



El paciente diabético con Insuficiencia Cardíaca

Introducción

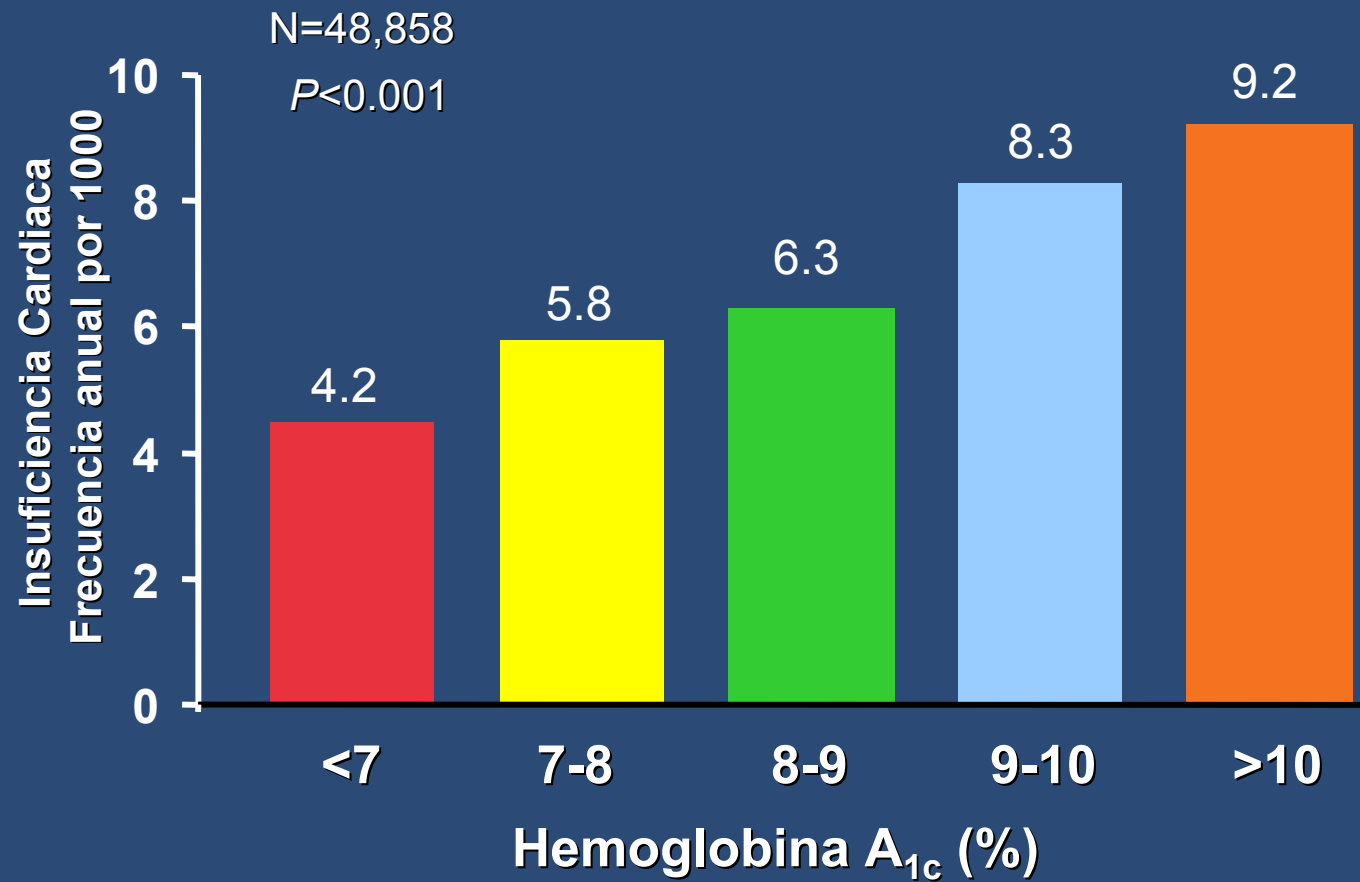
- La prevalencia de Diabetes en ptes con ICC está en aumento, según trabajos publicados en los últimos años, cifrandose entre 25-40% de pacientes con una ICC que tienen Diabetes.
- A pesar de los importantes avances en el campo terapéutico la mortalidad de los ptes con ICC es un 30% más elevada para 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 **Coronaria Isquémica** y su complicación más extendida como es la **Disfunción Sistólica Ventricular izquierda** la que sigue jugando el papel más 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 diabéticos vs no diabéticos) ¹
 - 2X varones diabéticos
 - 5X mujeres diabéticas
 - 4X jóvenes diabéticos
 - 8X jóvenes diabéticas
- **US HMO estudio de prevalencia** ²
 - 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 ³

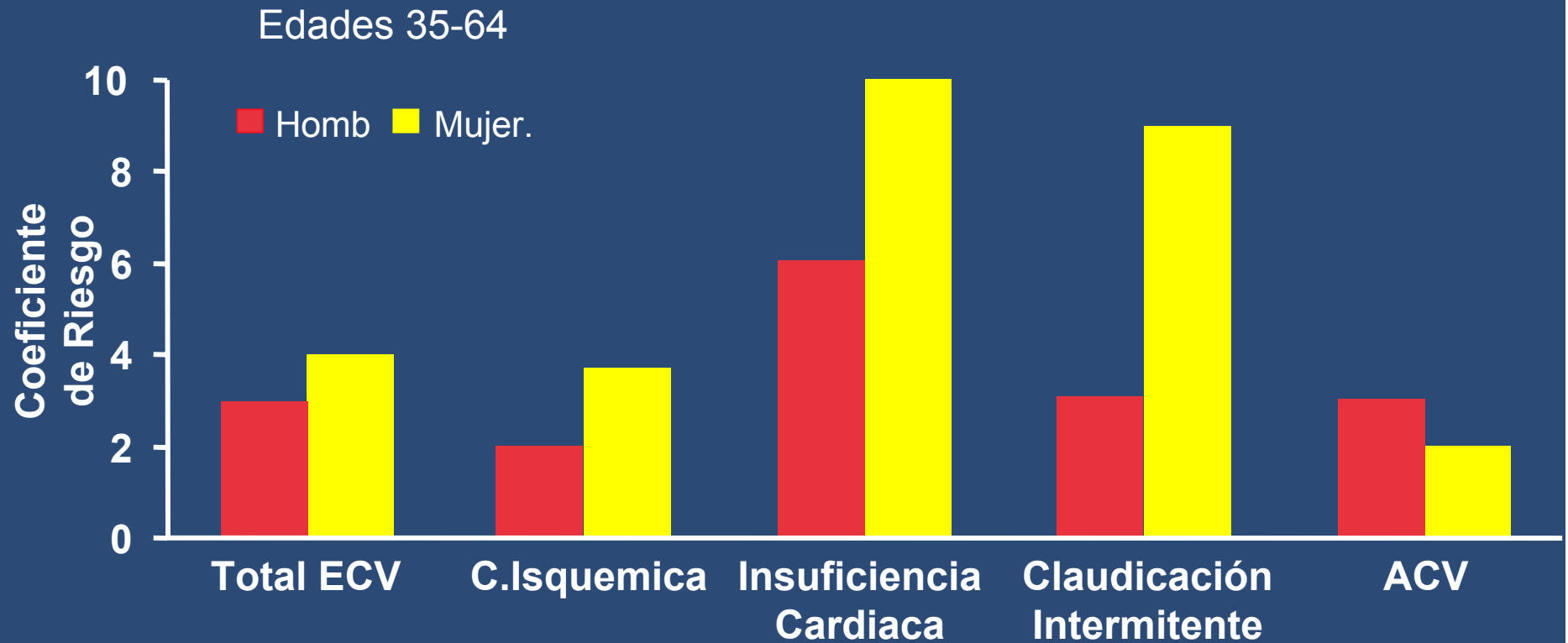
- Kannel WB et al. *JAMA*. 1979;241:2035-2038.
- Nichols GA. *Diabetologia*. 2000;43(suppl A2):7.
- Chue CU et al. *Circulation*. 1998;98(suppl 1):721.

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



Framingham Heart Study > 40 años

Seguimiento de eventos CV en Pacientes con Diabetes

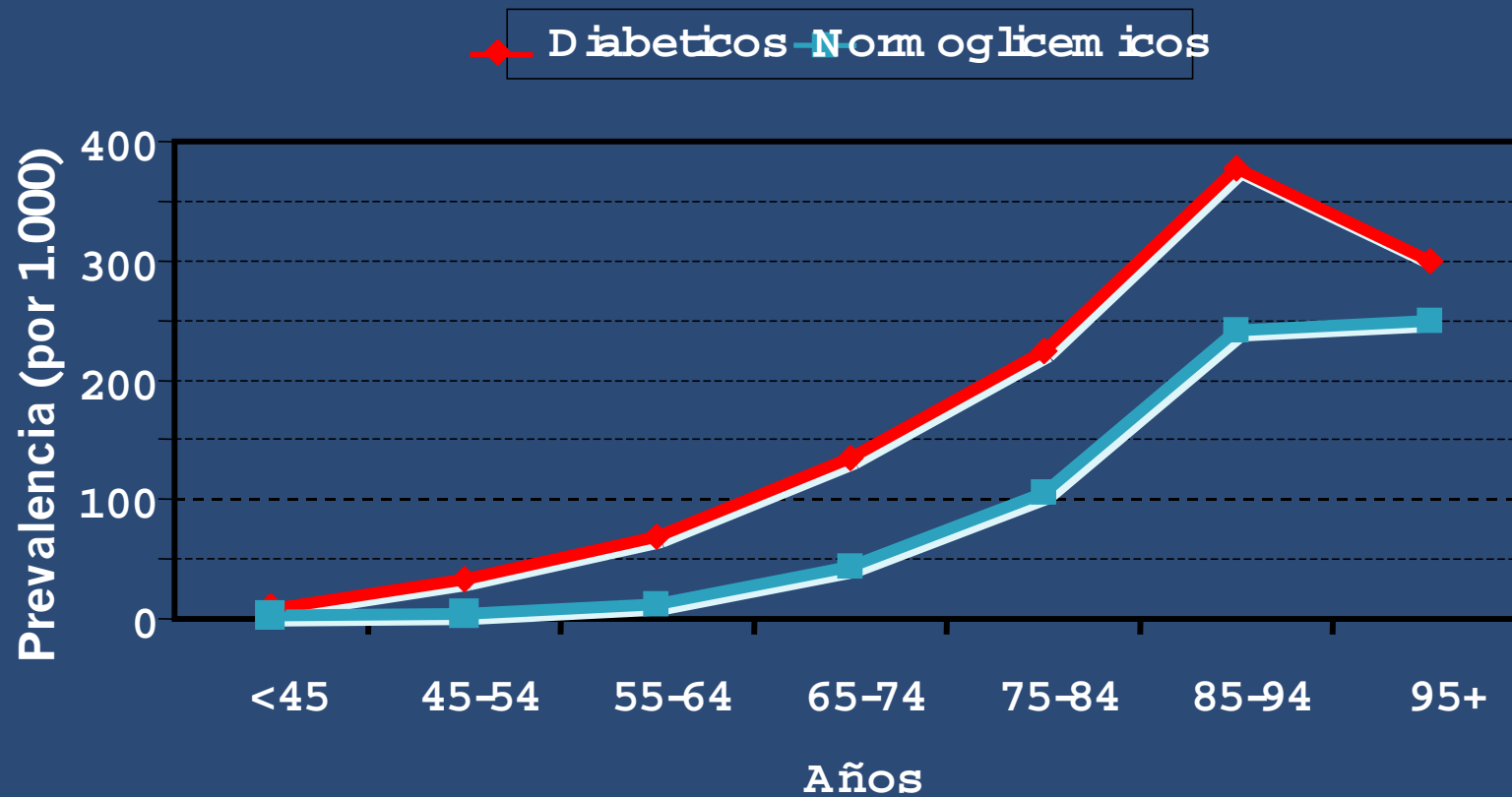


$P < 0.001$ for all values.

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

DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA

Prevalencia de IC (9.591 diabéticos 9.591 control)



Prevalencia de Diabetes en Pacientes con Insuf. Cardiaca: Ensayos Clínicos

Ensayos Pacientes Diabéticos

SOLVD	25.8%
MERIT-HF	24.5%
ELITE II	24.0%
Val-HeFT	25.4%
COPERNICUS	25.7%
OPTIME-CHF (hospitalized)	44.2%
VMAC (hospitalized)	47.0%

SOLVD=Studies of Left Ventricular Dysfunction.

MERIT-HF=Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure.

ELITE II=Evaluation of Losartan in the Elderly.

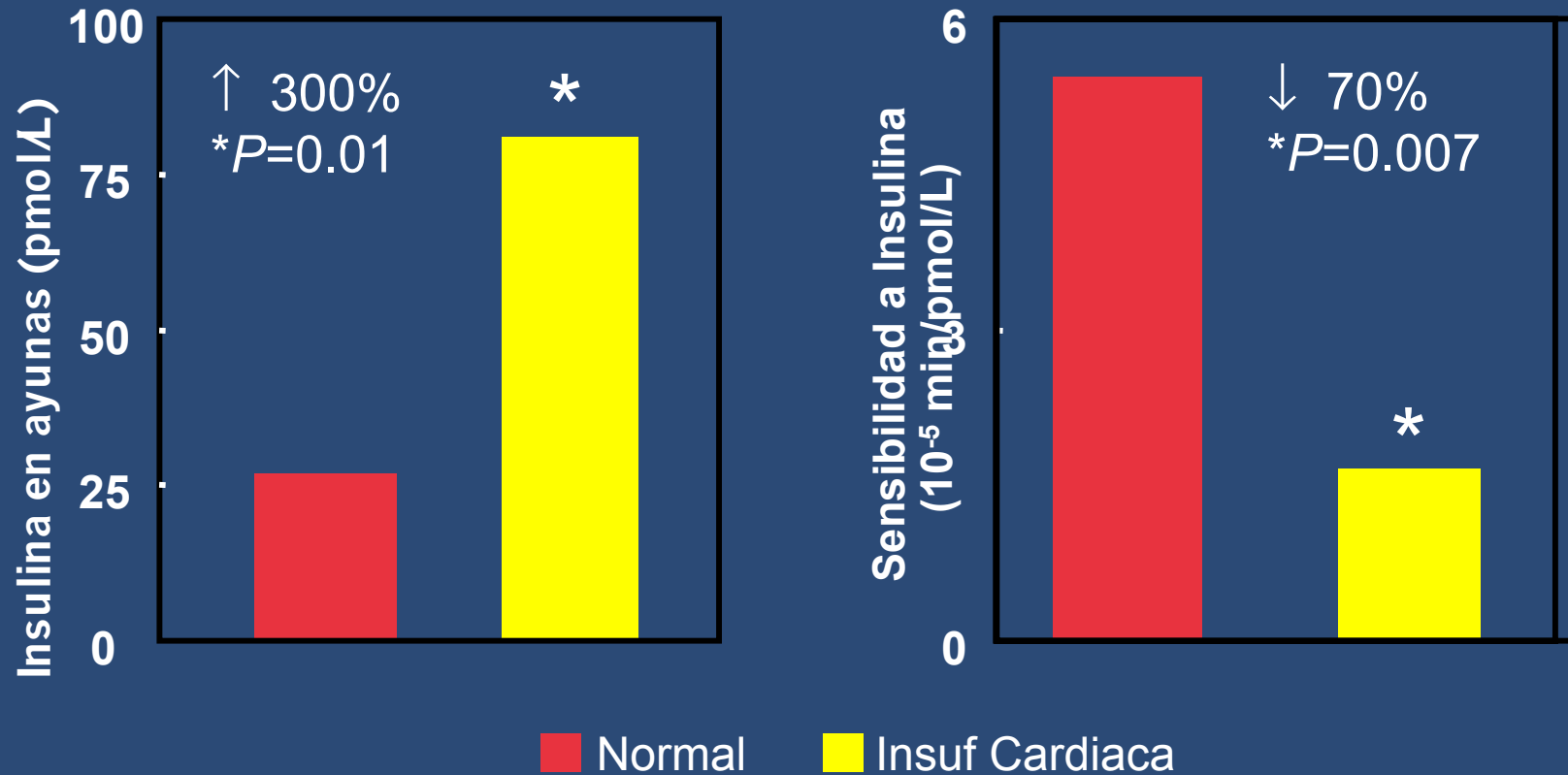
Val-HeFT=Valsartan Heart Failure Trial.

COPERNICUS=Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival.

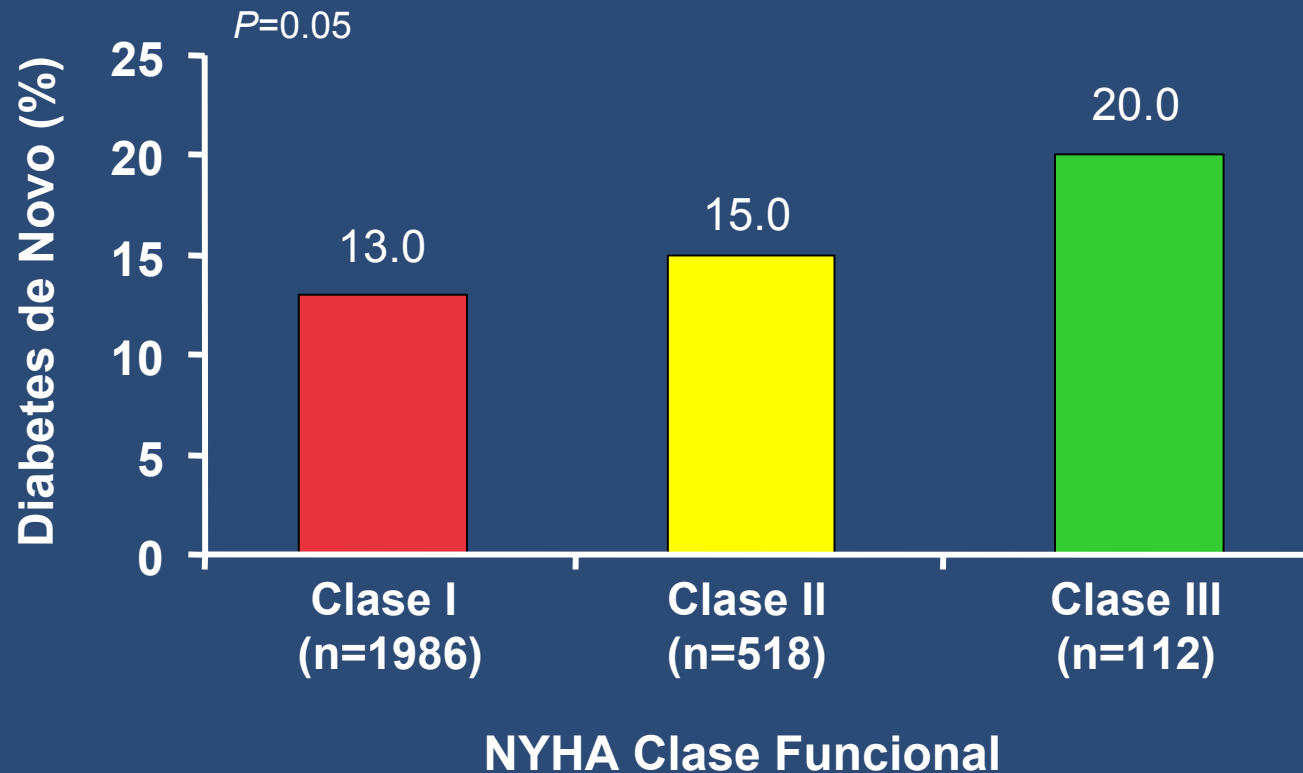
OPTIME-CHF=Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure.

VMAC=Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure.

Resistencia a la Insulina en IC Crónica

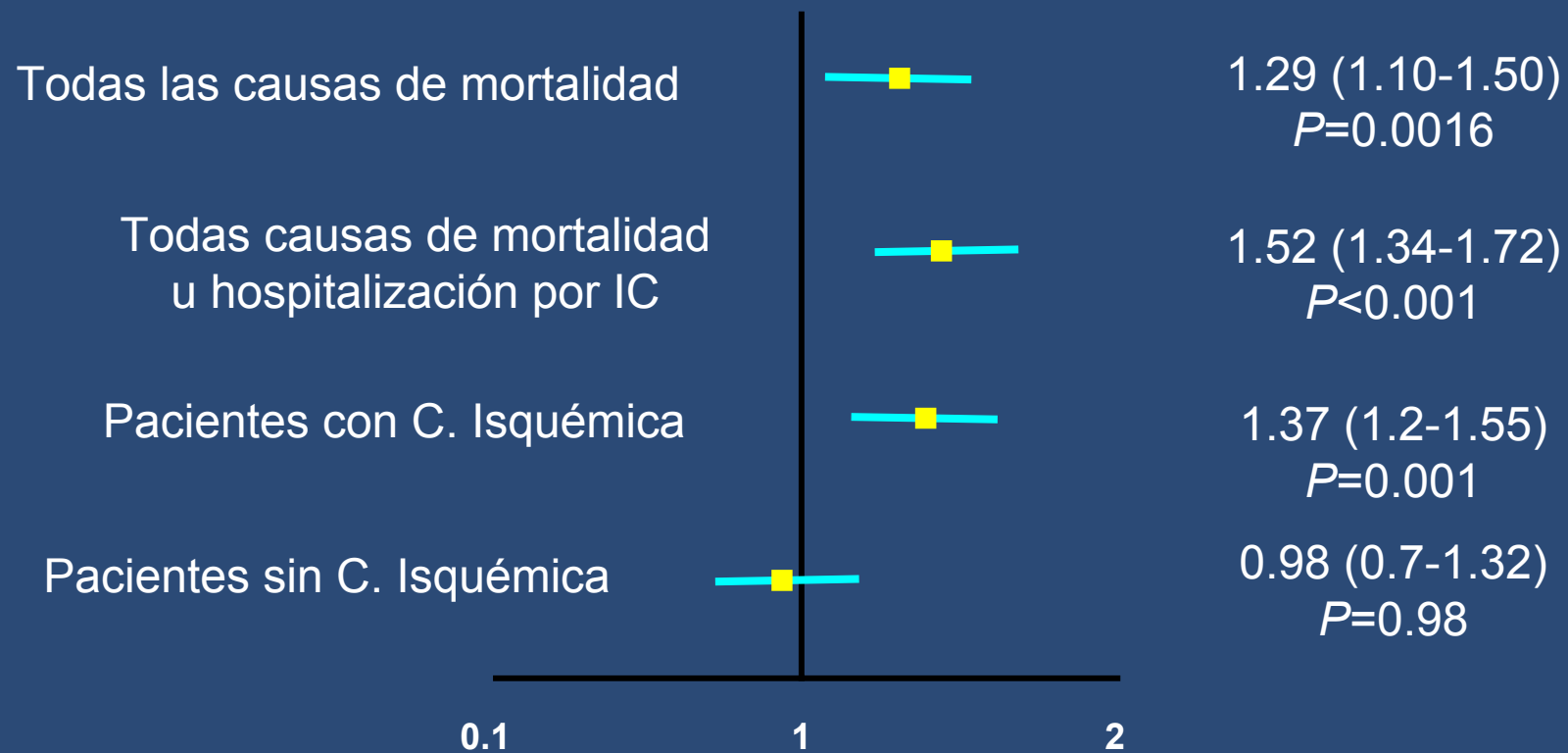


BIP Study: Avance de la IC asociada con incremento de riesgo en Diabéticos

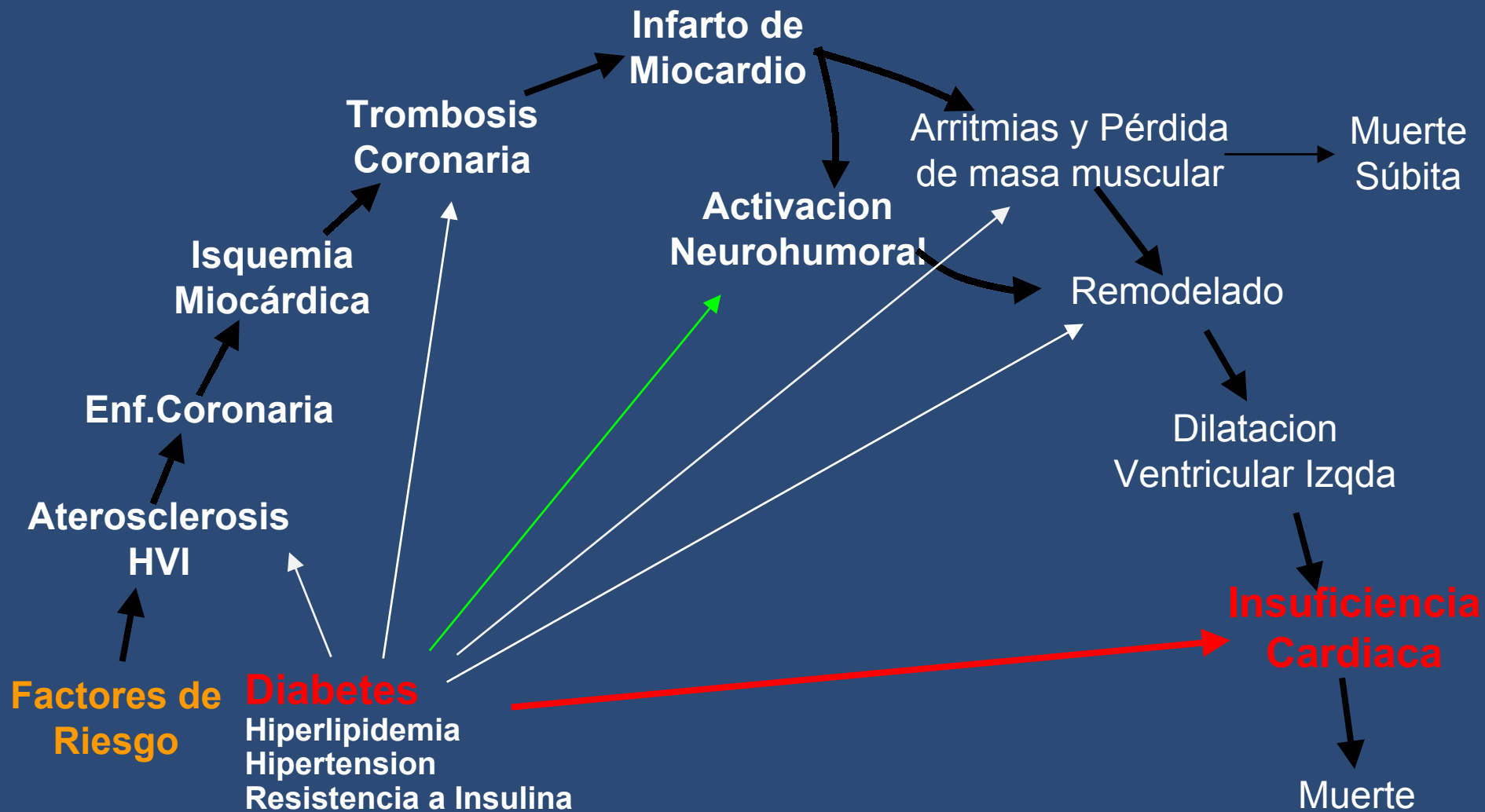


2616 nondiabetics at baseline, prior MI during 7.7 years of follow-up.
BIP=Bezafibrate Infarction Prevention
Tenenbaum A et al. *Am J Med.* 2003;114:271-275.

Efecto de la Diabetes sobre la Insuficiencia Cardíaca según los resultados del estudio SOLVD



Cadena de eventos que lleva a la mortalidad Cardiovascular



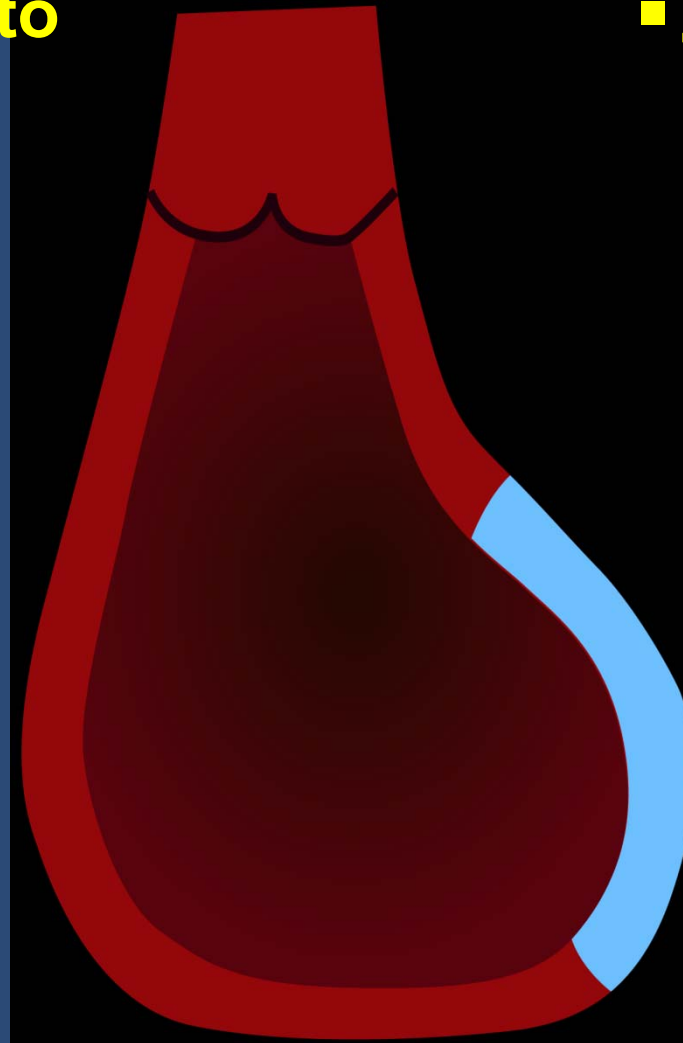
Fallo Cardíaco Diabético: Resistencia a la Insulina contribuye a la disfunción Cardíaca

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

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

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

Estadíos nuevos en la Insuficiencia Cardíaca

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

Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

Factores de Riesgo ← Control de HTA, Diabetes, Dislipemia.....

Alto Riesgo de Cardiopatía (IC)

Disfunción ventricular
Asintomática FE < 40%

A

IECA
Betabloqueantes

Insuf. Cardíaca
Sintomática NYHA II-III

B

Diuréticos-Digital
IECA
Betabloqueantes
Antagonistas de la Aldosterona

Insuf. Cardíaca
Sintomática estadio final
NYHA-IV o ICC Refractaria

C

D

Tto Hospitalario
Inotrópicos NTG o Nitroprusiato
Asist. Circ. Mecánica
Trasplante Cardíaco

Clínica

ECO / Técnicas de Imagen

Riesgo

BNP

Beneficios Cardiovasculares de IECA

- Antisquemicos
 - Estimulan la producción endotelial de Ox nítrico
 - Reducen el consumo de O_2 miocárdico
- Antaterogénicos
- Disminuyen las resistencias vasculares sistémicas y la PA media
- Reducen la poscarga cardíaca afterload y el estrés de pared
- Atenuan el remodelado V en la IC pos IM

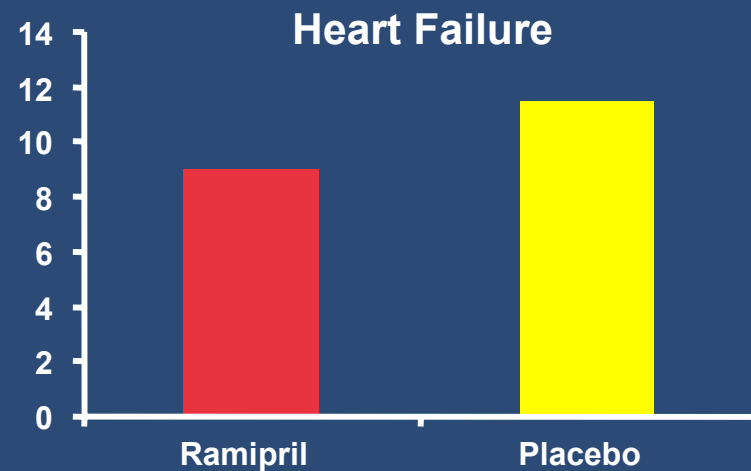
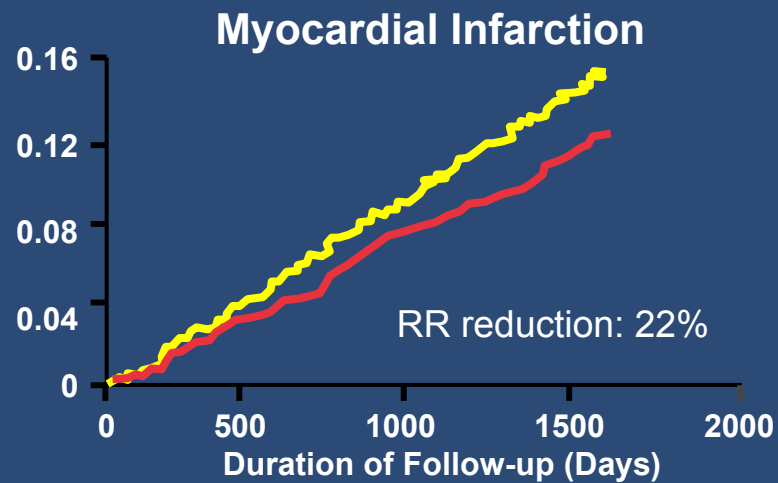
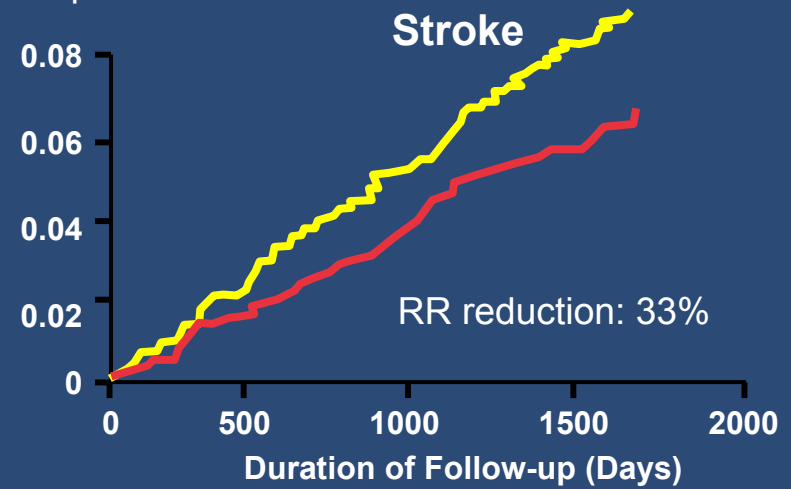
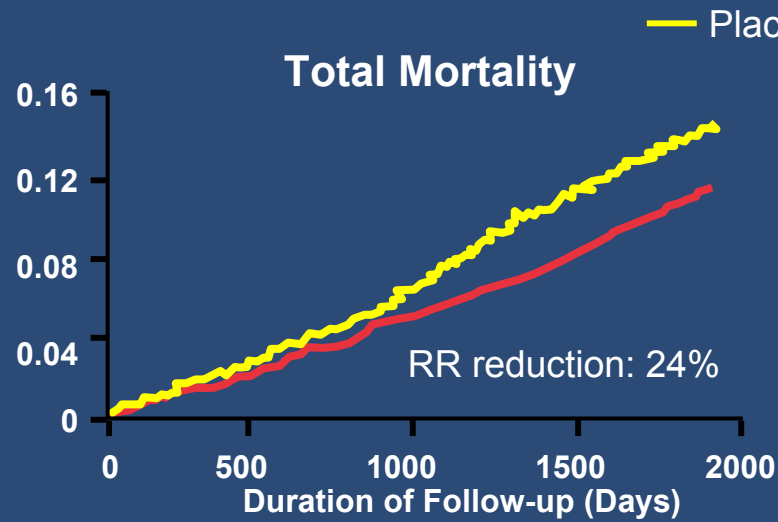
Pepine CJ. *Clin Cardiol.* 1997;20:II-58-II-64.

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.

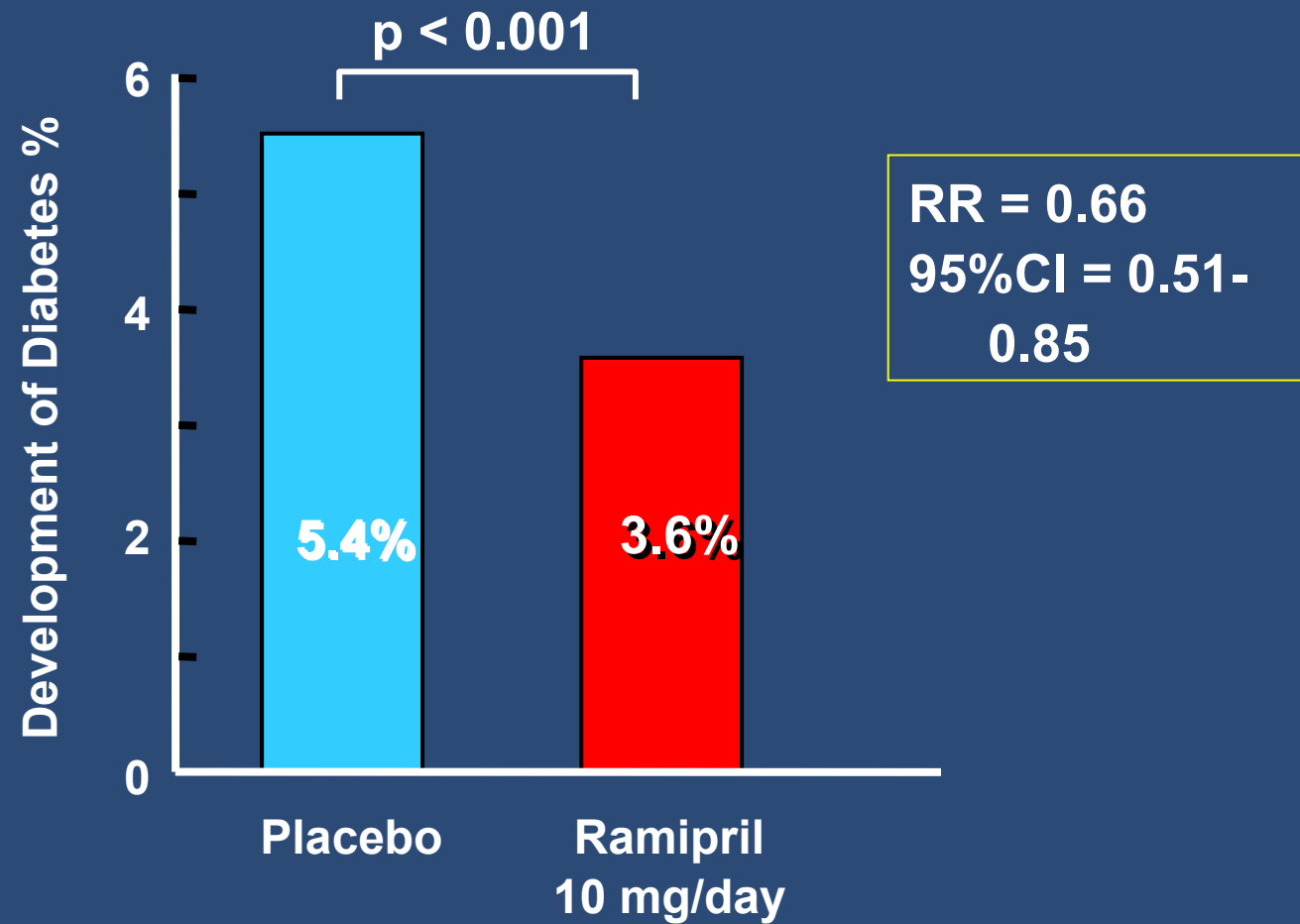
Efectos de IECA's sobre reducción de la mortalidad en Pacientes con Insuf. Cardíaca

Ensayo	Mortalidad		RR (95% CI)
	IECA	Controles	
ICC			
CONSENSUS I	39%	54%	0.56 (0.34-0.91)
SOLVD (Treatment)	35%	40%	0.82 (0.70-0.97)
SOLVD (Prevention)	15%	16%	0.92 (0.79-1.08)
Post-Inf Mioc			
SAVE	20%	25%	0.81 (0.68-0.97)
AIRE	17%	23%	0.73 (0.60-0.89)
TRACE	35%	42%	0.78 (0.67-0.91)
SMILE	5%	6.5%	0.75 (0.40-1.11)
Promedio	21%	25%	

MicroHOPE: CV Events in Diabetic Patients



HOPE Study - Diabetes development

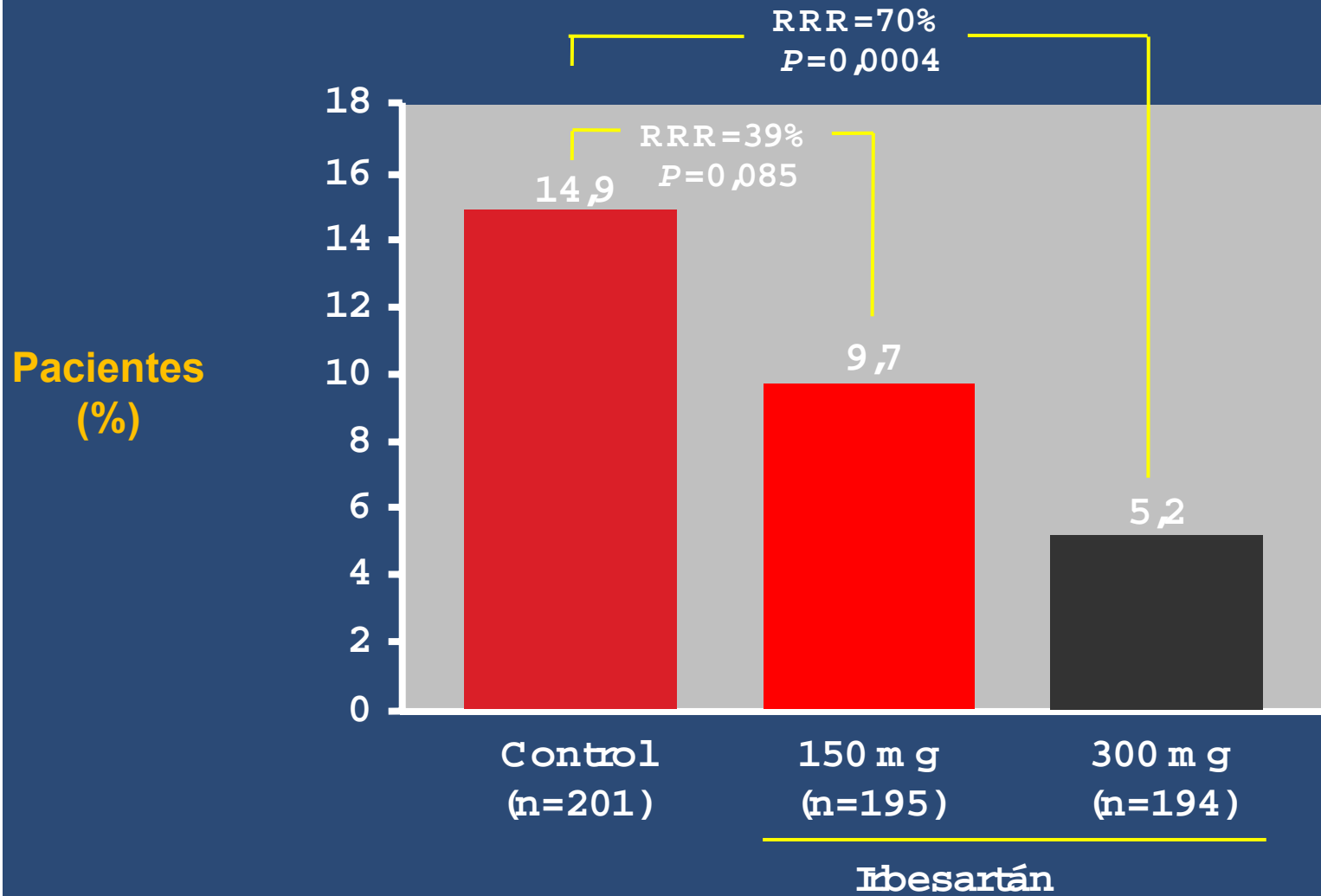


Medicación CV de utilidad en los diferentes estadios de Insuficiencia Cardiaca (1 de 3)

Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
I-ECAs			
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

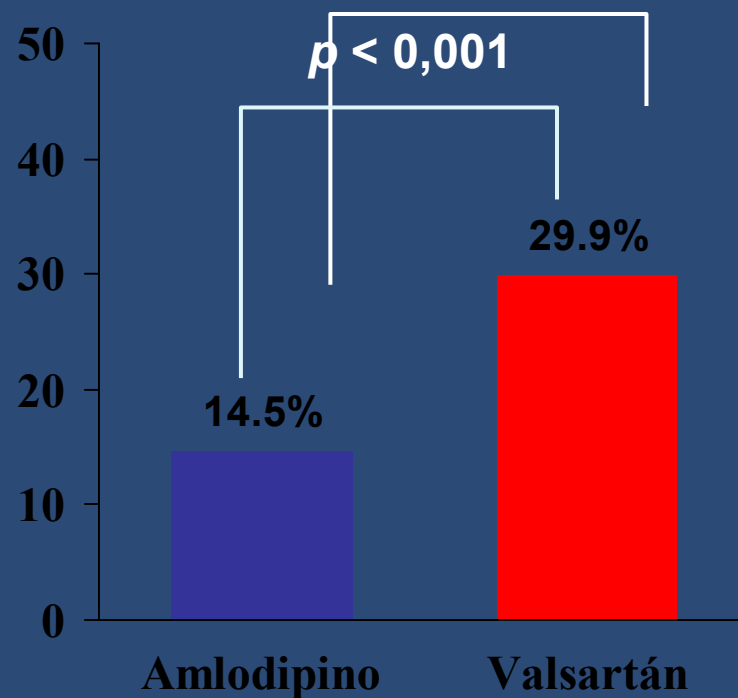
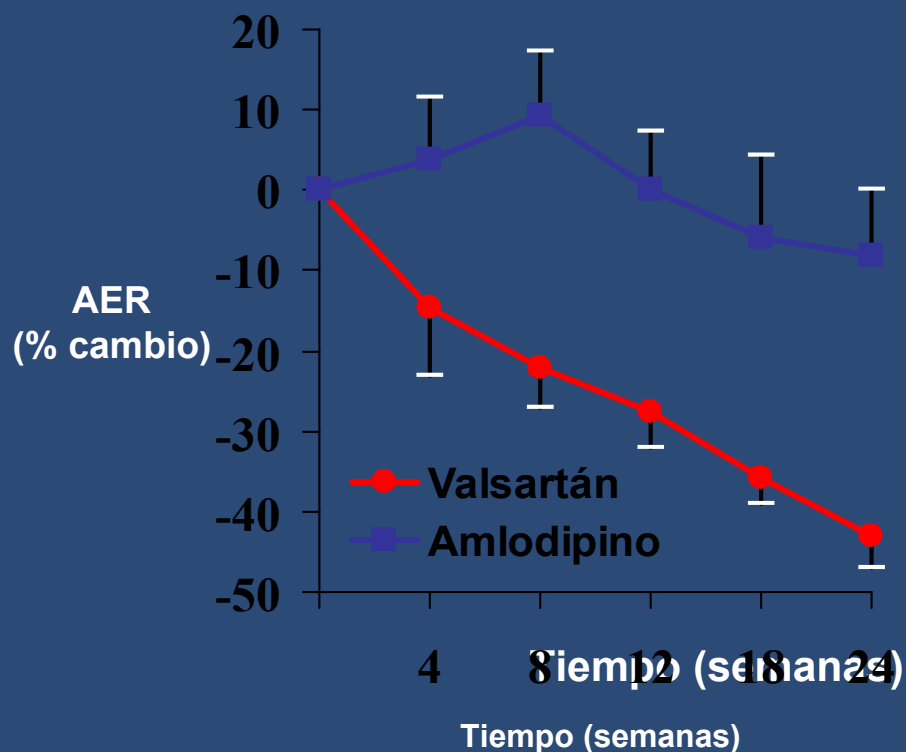


Resultados de MARVAL

(para un mismo nivel de reducción de PA)

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

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

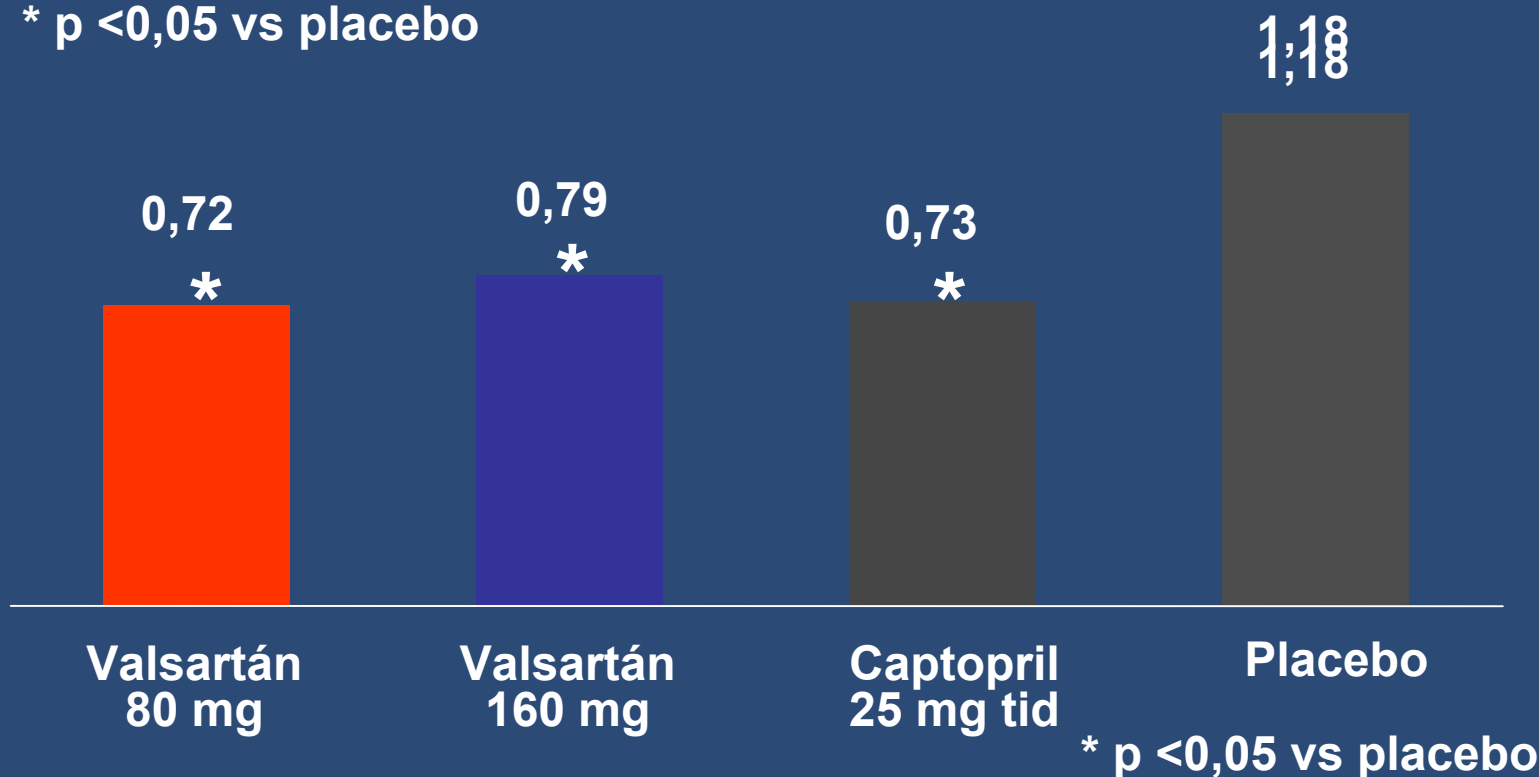


AER = Nivel de excreción de albúmina.

Valsartán en la diabetes mellitus de tipo 2

Cociente entre la tasa de excreción de albúmina final y basal

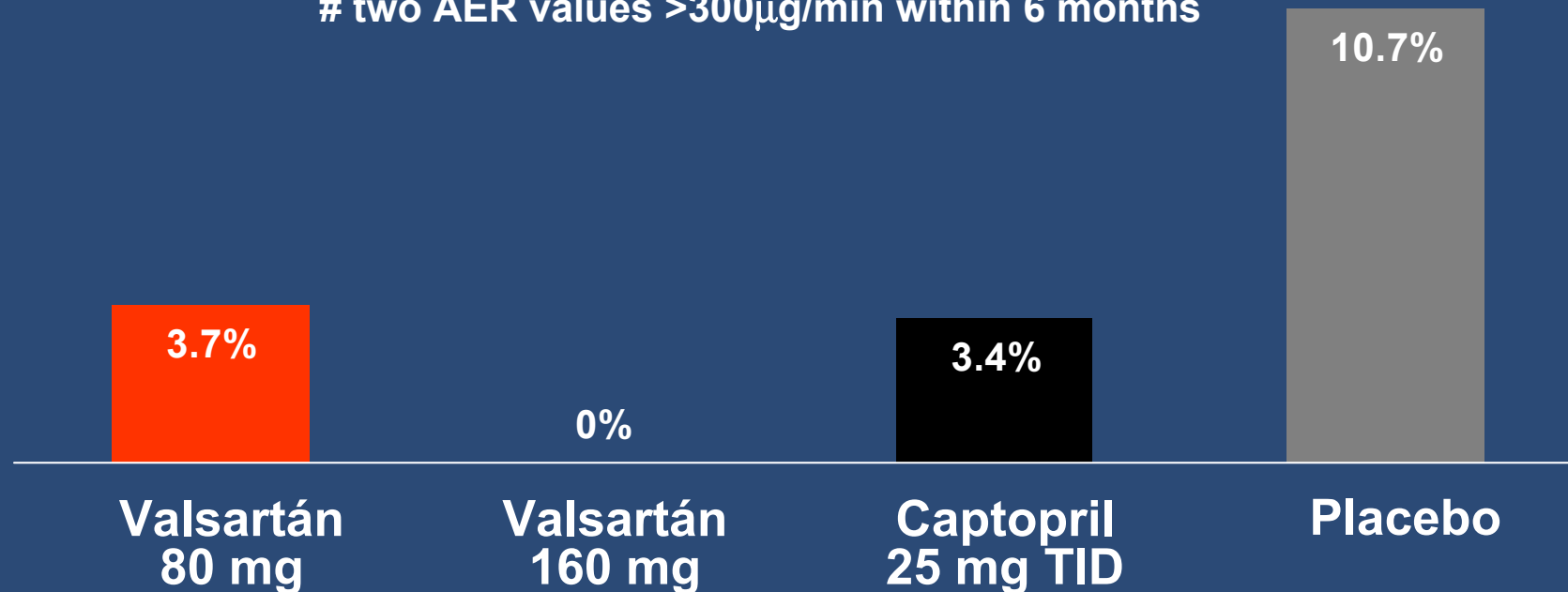
* p < 0,05 vs placebo



Valsartán en la diabetes mellitus tipo 2

Progresión a proteinuria

two AER values $>300\mu\text{g}/\text{min}$ within 6 months



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 CardiacaC (2 de 3)

Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
ARA-II			
Candesartan	HTA		ICC
Eprosartan	HTA		
Irbesartan	HTA, Diabeticos		
Losartan	HTA, Diabeticos	Riesgo CV	
Olmesartan	HTA		
Telmisartan	HTA		
Valsartan	HTA,Diabeticos s	Post-IAM	Post-IAM, ICC

BETABLOQUEANTES

Efectos de la activación Simpático-Adrenalén Pacientes Diabéticos

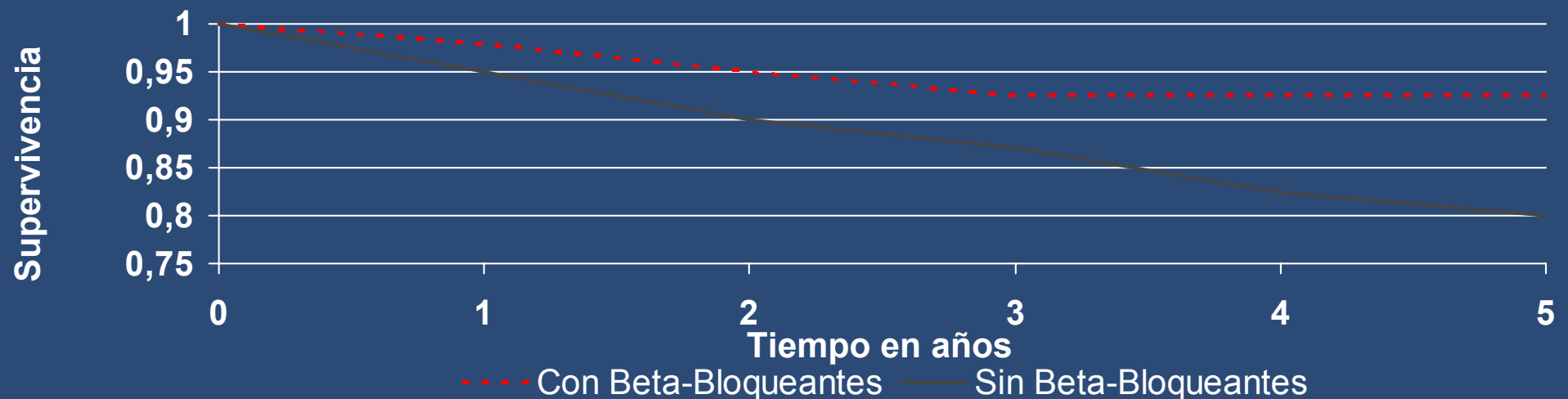
- Incrementa los niveles de ácidos grasos libres
- Incrementa la utilización miocárdica de los ácidos grasos libres
 - Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa
 - Inhibición del ATP de membrana
 - Incrementa el consumo de O_2 miocárdico
 - Isquemia miocárdica
 - Reduce la función cardíaca
 - Produce arritmias cardíacas

Beneficios Cardiovasculares de los β -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 el estrés con pleto y la disfunción endotelial

β -B 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 β -B bloqueo sobre la Mortalidad

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

*50 mg BID if >85 kg.

[†]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.

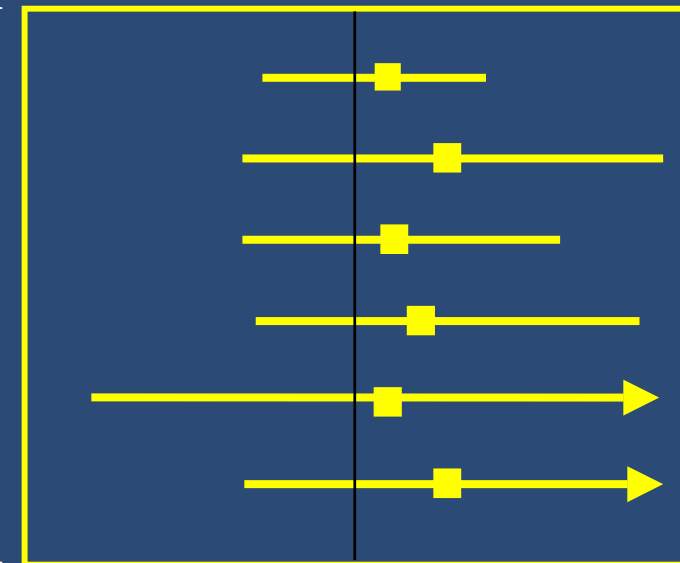
UKPDS: IECA vs β -

Bloqueantes

Objetivos clínicos agregados

Riesgo Relativo 95% CI

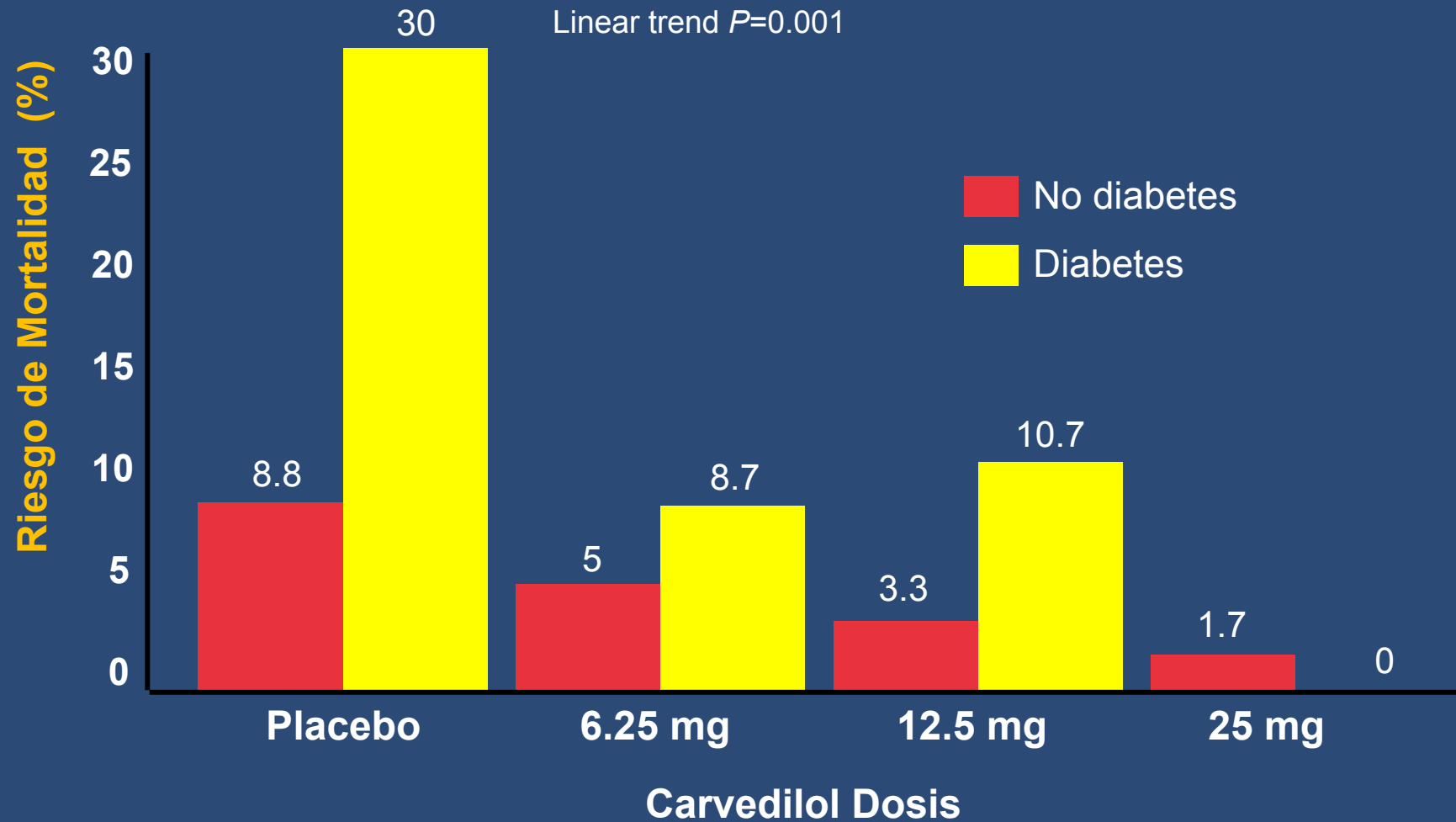
	RR	P
Todos los diabeticos-(related endpoint)	1.10	.43
Muertes relativas a Diabetes	1.27	.28
Todas causas de Mortalidad	1.14	.44
Infarto de Miocardio	1.20	.35
ACV	1.12	.74
Enf. Microvascular	1.29	.30



Favor IECA

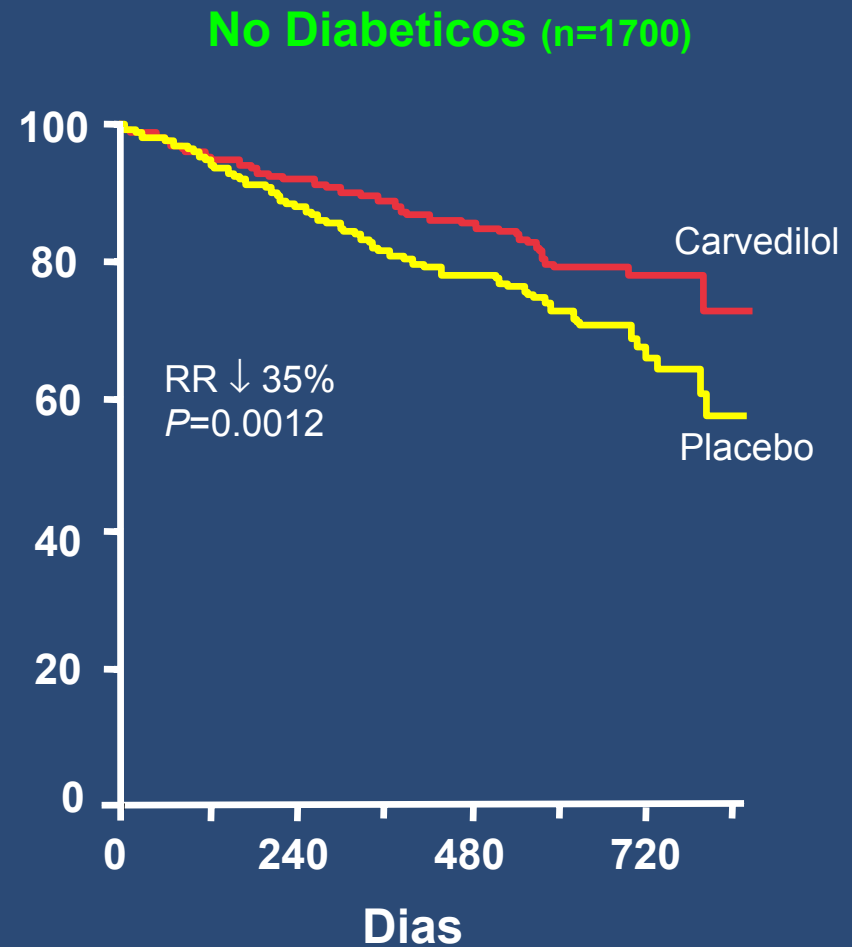
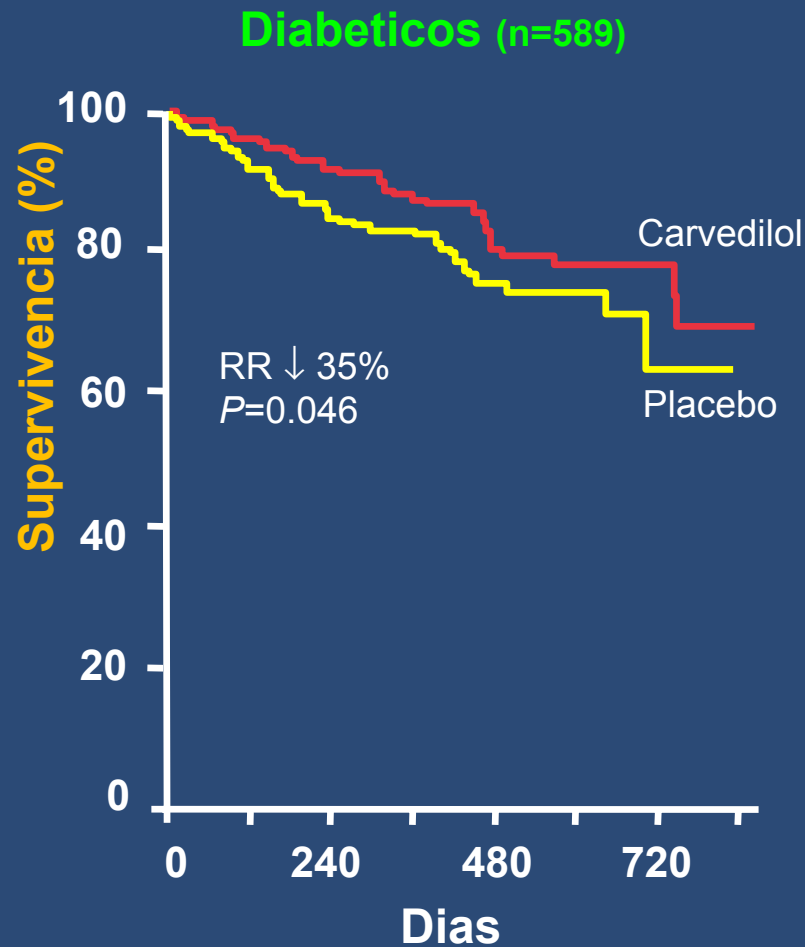
Favor β -
bloqueante

Efecto de Carvedilol sobre Mortalidad en Diabéticos vs No Diabéticos en Insuficiencia Cardíaca moderada

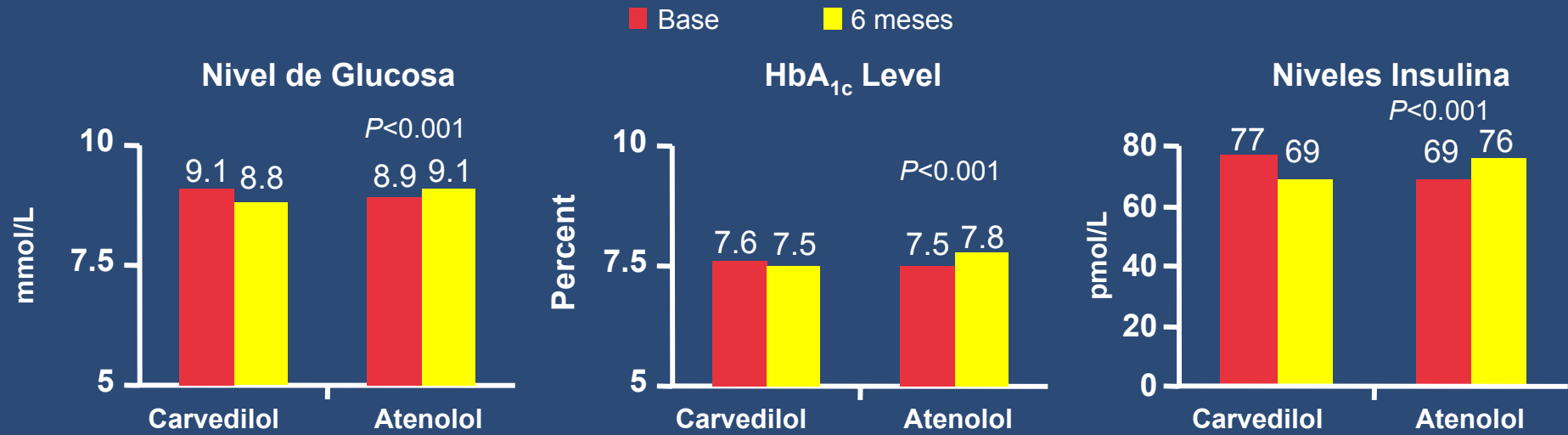


Dose response of carvedilol on all-cause mortality, in moderate heart failure patients. Bristow MR et al. *Circulation*. 1996;94:2807-2816.

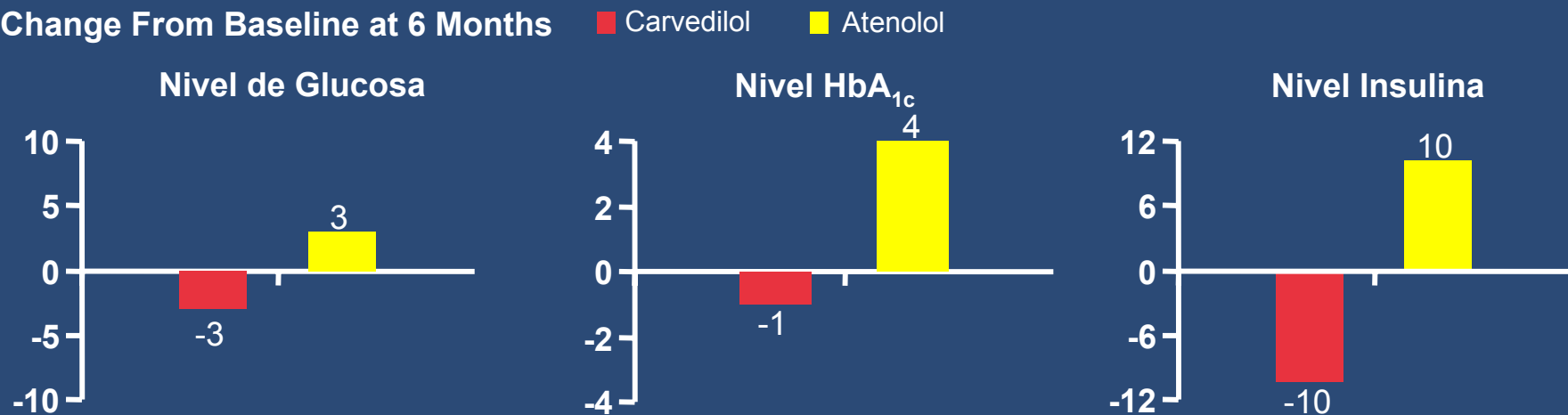
COPERNICUS: Efecto del Carvedilol sobre todas las causas de mortalidad en IC severa



Efecto de β -B bloqueantes sobre la Glucosa y HbA_{1c} en 45 Diabéticos Hipertensos Tratados 24 semanas



% Change From Baseline at 6 Months



Efectos de los β 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



ELSEVIER

International Journal of Cardiology 86 (2002) 77–85

International Journal of
Cardiology

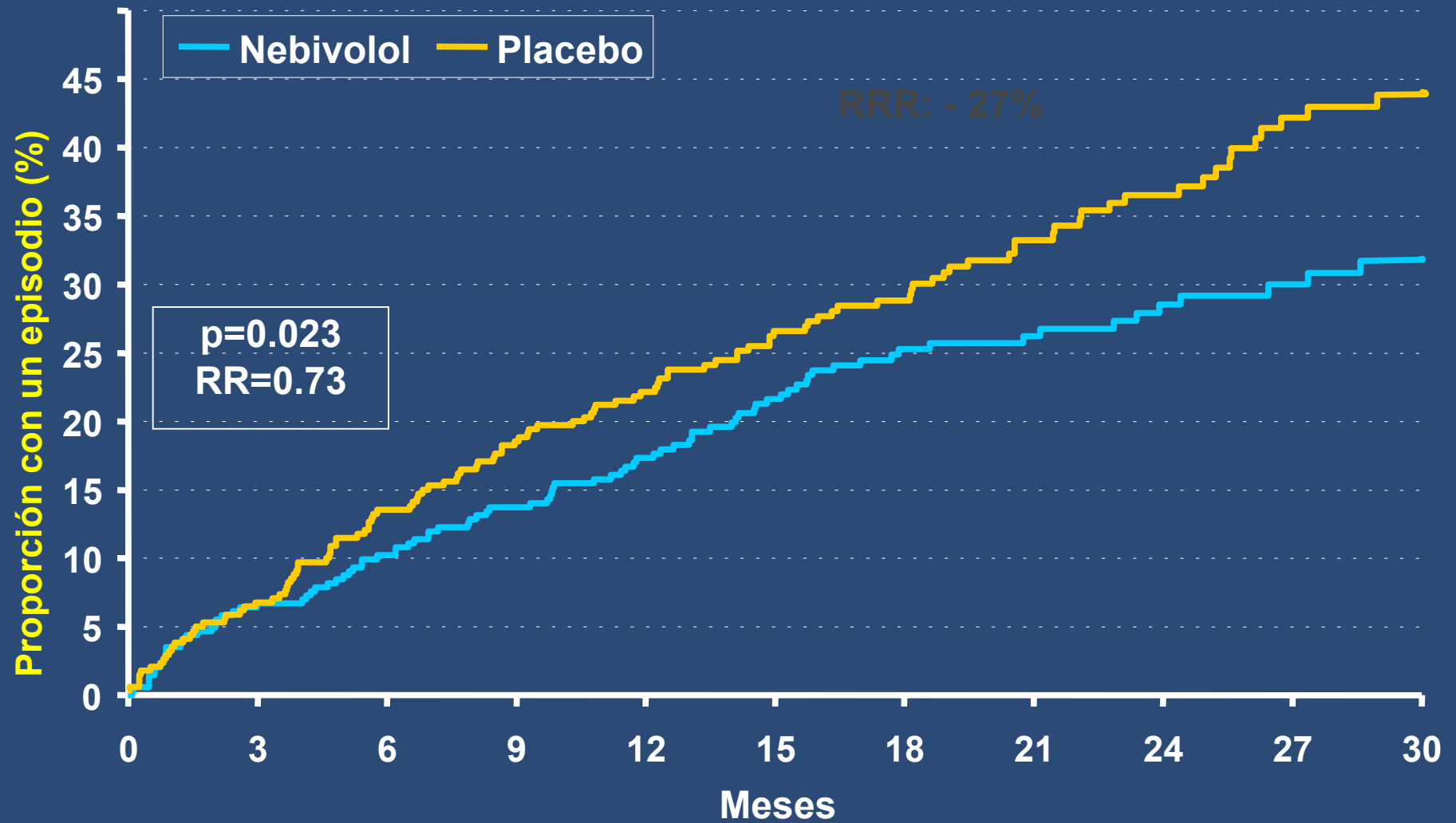
www.elsevier.com/locate/ijcard

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

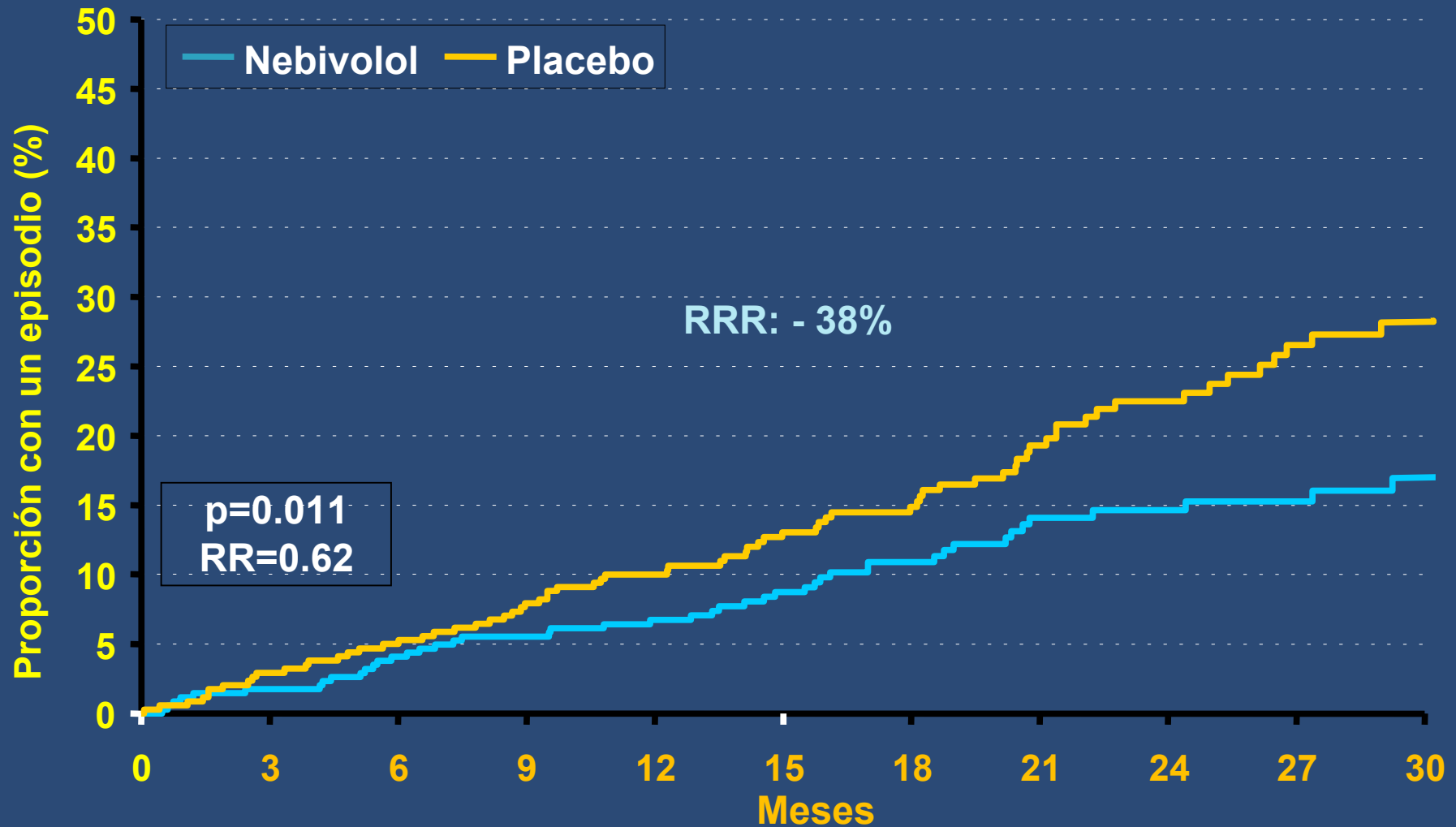
Marcelo C. Shibata^{a,b}, Marcus D. Flather^{a,c,*}, Michael Böhm^d, Josef Borbola^e, Alain Cohen-Solal^f,
Daniel Dumitrascu^g, Roberto Ferrari^h, Philippe Lechatⁱ, Alexander Parkhomenko^j,
Jordi Soler-Soler^k, Luigi Tavazzi^l, Jiri Toman^m, Dirk J. Van Veldhuisenⁿ, Andrew J.S. Coats^e,
Philip Poole-Wilson^e

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

Subgrupo <75.2 aa y FE≤35:
Variable Principal: Mortalidad Total + Hospitalización CV



Subgrupo <75.2 aa y FE≤35: Mortalidad Total



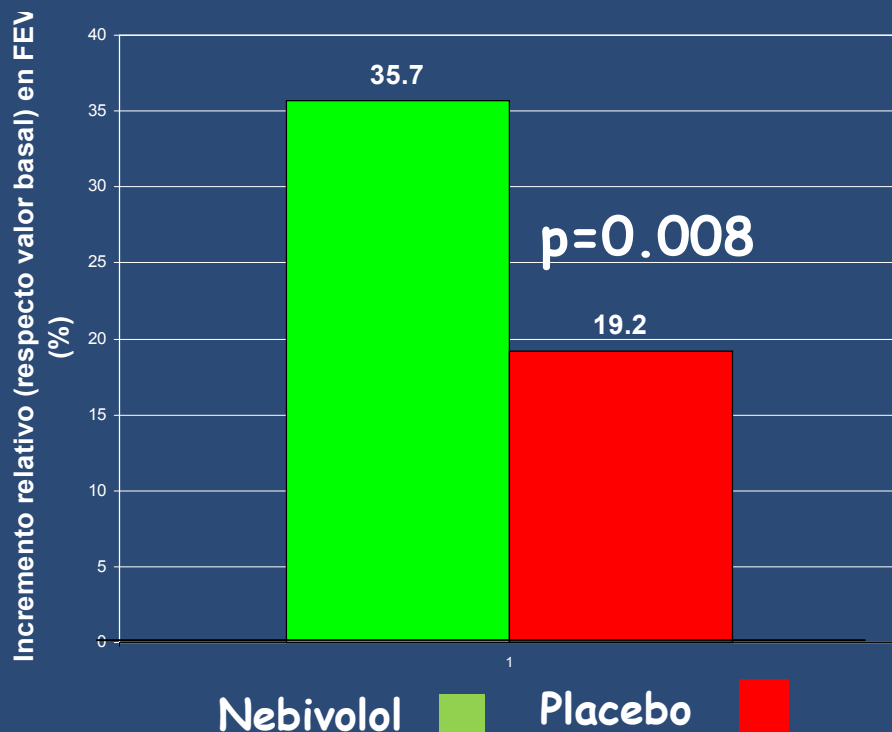
Nebivolol y Diabetes

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

Estudio ENECA

Efectos del Nebivolol sobre la FEVI en pacientes Ancianos con ICC



Conclusiones:

En pacientes ancianos con signos de ICC y FEVI alterada, **NEBIVOLOL** añadido al tratamiento estándar:

- Mejora la **función cardiaca** (FEVI) en varones y mujeres, en **todos los grupos** de edad y tanto si son pacientes hipertensos o no, **diabéticos o no**
- Ejerce un efecto similar a los observados en previos EECC con otros beta-bloqueantes en pacientes más jóvenes
- Es **seguro y bien tolerado**

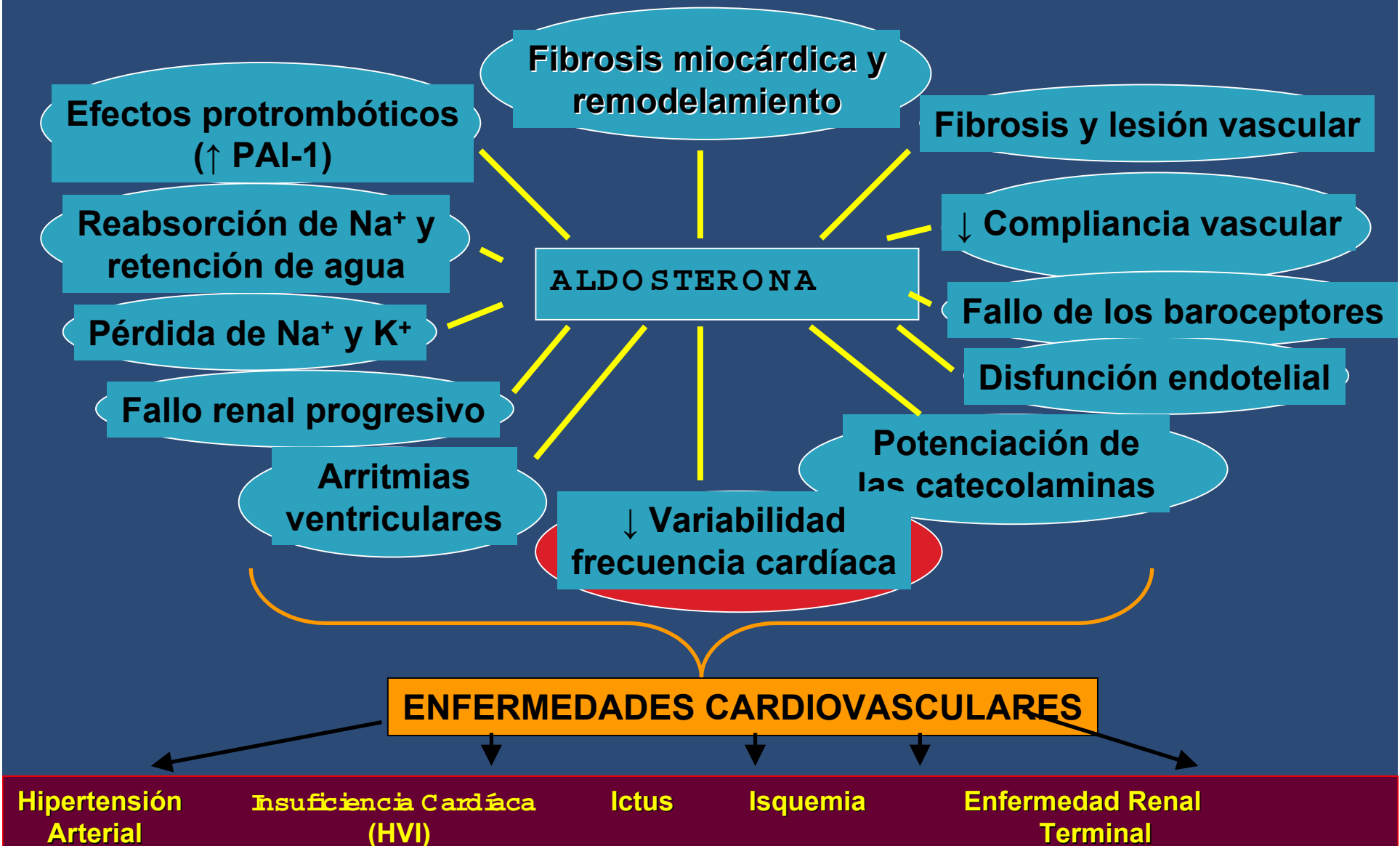
NEBIVOLOL: Mejoría del 36% en FE

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

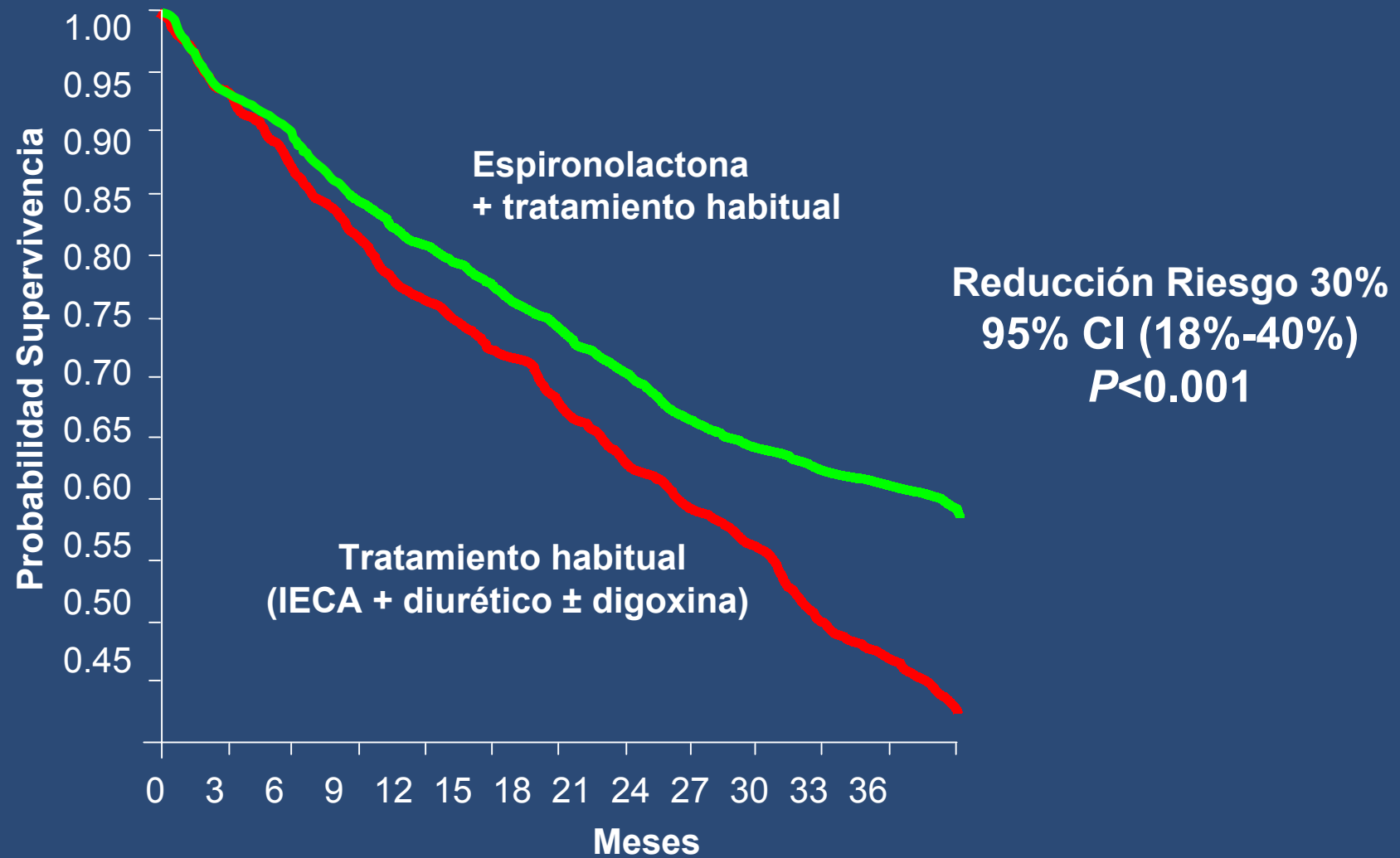
Fármaco	Estadio A	Estadio B	Estadio C
β-Bloqueantes			
Acebutolol	HTA		
Atenolol	HTA	Post-IAM	
Betaxolol	HTA		
Bisoprolol	HTA		ICC
Carteolol	HTA		
Carvedilol	HTA	Post-IAM	ICC, Post-IAM
Labetalol	HTA		
Metoprolol S.	HTA		ICC
Metroprolol T.	HTA	Post-IAM	
Nadolol	HTA		
Pebutolol	HTA		
Nevibolol			ICC
Propranolol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

INHIBIDORES DE LA ALDOSTERONA

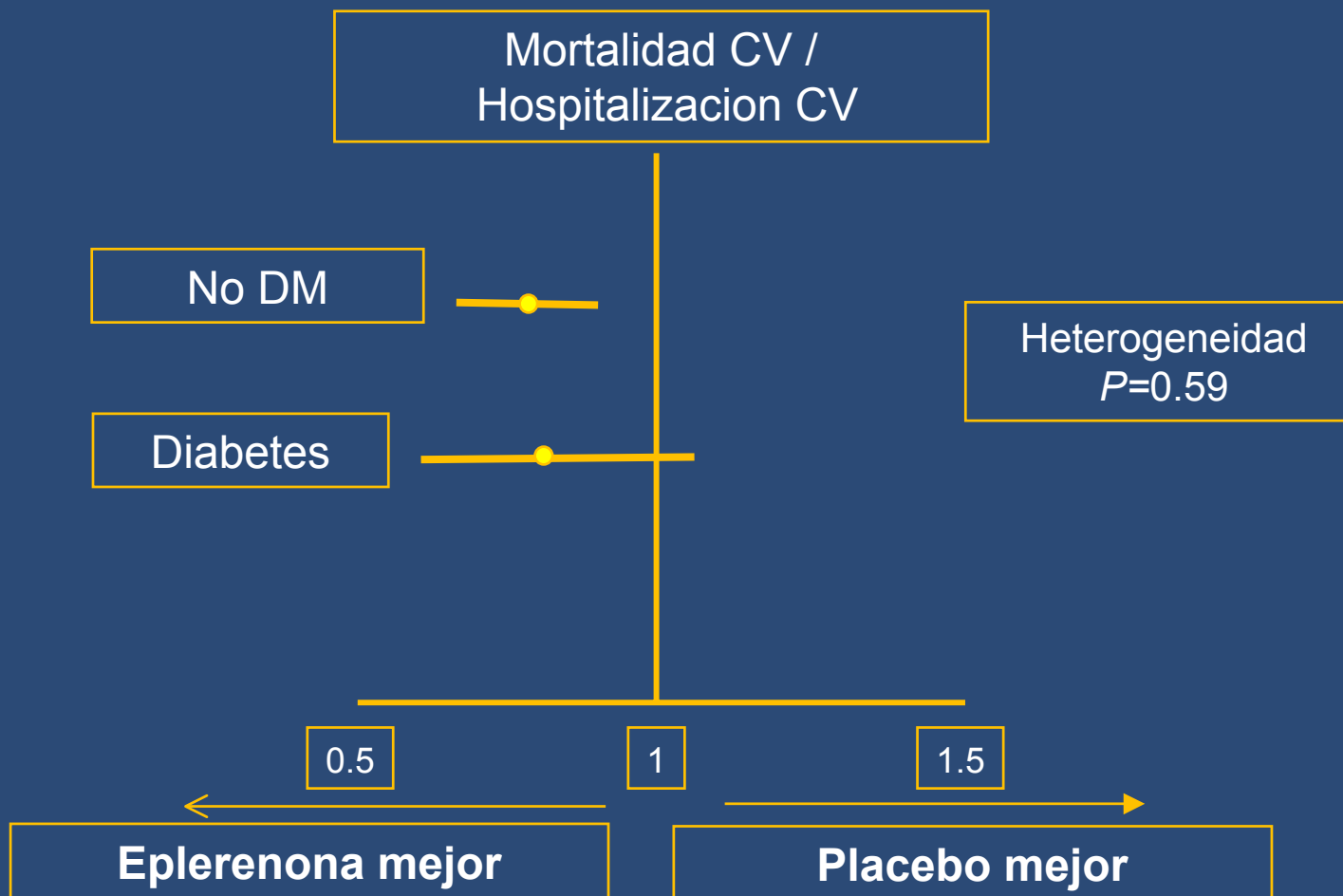
MECANISMOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR INDUCIDO POR LA ALDOSTERONA



Estudio RALES : Mortalidad Total



Efecto de Eplerenona sobre Mortalidad Post-M in Diabéticos y No Diabéticos



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

Antagonistas	de receptores	Aldosterona	
Eplerenona	HTA	Post-IAM	Post-IAM
Espironolactona	HTA		ICC

Terapia Diabética

Diabéticos con Insuficiencia Cardíaca

- **Metformina:** Insuficiencia renales con úin en muchos pacientes con Insuficiencia Cardíaca, precaución concieme alaumento de la lactoacidosis
- **Tiazolidindionas:** Ganancia de peso, edemas, y potencian la Insuficiencia Cardíaca en pacientes en clase funcional II-III-IV

Conclusiones

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