



# Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en la Diabetes tipo II

Prof. Dr. Fernando Del Pozo Crespo, 2007

## Insuficiencia Cardíaca Incidencia y Prevalencia

En Europa 0,4-2 % de más de 900 millones de habitantes, al menos 10 millones están afectados de este síndrome.

En España afecta 0,4-2 % de la población y >10% en mayores de 70 años, casi 76.000 ingresos anuales, responsable del 3,7% de los ingresos en pacientes de > 45 años y del 70% de primeros ingresos.

Etiología coronaria >50% e Hipertensión 75%.

6% de muertes en España,

Coste de la asistencia 2 % del coste sanitario total



## Introducción

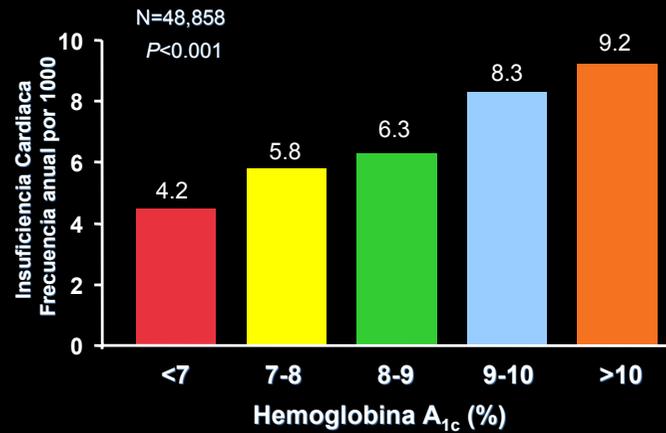
- La prevalencia de Diabetes en ptes con ICC está en aumento, según trabajos publicados en los últimos años, cifrandose entre 25- 40% de pacientes con una ICC que tienen Diabetes.
- A pesar de los importantes avances en el campo terapéutico la mortalidad de los ptes con ICC es un 30% mas elevada para los Diabéticos que para los no Diabéticos.
- Múltiples mecanismos pueden ser los responsables del desarrollo de la ICC en los diabéticos, pero sigue siendo la **C. Isquémica** y su complicación mas extendida como es la **Disfunción Sistólica Ventricular izquierda** la que sigue jugando el papel mas determinante en el mismo.
- La prevalencia de la Diabetes tipo 2 sigue incrementandose de forma importante en todo el mundo

## Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca en Diabéticos

- **Estudio Framingham** (riesgo de IC en diabeticos vs no diabeticos) <sup>1</sup>
  - 2X varones diabeticos
  - 5X mujeres diabeticas
  - 4X jovenes diabeticos
  - 8X jovenes diabeticas
- **US HMO estudio de prevalencia** <sup>2</sup>
  - Con diabetes, IC incremento de frecuencia de 3,3% al año
- Cada 1% de elevación en HbA1c lleva a un 15% de incremento de riesgo en desarrollar una IC <sup>3</sup>

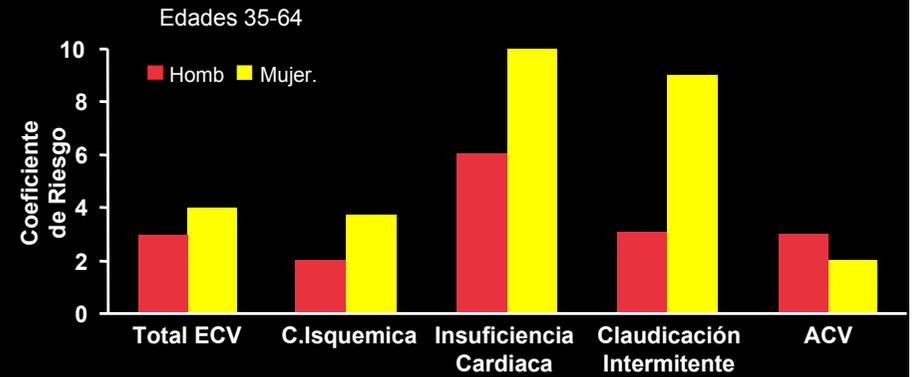
• Kannel WB et al. *JAMA*. 1979;241:2035-2038.  
• Nichols GA. *Diabetologia*. 2000;43(suppl A2):7.  
• Chue CU et al. *Circulation*. 1998;98(suppl 1):721.

## Diabetes y comienzo de la Insuficiencia Cardíaca: Impacto de Control de Glucemia sobre riesgo



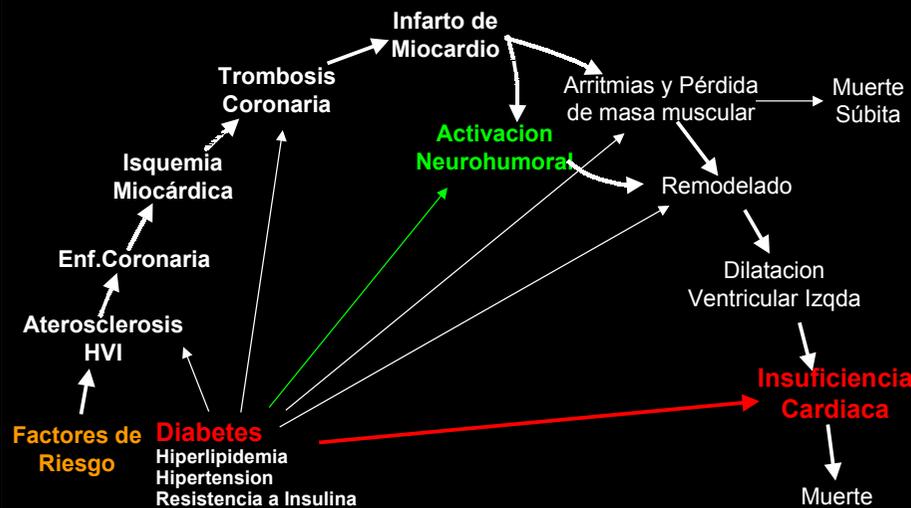
Iribarren C et al. *Circulation* 2001;103:2668-2673.

## Framingham Heart Study > 40 años Seguimiento de eventos CV en Pacientes con Diabetes



Wilson PWF, Kannel WB. In: Ruderman N et al, eds. *Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease*. 1992.

## Cadena de eventos que lleva a la mortalidad Cardiovascular



Adapted from Dzau V, Braunwald E. *Am Heart J*. 1991;121:1244-1263.

## Fallo Cardíaco Diabético: Resistencia a la Insulina contribuye a la disfunción Cardíaca

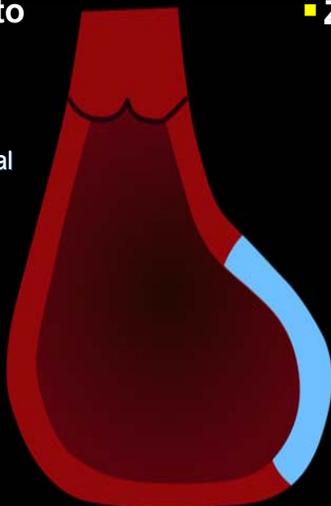
- Resistencia a la Insulina lleva a la Hiperinsulinemia
- Hiperinsulinemia
  - Activa Norepinefrina y Angiotensina II
  - Aumenta la Tensión Arterial
  - Aumenta la Dislipemia
- Activación Norepinefrina y Angiotensina II
  - Toxicidad miocárdica, Remodelado, Hiperinsulinemia
- Ciclo continuo causa aumento del riesgo CV, Aterogénesis, progresión de la Enfermedad CV

Adapted from Reaven GM et al. *N Engl J Med*. 1996;334:374-381.

## Factores que influyen en el Remodelado Ventricular Izquierdo post Infarto en Diabetes

### Zonas sin Infarto

- Infarto Silente
- Disfunción endotelial
- Miocardiopatía Diabética
- Cardiopatía Hipertensiva
- ↓ Génesis de ATP



### Zonas Infarto

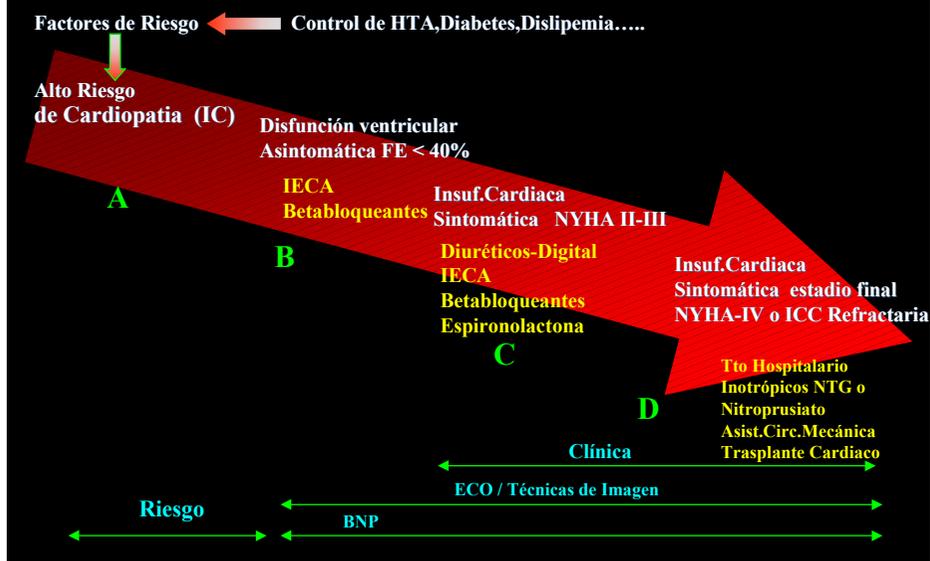
- ↓ Fibrinolisis
- ↓ Colaterales
- ↓ Génesis de ATP
- ↑ Estres Oxidativo
- ↓ Angiogenesis
- Daño Miocardico

## Estadíos nuevos en la Insuficiencia Cardiaca

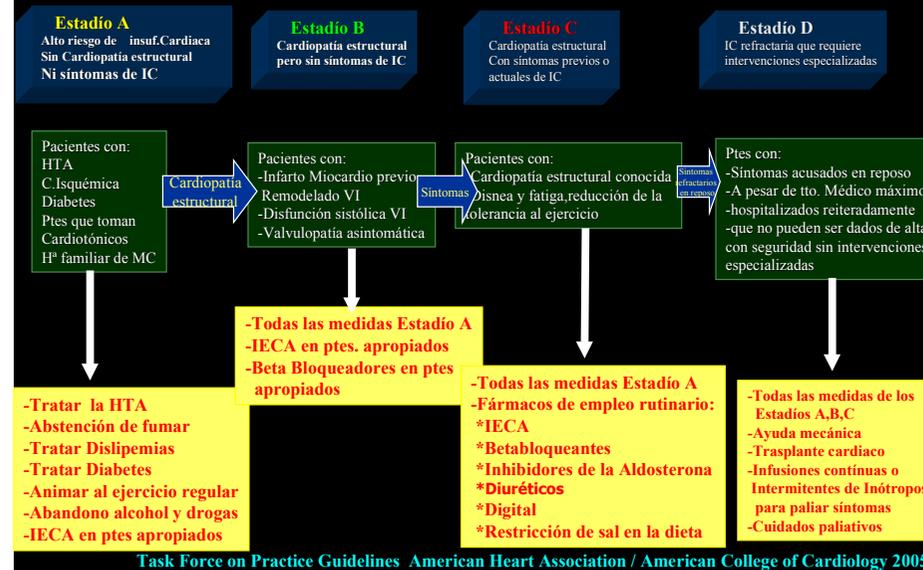
Estadíos	Descripcion
<b>A</b> Alto riesgo de desarrollar Insuficiencia Cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertension</li> <li>▪ Enf. Coronaria</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Hº Familiar de Miocardiopatía</li> </ul>
<b>B</b> Disfuncion Sistolica de VI Asintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infarto de Miocardio previo</li> <li>▪ Disfunción sistólica de VI</li> <li>▪ Valvulopatía asintomática</li> </ul>
<b>C</b> Disfuncion Sistolica de VI Sintomáticos (NYHA II,III,IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cardiopatía estructural</li> <li>▪ Disnea y fatigabilidad</li> <li>▪ Tolerancia reducida al ejercicio</li> </ul>
<b>D</b> ICC Refractaria Estadío final de ICC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síntomas marcados en reposo a pesar del máximo tto médico ( Hospitalizaciones recurrentes o no puede ser dado de alta en el hospital sin Intervenciones específicas)</li> </ul>

Hunt SA et al. J Am Coll Cardiol. 2001;38:2101-2113.

## Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca



## Insuficiencia Cardiaca



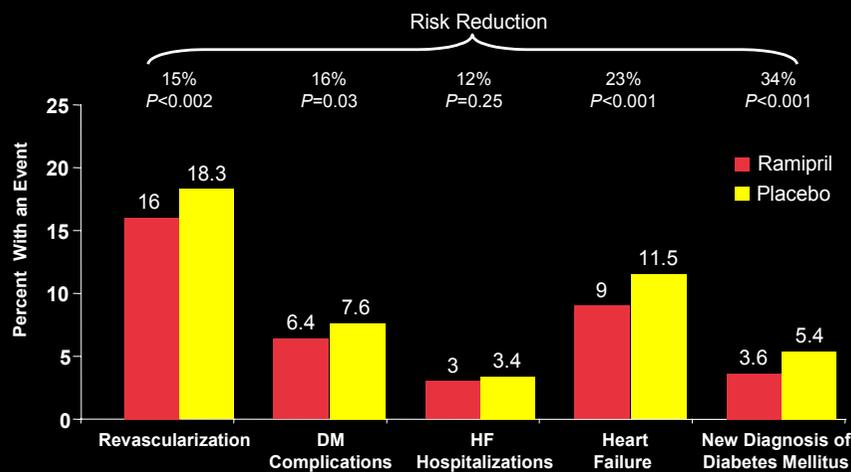
# INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERSION DE LA ANGIOTENSINA I.E.C.A.

## Beneficios Cardiovasculares de IECA

- Anti-isquemicos
  - Estimulan producción endotelial de Ox.Nitrico
  - Reducen el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico
- Antiaterogénicos
- Disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y la PA media
- Reducen la poscarga cardiaca afterload y el estrés de pared
- Atenuan el remodelado VI en la IC pos IM

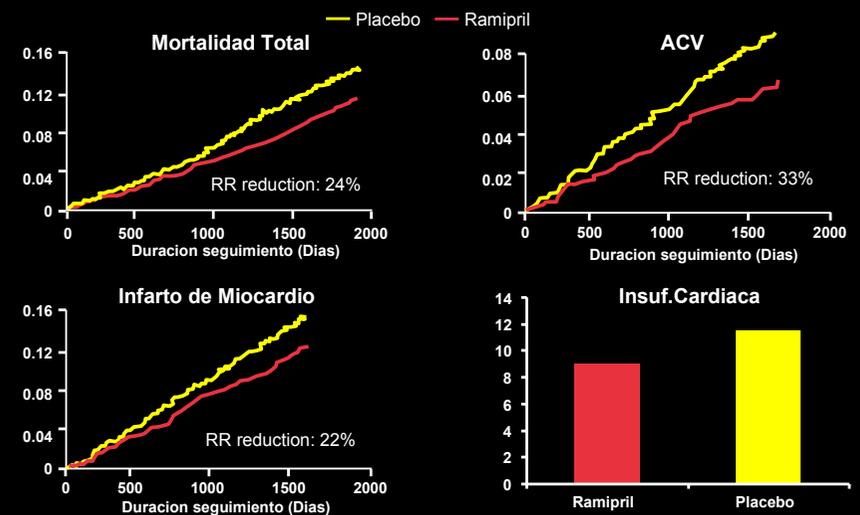
Pepine CJ. Clin Cardiol. 1997;20:11-58-11-64.  
Edwin JK et al. Renin and angiotensin. In: Hardman JG et al, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996: chap 31.

## HOPE: ACE Inhibitors in Patients With Atherosclerosis or Diabetes



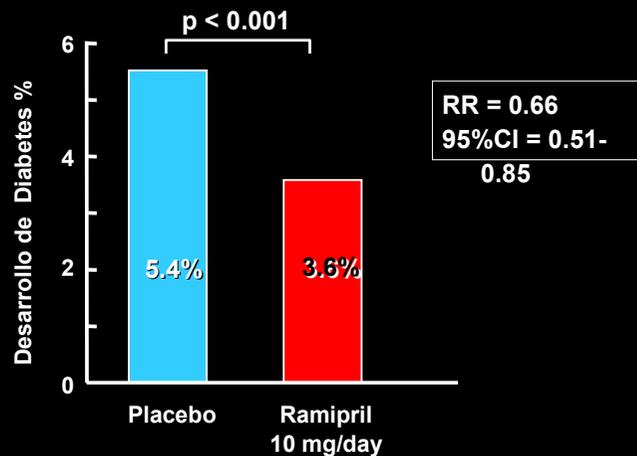
Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-153.

## MicroHOPE: Eventos CV en Ptes. Diabéticos



Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Lancet. 2000;355:253-259.

## HOPE Study - Desarrollo de Diabetes



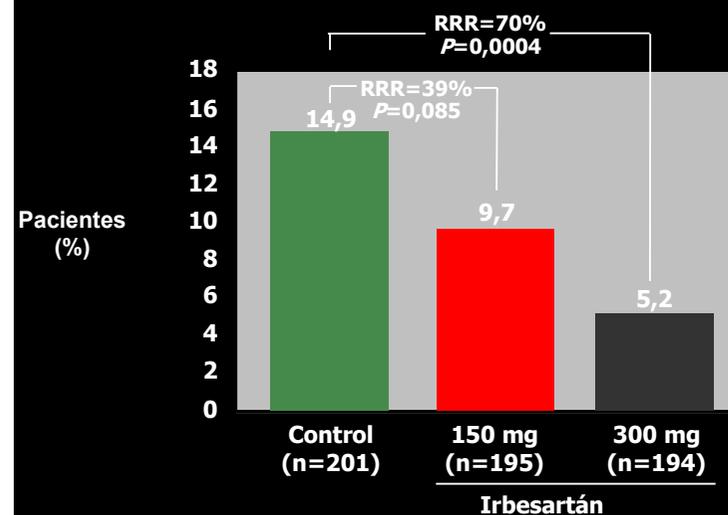
Yusuf S et al, JAMA 2001;286:1882

## Medicación CV de utilidad en los diferentes estadios de Insuficiencia Cardiaca (1 de 3)

Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
<b>I-ECAs</b>			
Benazepril	HTA		
Captopril	HTA, NF-D	Post-IAM	ICC
Enalapril	HTA, NF-D	DSVI asintomat.	ICC
Fosinopril	HTA		
Lisinopril	HTA, NF-D	Post-IAM	ICC
Moexipril	HTA		
Perindopril	HTA, FRCV		
Quinapril	HTA		ICC
Ramipril	HTA, FRCV	Post-IAM	Post-IAM
Trandolapril	HTA	Post-IAM	Post-IAM

## ANTAGONISTAS RECEPTORES ANGIOTENSINA II

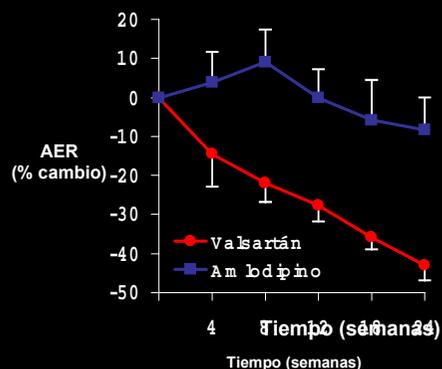
## IRMA II. Objetivo primario: desarrollo de proteinuria franca



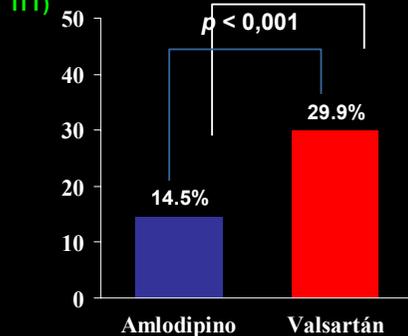
Parving H-H, et al. N Engl J Med 2001; 345: 870-878.

## Resultados de MARVAL (para un mismo nivel de reducción de PA)

Valores UAER, % cambio respecto al nivel basal (Media ± EEM; Población ITT)



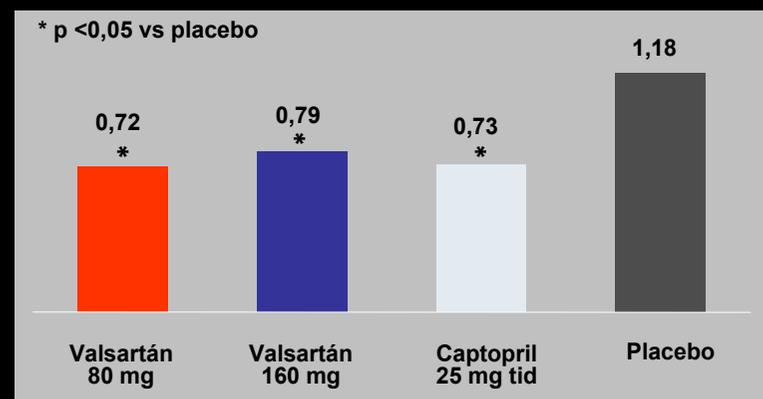
% pacientes que recuperan el estado normoalbuminúrico (Media ± EEM; Población ITT)



AER = Nivel de excreción de albúmina.

## Valsartán en la diabetes mellitus de tipo 2

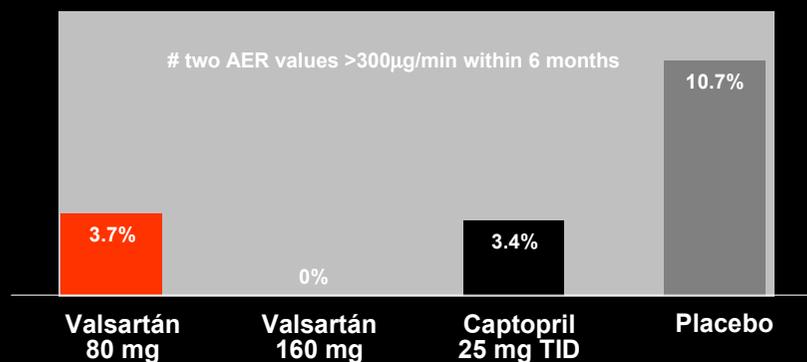
Cociente entre la tasa de excreción de albúmina final y basal



Muirhead et al. *Curr Ther Res* 60; 650

## Valsartán en la diabetes mellitus tipo 2

Progresión a proteinuria #



Muirhead et al. *Curr Ther Res* 60; 650

## RESUMEN

El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina está asociado con

- Reducción de la progresión hacia la nefropatía
- Reducción del UAE
- Recuperación de la normoalbuminuria
- Conservación de la TFG

Los efectos son independientes de la reducción de la PA

El tratamiento es seguro y bien tolerado

## Medicación CV de utilidad en los diferentes estadios de Insuficiencia Cardíaca (2 de 3)

Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
<b>ARA-II</b>			
<b>Candesartan</b>	HTA		ICC
Eprosartan	HTA		
<b>Irbesartan</b>	HTA, Diabéticos		
<b>Losartan</b>	HTA, Diabéticos	Riesgo CV	
Olmesartan	HTA		
Telmisartan	HTA		
<b>Valsartan</b>	HTA, Diabéticos	Post-IAM	Post-IAM, ICC

## BETABLOQUEANTES

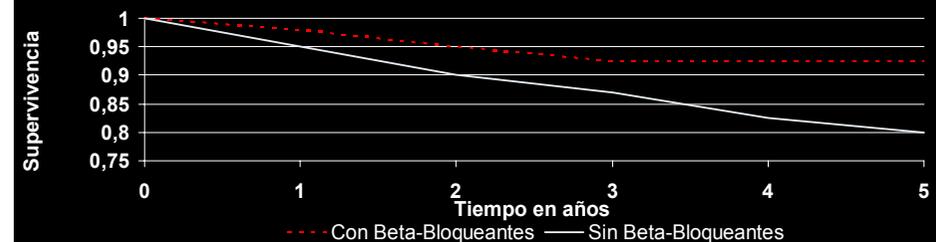
### Beneficios Cardiovasculares de los $\beta$ -Bloqueantes

- Regresa el remodelado ventricular
- Previene la Muerte Súbita
- Antiisquémico
  - Disminuye la frecuencia cardíaca y la Presión Arterial
  - Prolonga la Diástole (llenado de Art Coronarias)
- Disminuye el estrés de pared miocárdica, con reducción de rotura de pared cardíaca
- Antiaterogénico, reduce estrés completo y la disfunción endotelial

Tse WY, Kendall M. *Diabet Med.* 1994;11:137-144.

### $\beta$ -Bloqueantes en Diabéticos Coronarios

- Bezafibrate Infarction Prevention Study
  - 2723 Pacientes con diabetes tipo 2 y Enf Coronaria
  - Tras 3 años, 43% reducción en eventos cardíacos con beta-blockers (7.8% vs 14%)
  - 42% reducción en mortalidad total
  - Incremento de la divergencia de las curvas de supervivencia en el tiempo



P log rank = .0001

Jonas M et al. *Am J Cardiol.* 1996;77:1273-1277.

## Efecto de $\beta$ -Bloqueo sobre la Mortalidad

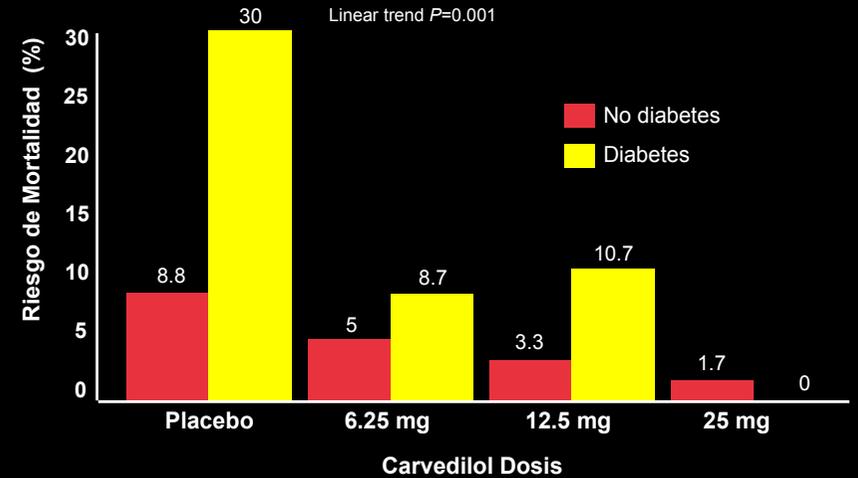
Estudio	Farmacología	IC Severidad	Dosis (mg/day)	Efectos Mortalidad
US Carvedilol <sup>1</sup>	Carvedilol	Ligera/moderada	6.25 to 25* BID	↓65% mortalidad <sup>†</sup> (P=0.0001)
CIBIS-II <sup>2</sup>	Bisoprolol <sup>†</sup>	Moderada/severa	10 QD	↓34% mortalidad (P<0.0001)
MERIT-HF <sup>3</sup>	Metoprolol succinate	Ligera/moderada	200 QD	↓34% mortalidad (P=0.0062)
COPERNICUS <sup>4</sup>	Carvedilol	Severa	25 BID	↓35% mortalidad (P=0.0014)

\*50 mg BID if >85 kg.

<sup>†</sup>Not a planned endpoint.

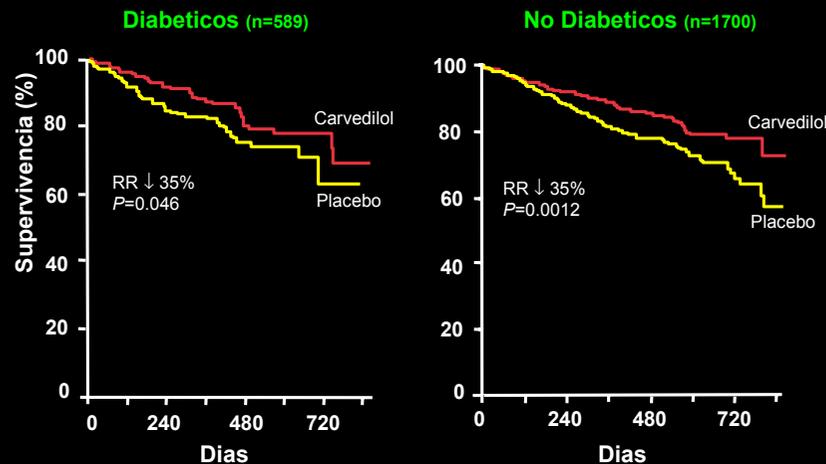
1. Packer M et al. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-1355.
2. CIBIS II Investigators and Committee. *Lancet.* 1999;353:9-13.
3. MERIT-HF Study Group. *Lancet.* 1999;353:2001-2007.
4. Packer M et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-1658.

## Efecto de Carvedilol sobre Mortalidad en Diabeticos vs No Diabeticos en Insuficiencia Cardiaca moderada



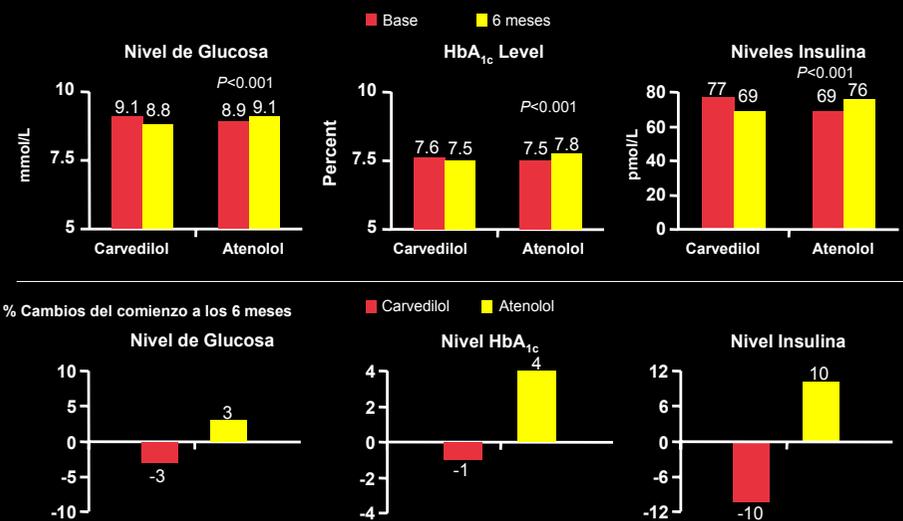
Dose response of carvedilol on all-cause mortality, in moderate heart failure patients. Bristow MR et al. *Circulation.* 1996;94:2807-2816.

## COPERNICUS: Efecto del Carvedilol sobre todas las causas de mortalidad en IC severa



Mohaesi P et al. *Circulation.* 2001;104:II-755. Abstract 3551.

## Efecto de $\beta$ -Bloqueantes sobre la Glucosa y HbA<sub>1c</sub> en 45 Diabeticos Hipertensos Tratados 24 semanas



Giugliano D et al. *Ann Intern Med.* 1997;126:955-959.

## Efectos de los $\beta$ Bloqueantes

### ■ Beta-Bloqueantes

- Aumentan Colesterol
- Aumento de peso
- Vasoconstricción periférica  
→ frío en extremidades
- Aumentan la Resistencia a la Insulina

### ■ Carvedilol

- Neutro sobre Colesterol
- No ganancia de peso
- Vasodilatación Periférica → No frío en las extremidades
- Neutro sobre la Resistencia a la Insulina

Giugliano D et al. *Ann Intern Med.* 1997;126:955-959.  
Jacob S et al. *Am J Hypertens.* 1998;11:1258-1265.



ELSEVIER

International Journal of Cardiology 86 (2002) 77-85

International Journal of  
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

## Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design

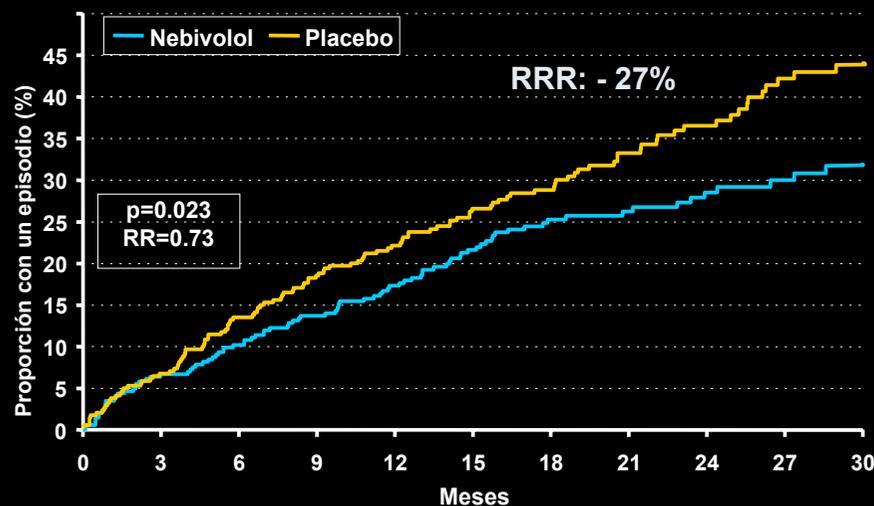
Marcelo C. Shibata<sup>a,b</sup>, Marcus D. Flather<sup>a,c,\*</sup>, Michael Böhm<sup>d</sup>, Josef Borbola<sup>e</sup>, Alain Cohen-Solal<sup>f</sup>, Daniel Dumitrascu<sup>g</sup>, Roberto Ferrari<sup>h</sup>, Philippe Lechat<sup>i</sup>, Alexander Parkhomenko<sup>j</sup>, Jordi Soler-Soler<sup>k</sup>, Luigi Tavazzi<sup>l</sup>, Jiri Toman<sup>m</sup>, Dirk J. Van Veldhuisen<sup>n</sup>, Andrew J.S. Coats<sup>e</sup>, Philip Poole-Wilson<sup>e</sup>

Seniors Study *Eur Heart J* (Feb 26) 2005; 26:215-225

SENIORS

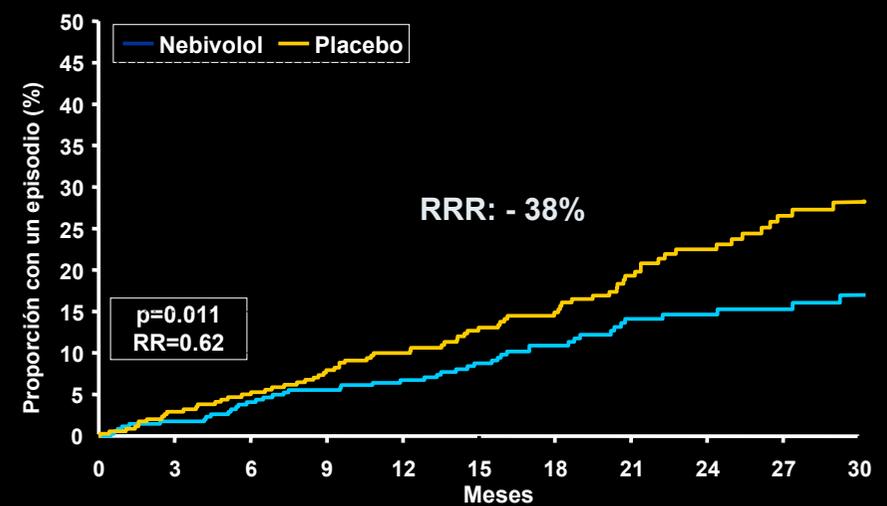
### Subgrupo <75.2 aa y FE≤35:

Variable Principal: Mortalidad Total + Hospitalización CV



SENIORS

### Subgrupo <75.2 aa y FE≤35: Mortalidad Total



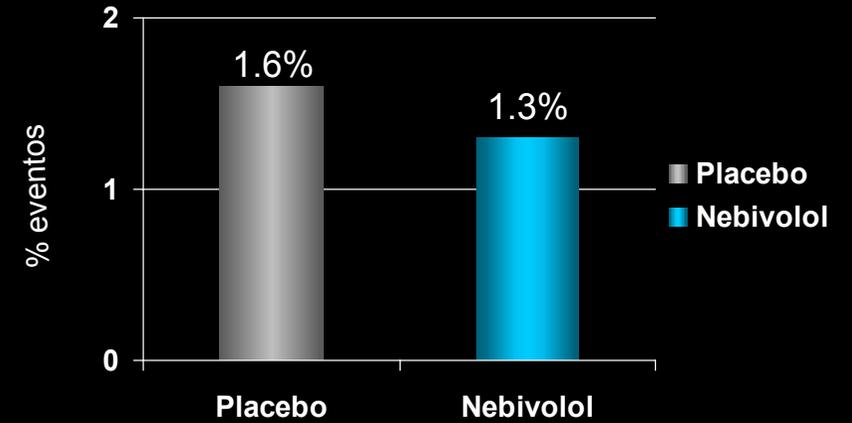
## Nebivolol y Diabetes

Cambios en la glicemia media en ayunas (mmol/l) en pacientes diabéticos y no diabéticos

	Pacientes No Diabéticos		Pacientes Diabéticos	
	Nebivolol	Placebo	Nebivolol	Placebo
Basal	5.5 ± 1.1	5.6 ± 1.2	9.1 ± 3.5	8.8 ± 3.6
Fin de estudio	5.7 ± 1.5	5.8 ± 1.8	8.9 ± 3.8	9.0 ± 3.8
Cambio	+ 0.2 ± 1.5	+ 0.2 ± 1.8	- 0.2 ± 4.0	+ 0.2 ± 3.8

Coats A. ESC Congress. Stockholm 2005

## Nebivolol y Diabetes: Nuevo inicio de Diabetes



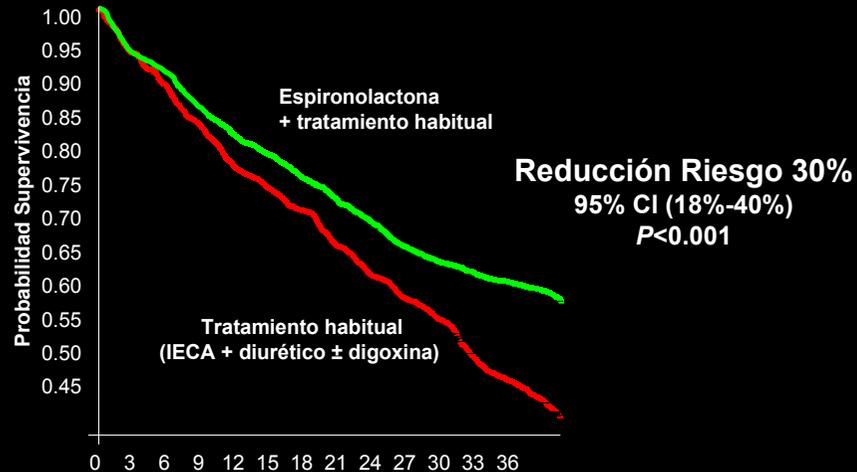
Coats A. World Congress. Barcelona 2006

## Medicación CV de utilidad en los diferentes estadios de Insuficiencia CardiacaC (2 de 3)

Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
<b>β-Bloqueantes</b>			
Acebutolol	HTA		
Atenolol	HTA	Post-IAM	
Betaxolol	HTA		
<b>Bisoprolol</b>	<b>HTA</b>		<b>ICC</b>
Cartecolol	HTA		
<b>Carvedilol</b>	<b>HTA</b>	<b>Post-IAM</b>	<b>ICC, Post-IAM</b>
Labetalol	HTA		
<b>Metoprolol S.</b>	<b>HTA</b>		<b>ICC</b>
Metoprolol T.	HTA	Post-IAM	
Nadolol	HTA		
Pebutolol	HTA		
<b>Nevibolol</b>			<b>ICC</b>
Propranolol	HTA	Post-IAM	
Timolol	HTA	Post-IAM	

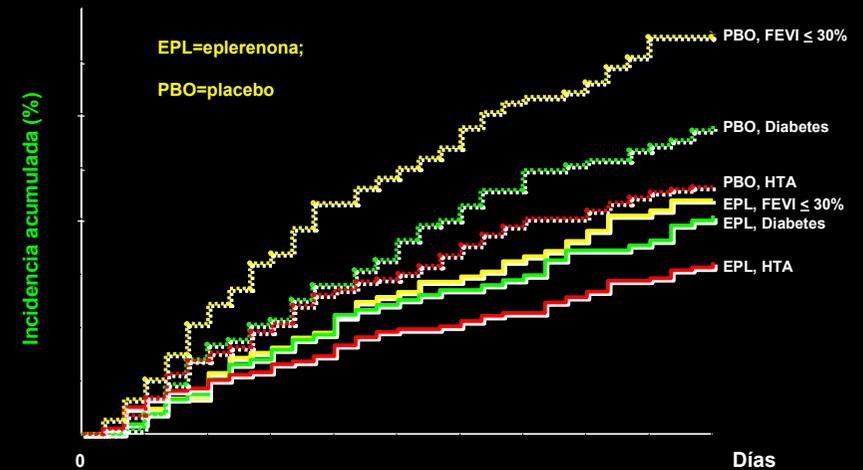
## INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA

## Estudio RALES: Mortalidad Total



Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. N Engl J Med, 1999;341:709-717.

## Mortalidad por cualquier causa a los 30 días por subgrupos



Pitt et al. ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Roma, Italia. Octubre 17-20, 2004.

## Terapia Diabetica Diabeticos con Insuficiencia Cardiaca

- **Metformina:** Insuficiencia renal es común en muchos pacientes con Insuficiencia Cardiaca, precaución concierne al aumento de la lactoacidosis
- **Tiazolidindionas:** Ganancia de peso, edemas, y potencian la Insuficiencia Cardiaca en pacientes en clase funcional II-III-IV

## Conclusiones

- Pacientes con Diabetes tienen un elevado riesgo de Insuficiencia Cardiaca
- El bloqueo combinado neurohormonal con el uso de los IECA, antagonistas de la Aldosterona,  $\beta$ -Bloqueantes es esencial en el tratamiento del paciente con Insuficiencia Cardiaca
- B-Bloqueantes e IECA's son usados en diabéticos según el continuum
  - Antes de los eventos cardiovasculares
  - Para prevención secundaria
  - En Insuficiencia Cardiaca tan pronto como posible