformina.

** No presente en Uruguay.

Tabla 5. Características iniciales de las poblaciones de los estudios SAVOR-TIMI, EXAMINE y TECOS.

	<i>SAVOR-TIMI</i>	<i>EXAMINE</i>	<i>TECOS</i>
-DPP4	Saxagliptina vs placebo	Alogliptina vs placebo	Sitagliptina vs placebo
N =	16.492	5.380	14.671
Edad media	65	61	66
HbA1c % basal	8,0	8,0	7,2
Hipertensión %	82	83	86
Dislipemia %	71	No reportado	77
Tabaquismo %	No reportado	14	11
Insuficiencia cardíaca previa%	13	28	18

Datos extraídos de Scirica BM y colaboradores⁽¹²³⁾, White WB y colaboradores⁽¹²⁴⁾ y Bethel M y colaboradores⁽¹²⁵⁾.

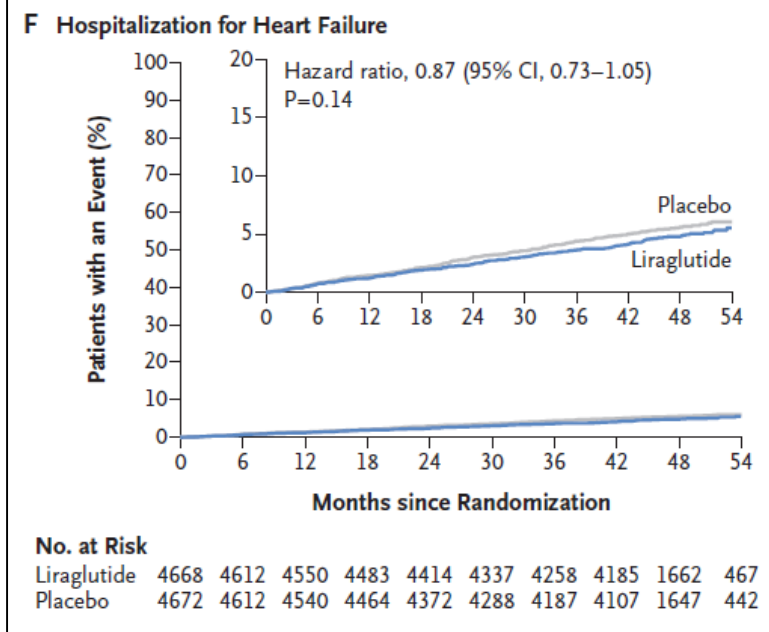
Tabla 6. Resultados principales de los estudios SAVOR-TIMI, EXAMINE y TECOS.

	<i>SAVOR-TIMI 53</i>	<i>EXAMINE</i>	<i>TECOS</i>
Seguimiento medio	2,1 años	18 meses	3 años
HbA1c%: -DPP4 vs placebo o diferencia media -DPP4 vs placebo	7,7%±1,4% vs 7,9%±1,5%	-0,36% p < 0,01 para alogliptina	-0,29%(IC95%:-0,32,-0,2' para sitagliptina
Puntos finales CV primarios (HR)	HR 1,0 (0,89-1,27) p: 0,99	HR: 0,96 (≤1,16), p: 0,32	No inferior que placebo HR: 0,98 (≤0,88-1,09), p: <0,001
Puntos finales CV Secundarios (HR)	HR 1,02 (0,94-1,11) p: 0,66 Mayor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca HR:1,27 p: 0,07	HR: 0,95 (≤1,14), p: 0,26 Mayor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca HR:1,07 IC95%:0,79-1,46	HR: 0,99 (0,89-1,11), p: <0,001
Otros efectos adversos	No hubo diferencias en incidencia de pancreatitis	No diferencias en pancreatitis, cáncer, hipoglucemias severas, angioedema o insuficiencia renal	No diferencias en pancreatitis, cáncer, insuficiencia renal, hipoglucemias, infección mortalidad no CV
Otros efectos favorables	Menor incidencia de cáncer de páncreas en el grupo de saxagliptina	-	-

GLP1 (por el momento no disponible en Uruguay)

Tabla 8. Análogos del receptor GLP1 según duración de acción

<i>Duración de acción</i>	<i>Nombre</i>
Corta	Exenatide Lixisenatide
Intermedia	Liraglutide
Prolongada	Exenatide LAR Dulaglutide Semaglutide



peorar falla cardíaca⁽¹⁹²⁾. El estudio LEADER, recientemente publicado, con un seguimiento a 3,8 años, encontró en el grupo tratado con liraglutide menor mortalidad CV (HR = 0,78, IC: 0,66-0,93, p=0,007), y menor mortalidad por cualquier causa (HR = 0,85, IC: 0,74-0,97, p=0,02); mientras que la incidencia de IAM, ACV no fatal y hospitalización por IC no alcanzó valores menores estadísticamente significativos⁽¹⁹³⁾. En ambos estudios los efectos

Estudio LEADER: Liraglutida: Beneficio no significativo

Septiembre 2019....

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

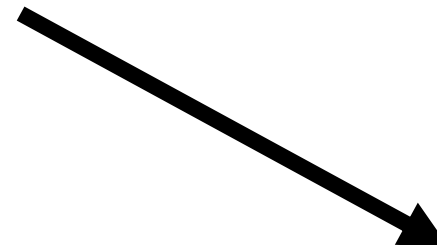
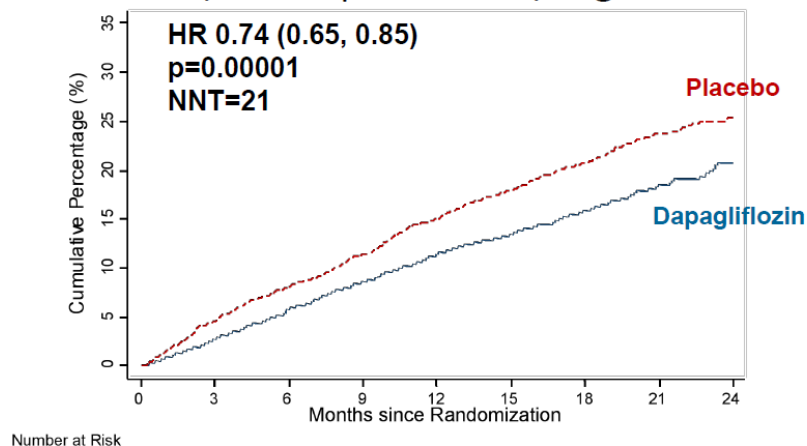
ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Bělohávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators*

Primary composite outcome

CV Death/HF hospitalization/Urgent HF visit

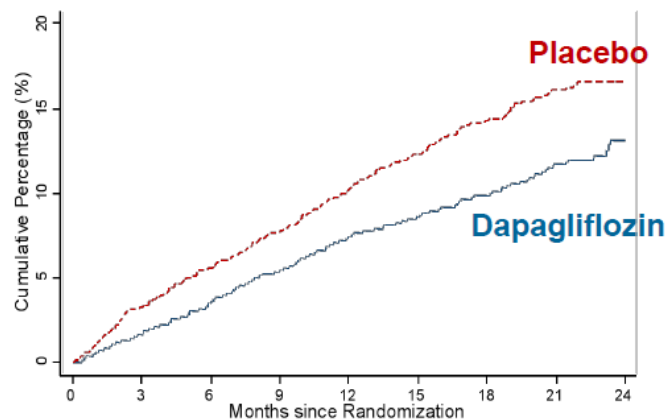


DAPAGLIFOZINA!!!

Components of primary outcome

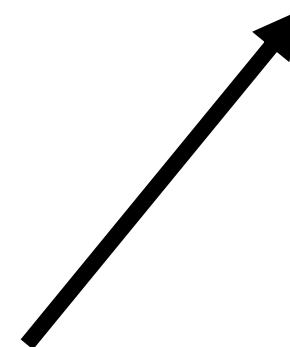
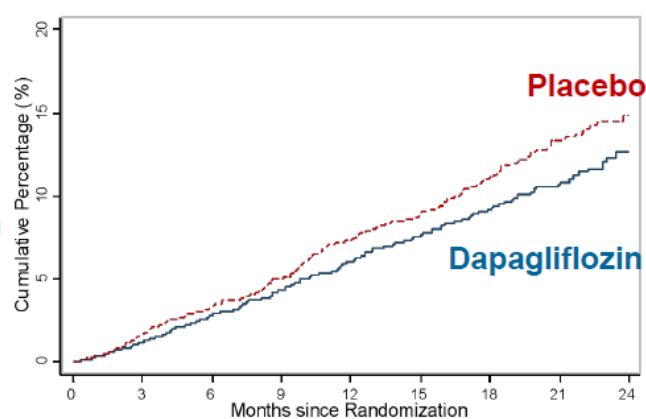
Worsening HF event

HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003



Cardiovascular death

HR 0.82 (0.69, 0.98); p=0.029





ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1–69

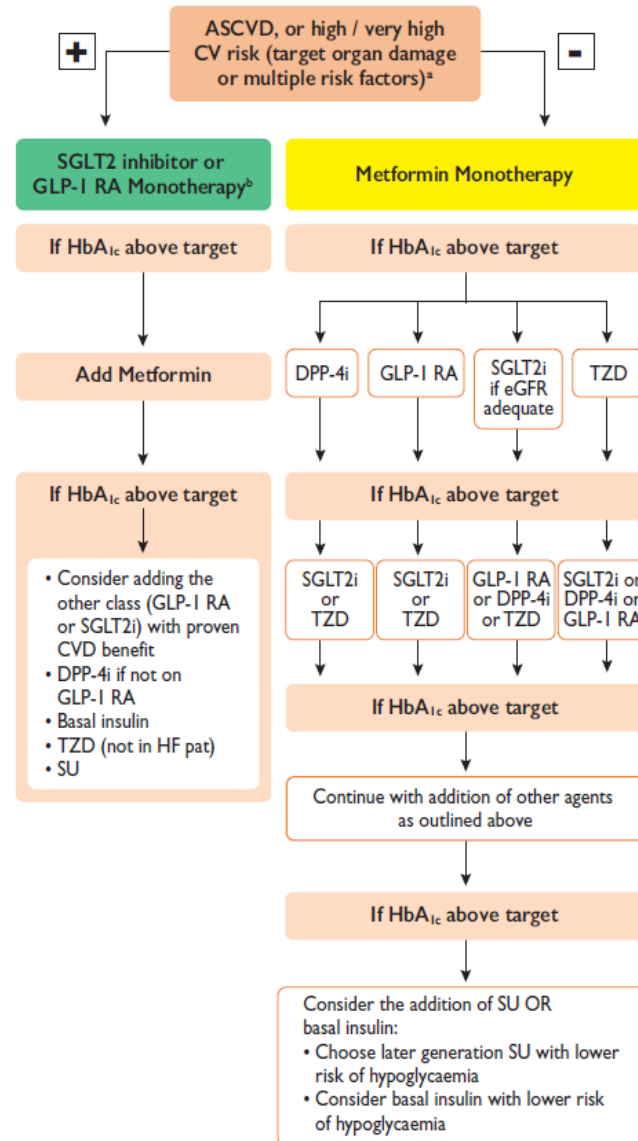
doi:10.1093/eurheartj/ehz486

ESC GUIDELINES

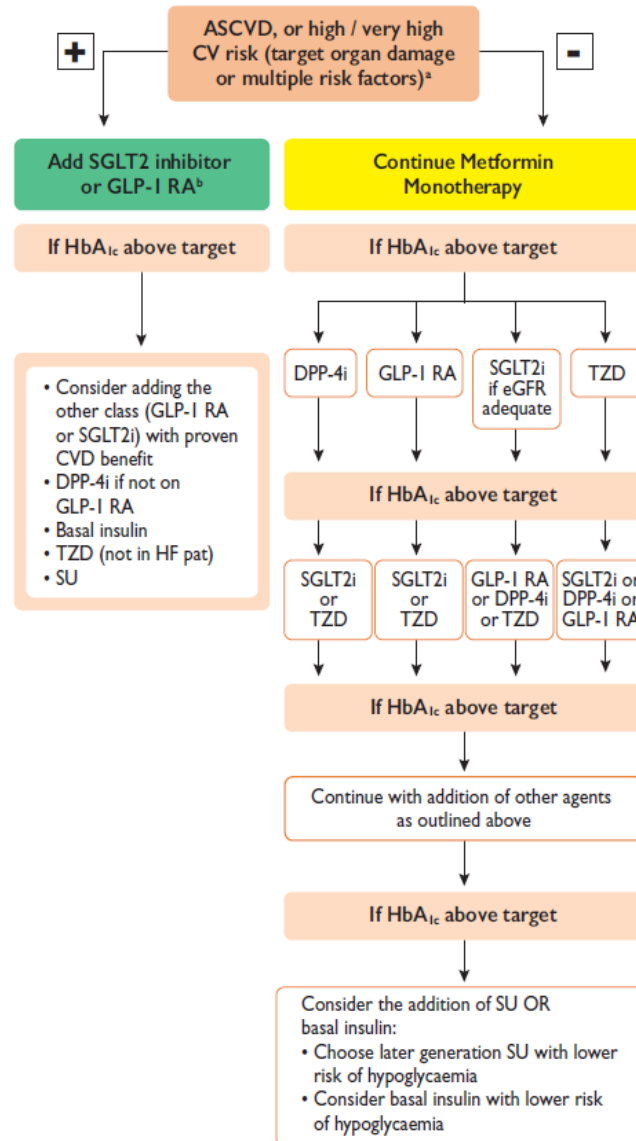


2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

A Type 2 DM - Drug naïve patients



B Type 2 DM - On metformin



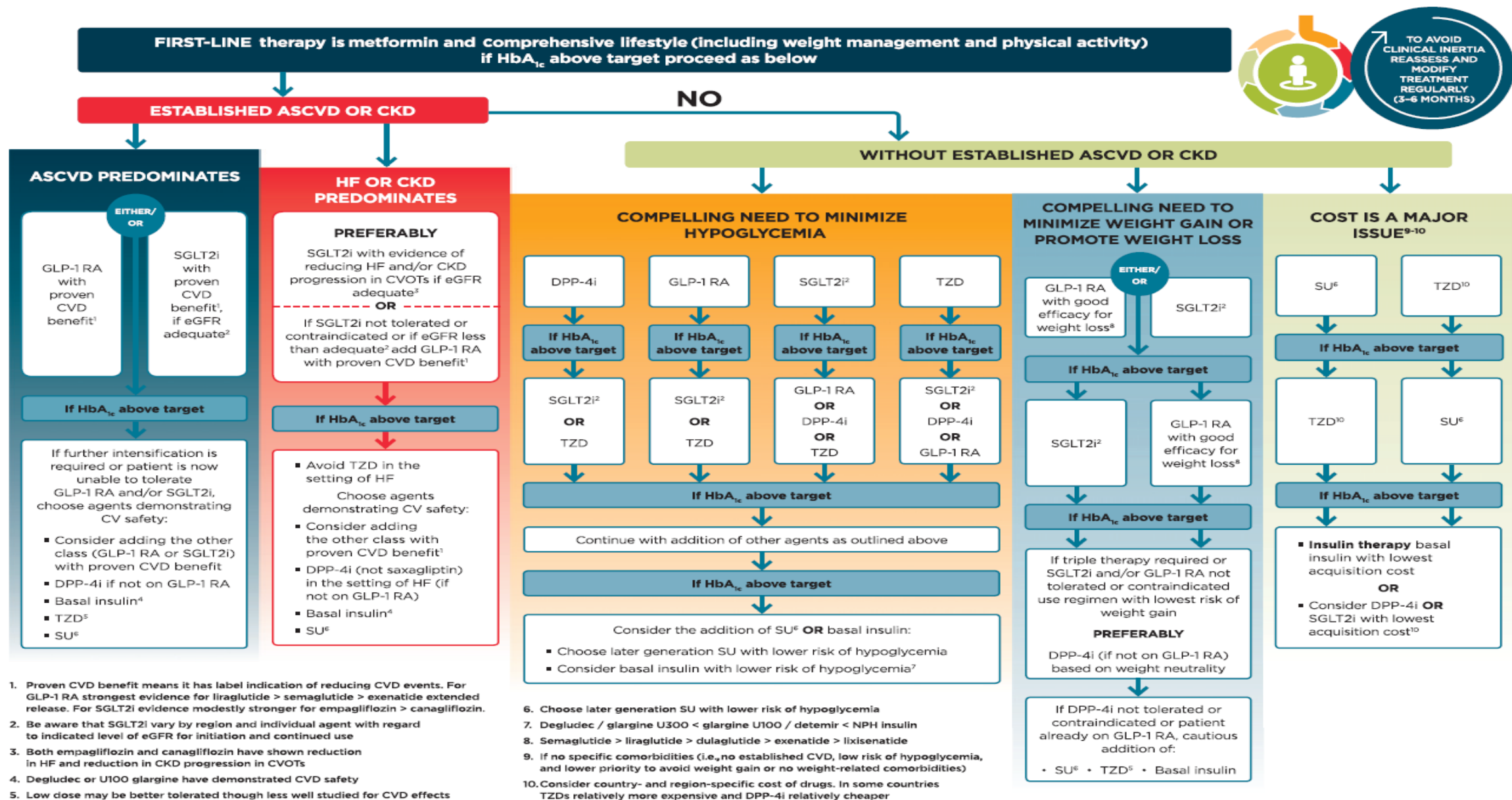


Figure 9.1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. For appropriate context, see Fig. 4.1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (39).

DM-IC

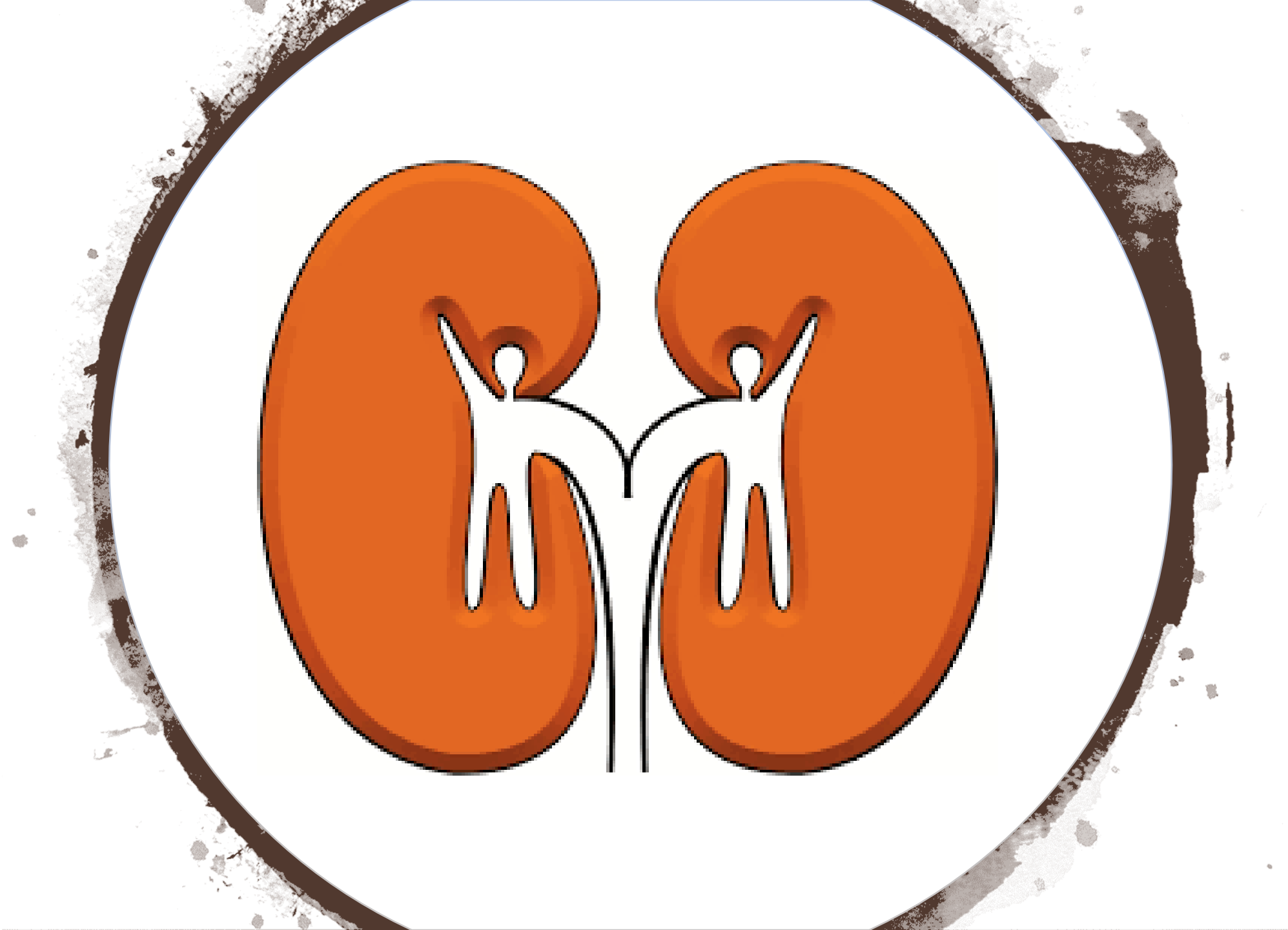
PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	CONTRAINDICADOS	Otros fármacos
BIGUANIDAS <u>METFORMINA</u> <u>I- Na- Glucosa</u> <u>(SGLT2)</u>	Sulfonilureas (Glibenclamida, <u>glicazida</u> , <u>glimepirida</u>)	Glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona)	
			IDPP-4 AGLP-1

Eurich DT, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. BMJ. 2007;335:497.

Bernard Zinman, M.D., et al . Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373;22, November 26, 2015

Green JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232---42.

Bentley-Lewis R, et al.. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. Am Heart J. 2015;169:631---8.





Enfermedad Renal Crónica-IC



- 30%- 50% de los pacientes en estadios avanzados de IC.
- ERC : factor independiente de mal pronóstico : aumenta la morbilidad, las hospitalizaciones y la mortalidad.

10-20 veces más riesgo de muerte CV

- Dificultad en la optimización del tratamiento (ARA II, IECA y ARM)
- No tratar por miedo a los efectos adversos : **lleva a la muerte por IC**
- DP/Ultrafiltración como modalidad terapéutica

Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiologybased strategies to restoring diuretic efficacy. J Card Fail 2014;20:611–622.

Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367: 2296–2304.

Enfermedad Renal Crónica-IC

Tratamiento:

¿Los fármacos para IC son seguros en pacientes con
ERC?

Enfermedad Renal Crónica-IC

IECA/ ARA II	Beta- Bloqueantes	Digoxina	Otros
Más beneficiosos	Seguros	Precaución	ARM Ibravadina Valsartán + Sacubitrilo
<u>USARLOS</u> (Titulación / monitorización)	Dosis plenas o máximas toleradas	No de primera elección	Ajustar a función renal





ANEMIA-IC



- Incidencia: 15-61%
- Mala tolerancia al ejercicio, mayor sintomatología y peor pronóstico
- Causa de descompensación y hospitalización
- **Ferropenia:** con o sin anemia (40%): peoría de la disnea y mayor intolerancia al ejercicio
- Tratamiento con hierro i/v: mejoría funcional/ mortalidad
- Realizar hemograma y metabolismo férrico

Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. Heart Lung Circ 2016;25(3):209-16.
Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. Rev Clín Esp 2017;217(1):35-45.



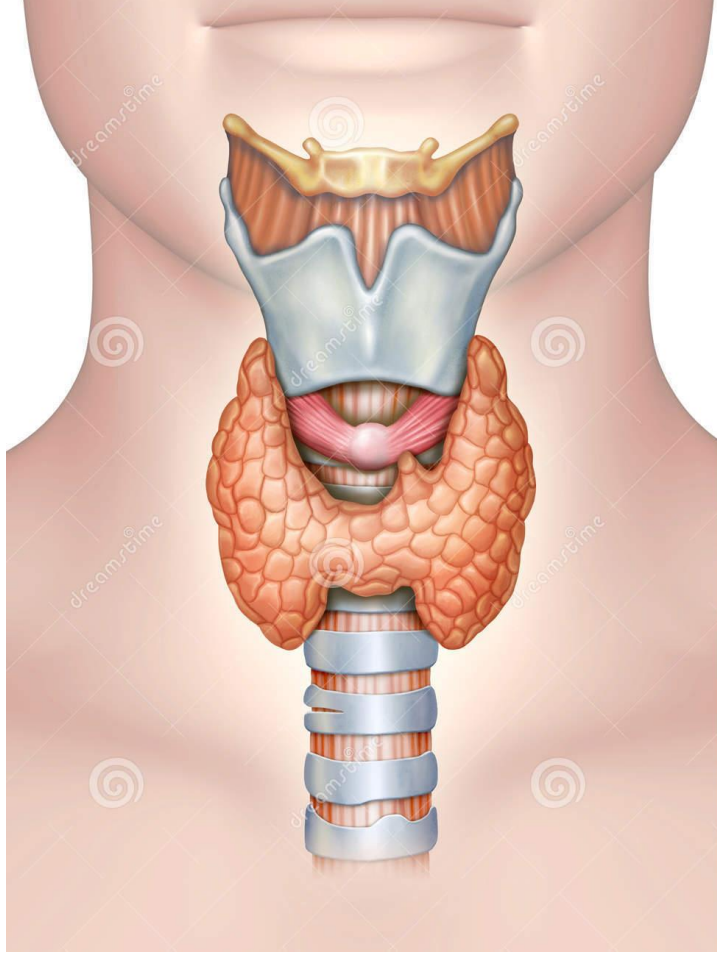


Trastornos ventilo respiratorios- IC

- Prevalencia (75 % algún tipo de trastornos ventilo-respiratorios)
- Infra diagnóstico
- Apneas obstructivas y centrales (son las mas frecuentes)
- Aumenta la mortalidad (independiente)
- Tratamiento : ICC / Tratamiento especifico

MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. J Clin Sleep Med 2008;4(1): 38-42.

Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, et al. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 2015;104(3):208-16.





Disfunción tiroidea-IC

- La disfunción tiroidea: mayor frecuencia en los pacientes con IC (15- 30%)
- Comorbilidad de la IC / Etiología de la IC
- Alteraciones hemodinámicas y estructurales / FA
- **Valorar TSH al inicio del tratamiento / repetir estudio**
- Relación con Amiodarona : Hipo/ hipertiroidismo

Vargas- Urocochea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. Horm Mol Biol Clin Investig 2014 Apr;18(1):15-26.

Ning Ning, MM, et al. Prognostic Role of Hypothyroidism in Heart Failure. A Meta-Analysis. Medicine . Volume 94, Number 30, July 2015



Otras...

Insuficiencia cardíaca: enfermedad sistémica



Muchas gracias...