SEMI

FEMI

II Reunión Pacientes Crónicos Complejos

EL EJE RIÑÓN-CORAZÓN: OPTIMIZANDO RESULTADOS EN EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

Dr. Javier Ena Muñoz
Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Marina Baixa. Villajoyosa, Alicante

23 y 24 de Mayo de 2014

Parador Nacional de La Granja. Segovia

Caso clínico

- Una mujer de 69 años de edad ingresa en el hospital por presentar insuficiencia cardiaca. La paciente fue tratada con Etoricoxib por dolor en las rodillas unos dias antes.

- La paciente tiene antecedentes de hipotiroidismo, obesidad, SAOS, HTA, DM2 de 20 años de evolución, e insuficiencia renal crónica.

- Tratamiento: Metformina 850 mg/12 h, Insulina basal 40 U/d, Losartan-HCTZ 100-25 mg/d, Simvastatina 20 mg/d, Levotiroxina 100 mcg/d, Alopurinol 100 mg/d. CPAP domiciliaria

Caso clínico (cont.)

- EF: TA 100/60 mmHg, FC 100 lpm. PVY elevada. Anasarca. AC rítmico, S3. AP estertores crepitantes. Abdomen con hepatomegalia a 6 cms, ascitis. Extremidades con edema.
- PC: Hb 10,1g/dL, Glucosa 198 mg/dL, Urea 109, Cr 1.8 (FG 28 mL/min/.73 m2), ácido úrico 7,2 mg/dL. Col Tot. 150 mg/dL, HDL 32 mg/dL, LDLc 92 mg/dL, TG 230 mg/dL. HbA1c 8,2%.
- ECG: RS a 100 lpm. HVI. Alt difusas repolarización.
- Rx tórax: cardiomegalia. Redistribución vascular.
- **¿Cómo debe ser tratada la paciente?**

THE LANCET

The Lancet, Volume 363, Issue 9423, Pages 1751 - 1756, 29 May 2004
doi:10.1016/S0140-6736(04)16299-5 Cite or Link Using DOI

< Previous Article | Next Article >

Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study

Dr Muhammad Mamdani PharMD [a] [b] [c], David N Juurlink MD [a] [c] [d], Douglas S Lee MD [a] [c], Paula A Rochon MD [a] [c] [f], Alex Kopp BA [a], Gary Naglie MD [a] [c] [e], Peter C Austin PhD [a] [c], Prof Andreas Laupacis MD [a] [c] [d], Prof Therese A Stukel PhD [a] [c]

Summary

METHODS: In this population-based retrospective cohort study we identified NSAID-naive individuals aged 66 years or older, who were started on rofecoxib (n=14,583), celecoxib (n=18,908), and non-selective NSAIDs (n=5,391), and randomly selected non-NSAID users as controls (n=100,000).

FINDINGS: Relative to non-NSAID users, patients on rofecoxib and non-selective NSAIDS had an increased risk of admission for congestive heart failure (adjusted rate ratio 1.8, 95% CI 1.5-2.2, and 1.4, 1.0-1.9, respectively), but not celecoxib (1.0, 0.8-1.3). Compared with celecoxib users, admission was significantly more likely in users of non-selective NSAIDs (1.4, 1.0-1.9) and rofecoxib (1.8, 1.4-2.4). Risk of admission for rofecoxib users was higher than that for non-selective NSAID users (1.5, 1.1-2.1). Of patients with no admission in the past 3 years, only rofecoxib users were at increased risk of subsequent admission relative to controls (1.8, 1.4-2.3).

INTERPRETATION: These findings suggest a higher risk of admission for congestive heart failure in users of rofecoxib and non-selective NSAIDs, but not celecoxib, relative to non-NSAID controls.

Eur J Heart Fail. 2009 Jun;11(6):542-50. doi: 10.1093/eurjhf/hfp054. Epub 2009 Apr 19.

Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program.

Krum H, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, Laine L, Brater DC, Cannon CP.

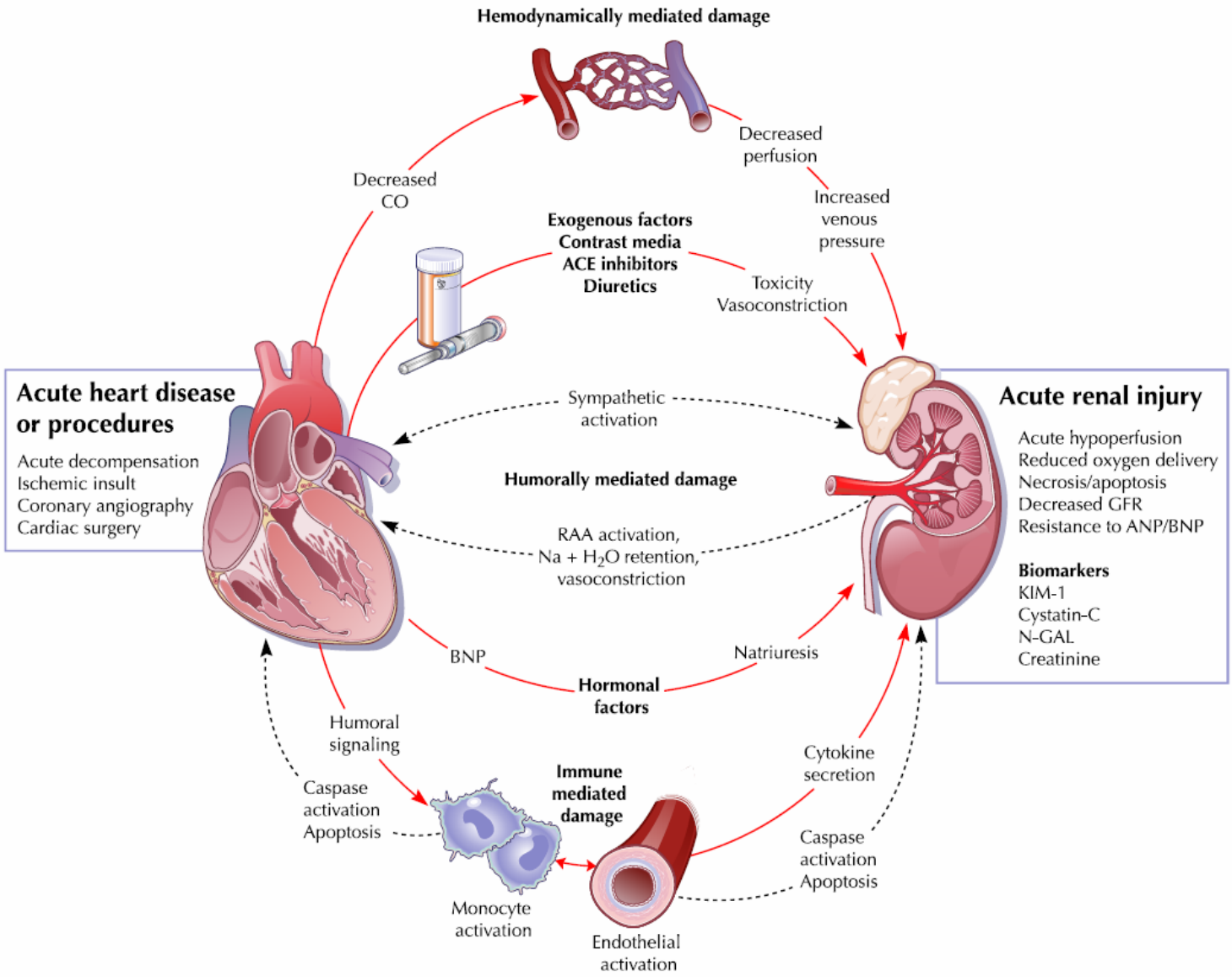
Department of Epidemiology and Preventive Medicine, NHMRC Centre of Clinical Research Excellence in Therapeutics, Monash University, Alfred Hospital, Melbourne Vic 3004, Australia. henry.krum@med.monash.edu.au

Abstract

AIMS: Non-steroidal anti-inflammatory drugs have been associated with increased risk of congestive heart failure (CHF). We aimed to assess the impact of treatment with etoricoxib or diclofenac on risk of CHF relative to baseline risk factors.

METHODS AND RESULTS: We performed a multivariate analysis of 34 701 patients with arthritis receiving etoricoxib 60 or 90 mg, or diclofenac 150 mg, daily for a mean of 18 months, to assess the incidence of confirmed, adjudicated CHF events resulting in emergency room visit or hospitalization. Analyses were performed using a Cox proportional hazard model to evaluate the hazard ratio (HR) between the levels of each risk marker for the incidence of CHF. Significant risk markers included history of CHF (HR: 6.69, 95% CI 3.59-12.47; P <0.0001), age > or = 65 years (2.56, 1.65-3.98; P <0.0001), and history of hypertension (1.83, 1.16-2.89; P = 0.0094) or diabetes (1.83, 1.15-2.94; P = 0.0116). Etoricoxib vs. diclofenac was a significant risk factor only when pooling the etoricoxib 90 mg cohorts (1.88; 1.13-3.10; P = 0.0143). Etoricoxib 60 mg did not significantly increase risk vs. diclofenac.

CONCLUSION: History of CHF was highly associated with risk for CHF hospitalization. Hypertension, diabetes, and older age also increased risk modestly. There appeared to be a dose-related increase in CHF with etoricoxib compared with diclofenac, which reached statistical significance when the etoricoxib 90 mg groups (osteoarthritis and rheumatoid arthritis) were pooled.



Ronco C. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527–39

Definición

- 2004 (NHLB Institute) condición en la que el tratamiento para aliviar la congestión de la insuficiencia cardiaca está limitado por una reducción del FGe

Interacciones Corazón-Riñón (Clasificación Ronco et al.)

- **Tipo 1 (agudo):** IC aguda produce IR aguda
- **Tipo 2 (crónico):** IC crónica produce IR crónica
- **Tipo 3:** Deterioro agudo de función renal (p.e. isquemia renal o GN produce IC)
- **Tipo 4:** IR crónica produce disfunción cardiaca, manifestado por enfermedad coronaria, arritmia o IC
- **Tipo 5 (secundaria):** Enfermedades sistémicas (diabetes o sepsis) pueden causar enfermedad cardiaca o renal

Ronco C. JACC. 2008;52(19):1527

Prevalencia

- **Revisión sistemática** 16 estudios (>80.000 pacientes hospitalizados con ICC) prevalencia de FGe< 53 mL/min/1.73 m2 fue: **29%.**

- **Registro Nacional** (ADHERE) (>100.000 pacientes con ICC hospitalizados) prevalencia de Cr>2.0 mg/dL fue: **30%**

- **Incidencia** (desarrollo de IR durante el tratamiento de IC – Tipo 1 o Tipo 2- **20%-30%)**

Diagnóstico

- Estimación FG
  - **MDRD4:** http://www.scymed.com/en/smnxps/psdgp182.htm
  - **Cockroft-Gault:** http://www.clinicalculator.com/english/nephrology/cockroft/cca.htm
  - **CDK-EPI:**

    http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr
- Medición de cistatina C

Diagnóstico diferencial
IC con elevación Cr o Reducción FGe

- **Síndrome cardiorrenal**
- Perfil de orina normal (nefroangiosclerosis o uropatia obstructiva)

- Na o < 25 mEq/mL

Diagnóstico diferencial
IC con elevación Cr o Reducción FGe

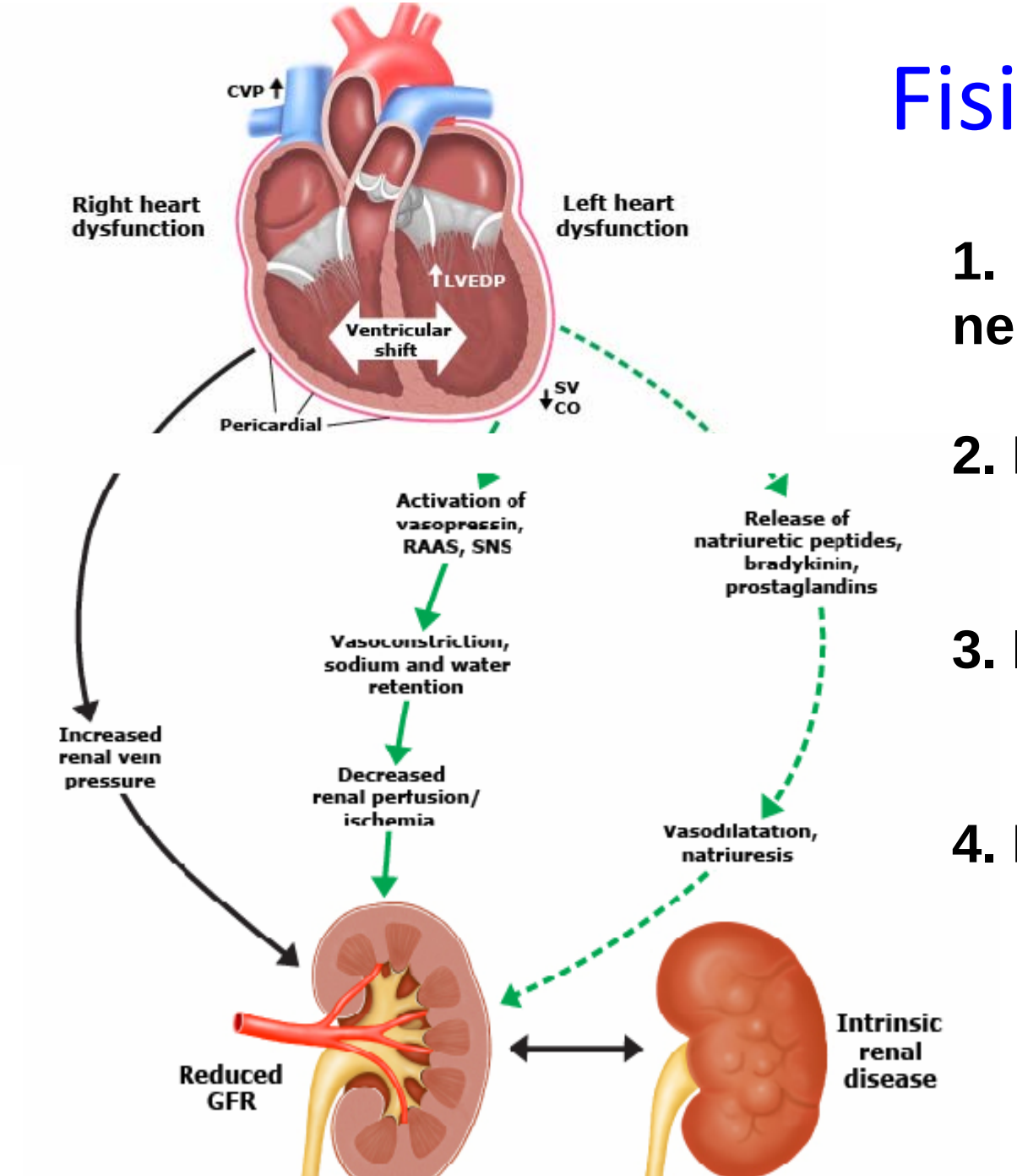
Sindrome cardiorrenal

- Perfil de orina normal (nefroangiosclerosis o uropatia obstructiva)
- Na o < 25 mEq/mL

Enfermedad renal subyacente

- Presencia de proteinuria > 1000 mg/d
- Sedimento activo
- Tamaño renal reducido por Ecografia

Fisiopatología



1. **Adaptaciones neurohumorales**
2. **Reducción en la perfusión renal**
3. **Incremento de la presión venosa**
4. **Disfunción ventricular derecha**

Pronóstico
Mortalidad a 1 año según FGe*

Función renal basal[1]	**Mortalidad**
FGe > 90 mL/min/1.73 m2	24%
FGe 53-90 mL/min/1.73 m2	38%
FGe < 53 mL/min/1.73 m2	51%
Deterioro función renal[2]	
Incremento Cr > 0.3 mg/dL	43% vs. 36%

1. Revisión sistemática 16 estudios (80.000 pacientes con IC)
2. Meta-análisis 8 estudios (18.000 pacientes con IC)

1. Smith GL. JACC. 2006; 47 (10):1987; 2. Damman K. J Cardiac Fail. 2007;13(8):599

Tratamiento

- La mejora de la función cardiaca se asocia con mejora en la función renal (tipo 1 y Tipo 2)
  - Balón de contrapulsación
  - Resincronización cardiaca

Tratamiento

- Diuréticos
  - Balance intensamente negativo mejora pronóstico
- IECAs o ARA-II
  - No alteran FG
- Vasodilatadores
  - NTG, Nitroprusiato, Nesiritida* (BNP humano recombinante)
- Inotropos
  - Dopamina, Dobutamina**

Dopamina + Diuréticos en perfusión continua

- Estudio DAD-HF
- N=60 pacientes con IC
- Grupo intervención:
  - Dopamina 5 ug/kg/min + Furosemida 5 mg/h
- Grupo control:
  - Furosemida 20 mg/h
- Desenlace (incremento Cr > 0.3 mg/dL en 24 h)

  7% vs. 30%

Giamouzis G. J Cardiac Fail. 2010;16(12):922

Otros tratamientos-1 Ultrafiltración

- Pacientes con Cr 1.5; 1.7; 2.0 mg/dL
  - Estudios: UNLOAD[1], RAPID-CHF[2], CARESS-HF[3]
  - En comparación con diuréticos
  - Mayor pérdida de fluidos
  - Sin diferencias en Cr
  - En estudio CARESS-HF Eventos adversos
- Recomendación Guias 2009 AHA/ACC ultrafiltración sólo en IC refractaria a tratamiento convencional

1. Constanzo MR. JACC. 2007; 49(6):675
2. Bart BA. JACC. 2005;46(11):2043
3. Bart BA. NEJM. 2012;367(24):2296

Otros tratamientos-2
Tolvaptan

- Tolvaptan (antagonista selectivo de la vasopresina)
  - Dosis: 30 mg/dia oral
  - Produce diuresis de H2O libre.
  - Estudio EVEREST[1]
  - Efecto neutro en desenlaces primarios: mortalidad, hospitalización por IC
  - Efecto beneficioso en desenlaces secundarios: incremento de diuresis, reducción disnea y edema

1.Konstam MA. JAMA. 2007;297(12):1319

Otros Tratamientos-3
Antagonistas de Adenosina

- Adenosina
  - Actúa en el receptor adenosina-1
  - Produce vasoconstricción arteriola aferente
  - Reduce FG
  - Incrementa reabsorción tubular de Na

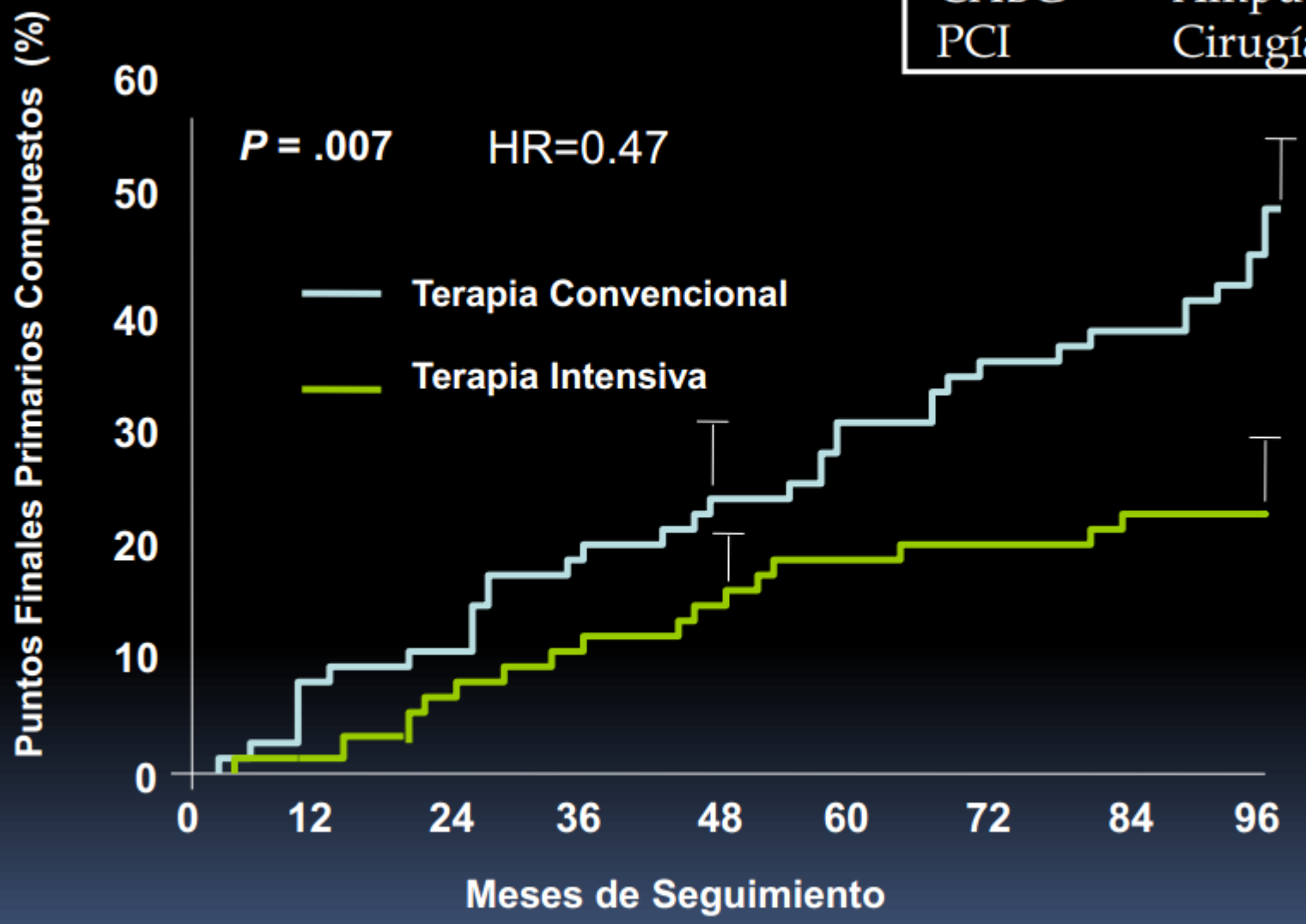
- Antagonistas de Adenosina (Rodofillina)
  - Estudio PROTECT
  - N=2033 pacientes (R:2:1) Rodofillina IV 30 mg/d o placebo x 3 dias
  - Efecto neutro en el desenlace primario: muerte o reingreso por causa cardiaca o renal
  - Seguridad Rodofillina: convulsiones

Massie BM. NEJM. 2010;363(15):1419

Tratamiento al alta

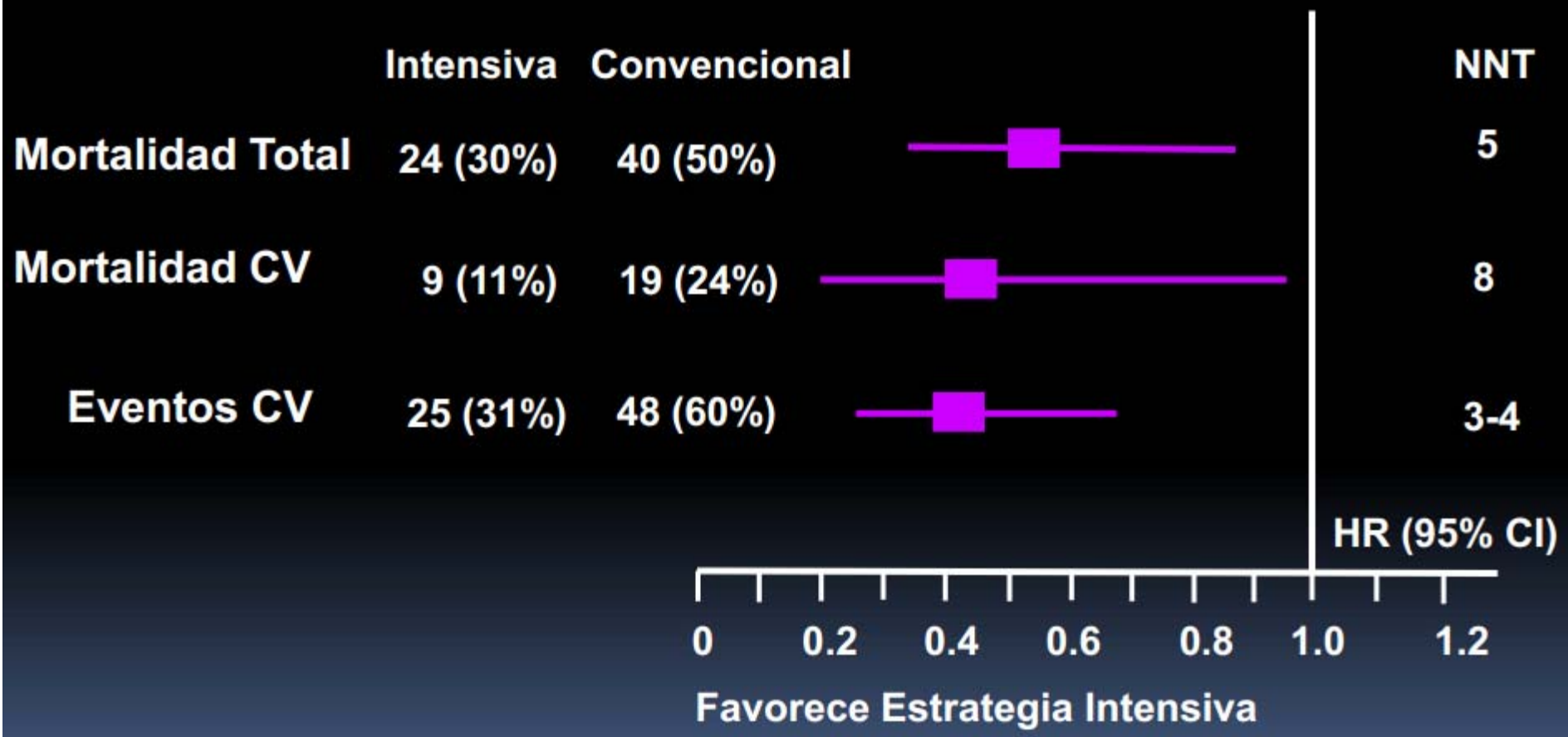
Steno 2: Efecto en Resultados CV

Muerte Cardiovascular	
IAM	EVC
CABG	Amputación
PCI	Cirugía EAP



Gaede P, et al. *N Engl J Med.* 2003;348:383-393.

Steno-2
13 años de seguimiento



Gaede et al N Eng J Med 2008;358:580-91

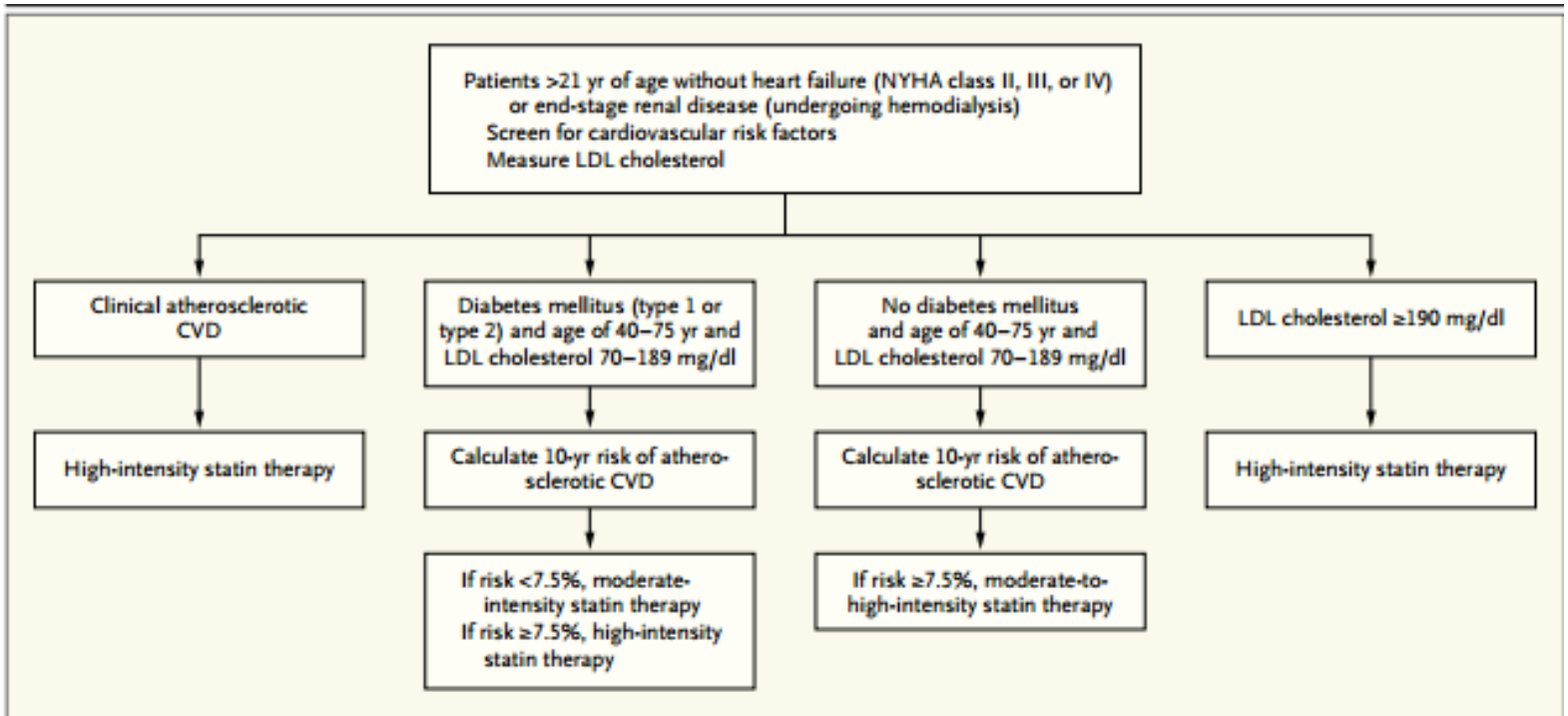
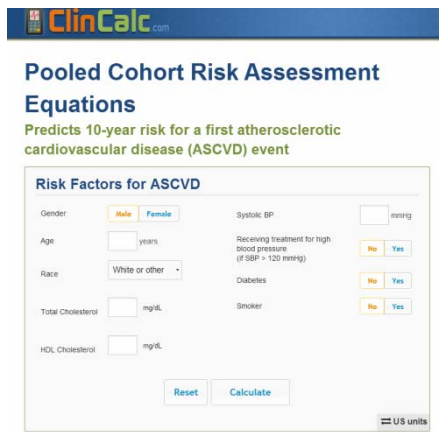


Figure 1. 2013 American College of Cardiology–American Heart Association Guidelines for Use of Statin Therapy in Patients at Increased Cardiovascular Risk.

Table 1. High-Intensity and Moderate-Intensity Statin Therapy, According to 2013 American College of Cardiology–American Heart Association (ACC-AHA) Cholesterol Guidelines.

High-intensity statin therapy
Daily dose lowers LDL cholesterol level by approximately ≥50% on average
Recommended: atorvastatin, 40 to 80 mg; rosuvastatin, 20 to 40 mg
Moderate-intensity statin therapy
Daily dose lowers LDL cholesterol level by approximately 30 to <50% on average
Recommended: atorvastatin, 10 to 20 mg; rosuvastatin, 5 to 10 mg; simvastatin, 20 to 40 mg; pravastatin, 40 to 80 mg; lovastatin, 40 mg; extended-release fluvastatin, 80 mg; fluvastatin, 40 mg twice a day; pitavastatin, 2 to 4 mg



N Engl J Med 370; January 16, 2014

http://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx

Special Communication

2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults

Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

Figure. 2014 Hypertension Guideline Management Algorithm

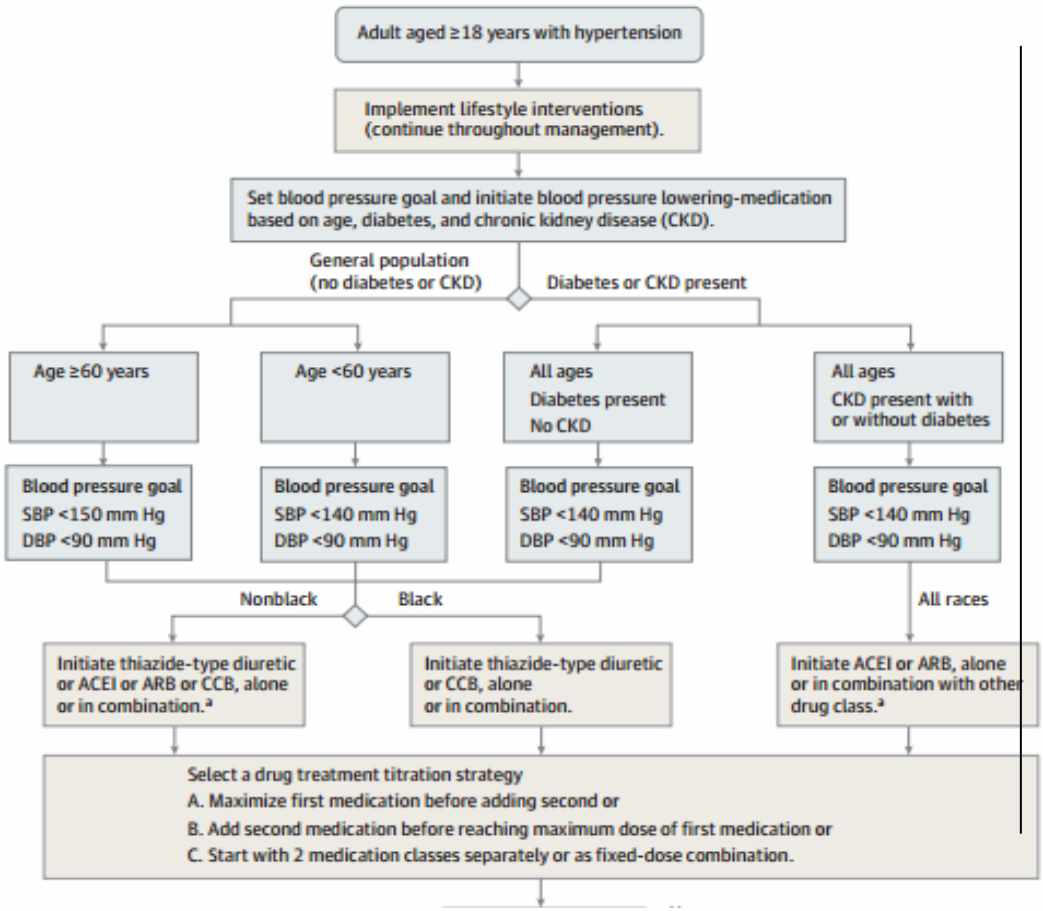


Table 6. Guideline Comparisons of Goal BP and Initial Drug Therapy for Adults With Hypertension

Guideline	Population	Goal BP, mm Hg	Initial Drug Treatment Options
2014 Hypertension guideline	General ≥60 y	<150/90	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB; black: thiazide-type diuretic or CCB
	General <60 y	<140/90	
	Diabetes	<140/90	
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ESH/ESC 2013[37]	General nonelderly	<140/90	Diuretic, β-blocker, CCB, ACEI, or ARB
	General elderly <80 y	<150/90	
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<140/85	ACEI or ARB
	CKD no proteinuria	<140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	<130/90	
CHEP 2013[38]	General <80 y	<140/90	Thiazide, β-blocker (age <60y), ACEI (nonblack), or ARB
	General ≥80 y	<150/90	
	Diabetes	<130/80	ACEI or ARB with additional CVD risk ACEI, ARB, thiazide, or DHPCCB without additional CVD risk
	CKD	<140/90	ACEI or ARB
ADA 2013[39]	Diabetes	<140/80	ACEI or ARB
KDIGO 2012[40]	CKD no proteinuria	≤140/90	ACEI or ARB
	CKD + proteinuria	≤130/80	
NICE 2011[41]	General <80 y	<140/90	<55 y: ACEI or ARB
	General ≥80 y	<150/90	≥55 y or black: CCB
ISHIB 2010[42]	Black, lower risk	<135/85	Diuretic or CCB
	Target organ damage or CVD risk	<130/80	

JAMA. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
Published online December 18, 2013.

http://www.revistanefrologia.com

Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*

Ricardo Gómez-Huelgas[1], Alberto Martínez-Castelao[2], Sara Artola[3], José L. Górriz[2], Edelmiro Menéndez[4], en nombre del Grupo de Tabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica**

[1] Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

[2] Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB) y Red de Investigación Renal (REDinREN)

[3] Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS)

[4] Sociedad Española de Diabetes (SED)

Nefrologia 2014;34(1):34-45

Clasificación KDIGO

Kidney Disease Global Outcomes 2012

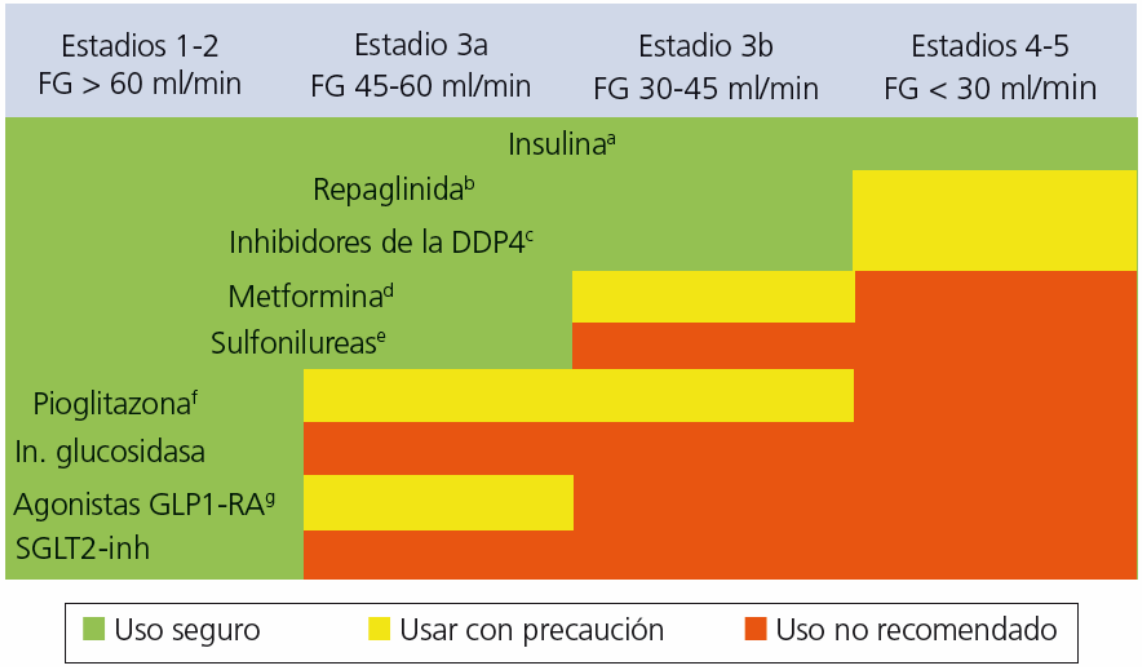
Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 30 mg/mmol	20-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m²)	G1	Norma o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Tabla 2. Estadios de enfermedad renal crónica y presencia de micro-macroalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en pacientes no diabéticos

Variable	DM tipo 2 (n = 3.466)	No DM (n = 13.348)	p
ERC	34,6%	18,4%	<0,0001
- Estadio 1	1,7%	0,2%	
- Estadio 2	7,7%	1,8%	
- Estadio 3A	18,8%	13,0%	
- Estadio 3B	5,5%	0,5%	
- Estadio 4	0,8%	0,8%	
- Estadio 5	0,1%	0%	
Albuminuria	16,1%	3,9%	<0,0001
- 30-300 mg/g	14,3%	3,5%	
- >300 mg/g	1,8%	0,4%	

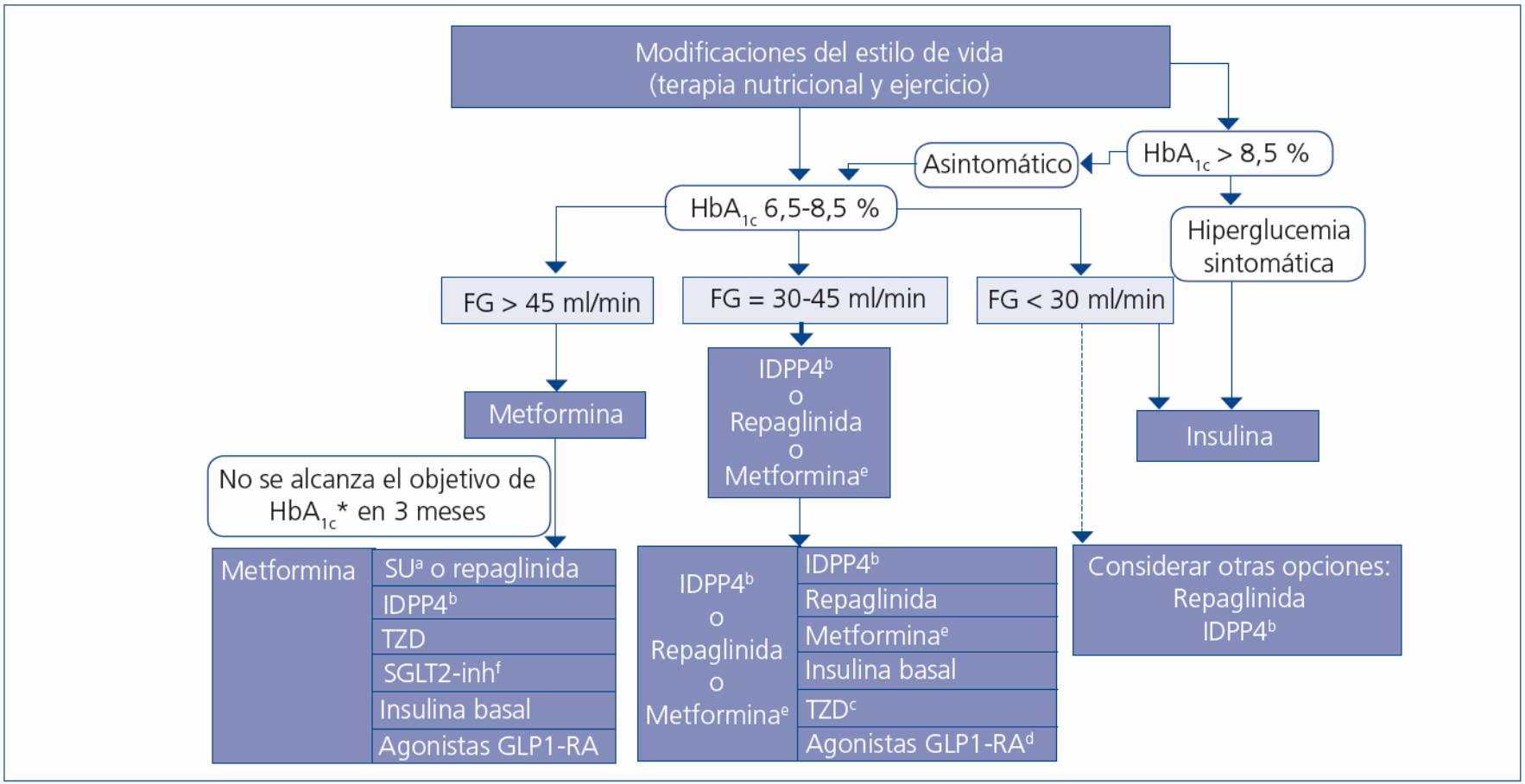
Lou Arnal, LM. Nefrologia 2010;30(5):552-6

Hipoglucemiantes y ERC



R. Gómez-Huelgas. Nefrologia 2014; 34:34-45

Algoritmo Tratamiento



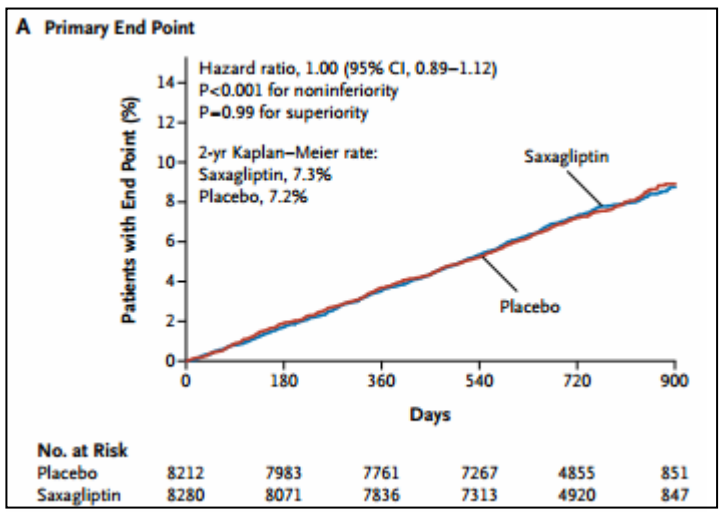
R. Gómez-Huelgas. Nefrologia 2014; 34:34-45

Inh. DPP-4: Seguridad CV

ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

N= 16.492 Ptes alto riesgo CV
Saxagliptin* vs. placebo (DC, no inferioridad)
Duración del estudio: 2.1 años
Desenlaces: Muerte CV, IAM, ACVA



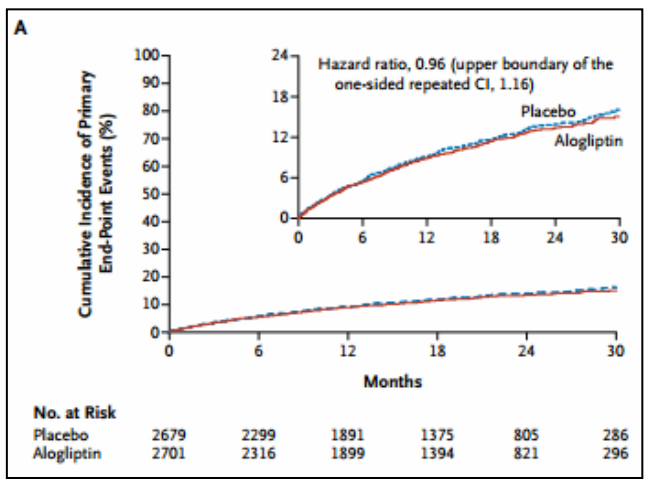
*Saxagliptin vs placebo Ingreso por ICC : 3.5% vs 2.8% *P*=0.007

N Engl J Med 2013;369:1317-26.

ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

N=5380 Ptes con SCA o IAM
Alogliptina vs. placebo (DC, no inferioridad)
Duración del estudio: 40 meses
Desenlaces: Muerte CV, IAM, ACVA



N Engl J Med 2013;369:1327-35

Conclusiones y recomendaciones

- La paciente descrita en la viñeta tiene un síndrome cardiorenal.
- En el momento agudo es aconsejable tratamiento con perfusión de Furosemida y Dopamina
- En el momento del alta el control de los FRCV supone colesterol LDL < 70 mg/mL, TA < 140/90 mmHg, HbA1c 7-7,5% sin hipoglucemia.