

Algoritmo terapéutico del diabético con insuficiencia cardíaca estable

F Javier García Soidán

Salamanca 30 de Enero del 2010

1. Consideraciones previas

2. Grado de control

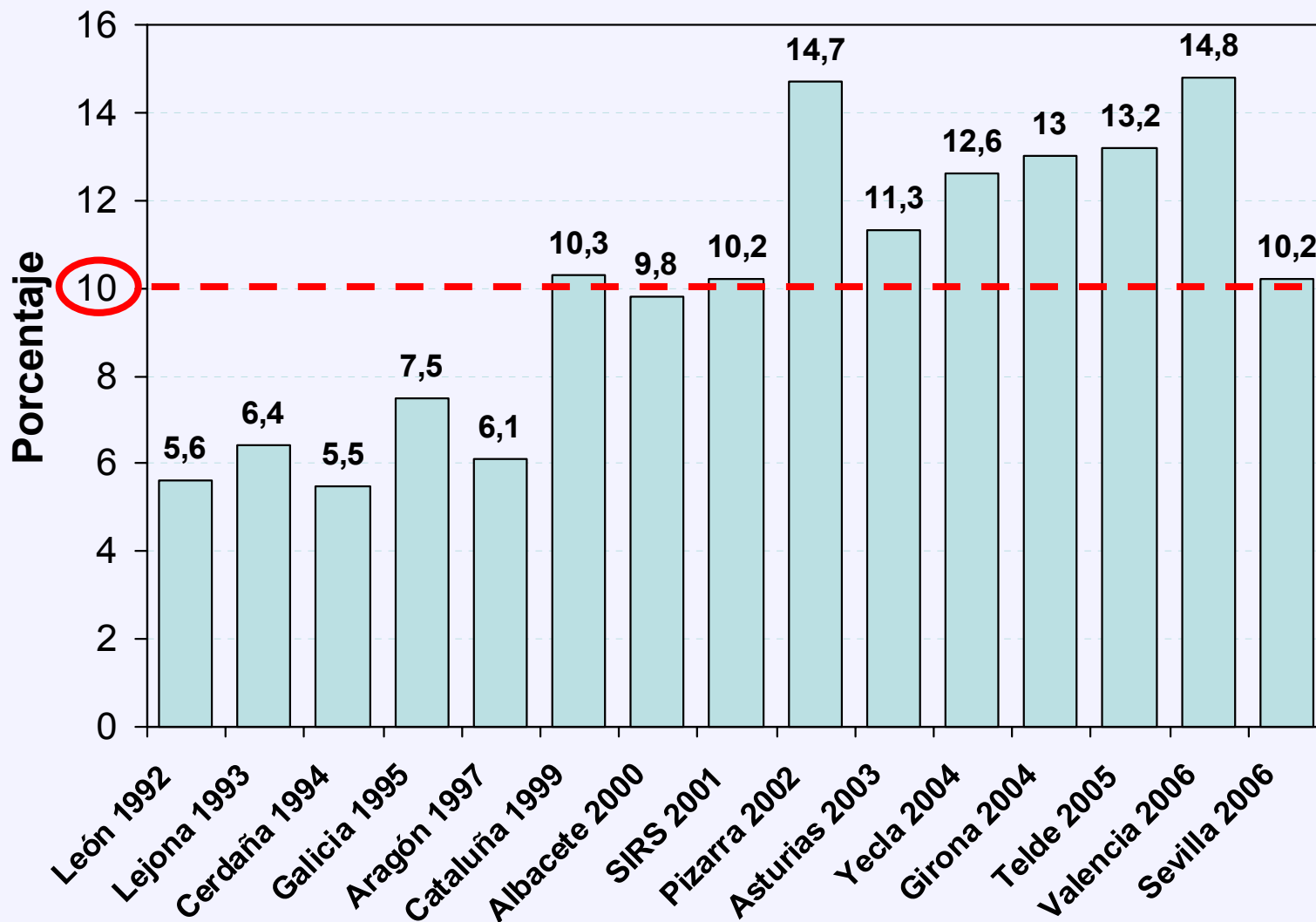
3. Algoritmo

1. Consideraciones previas

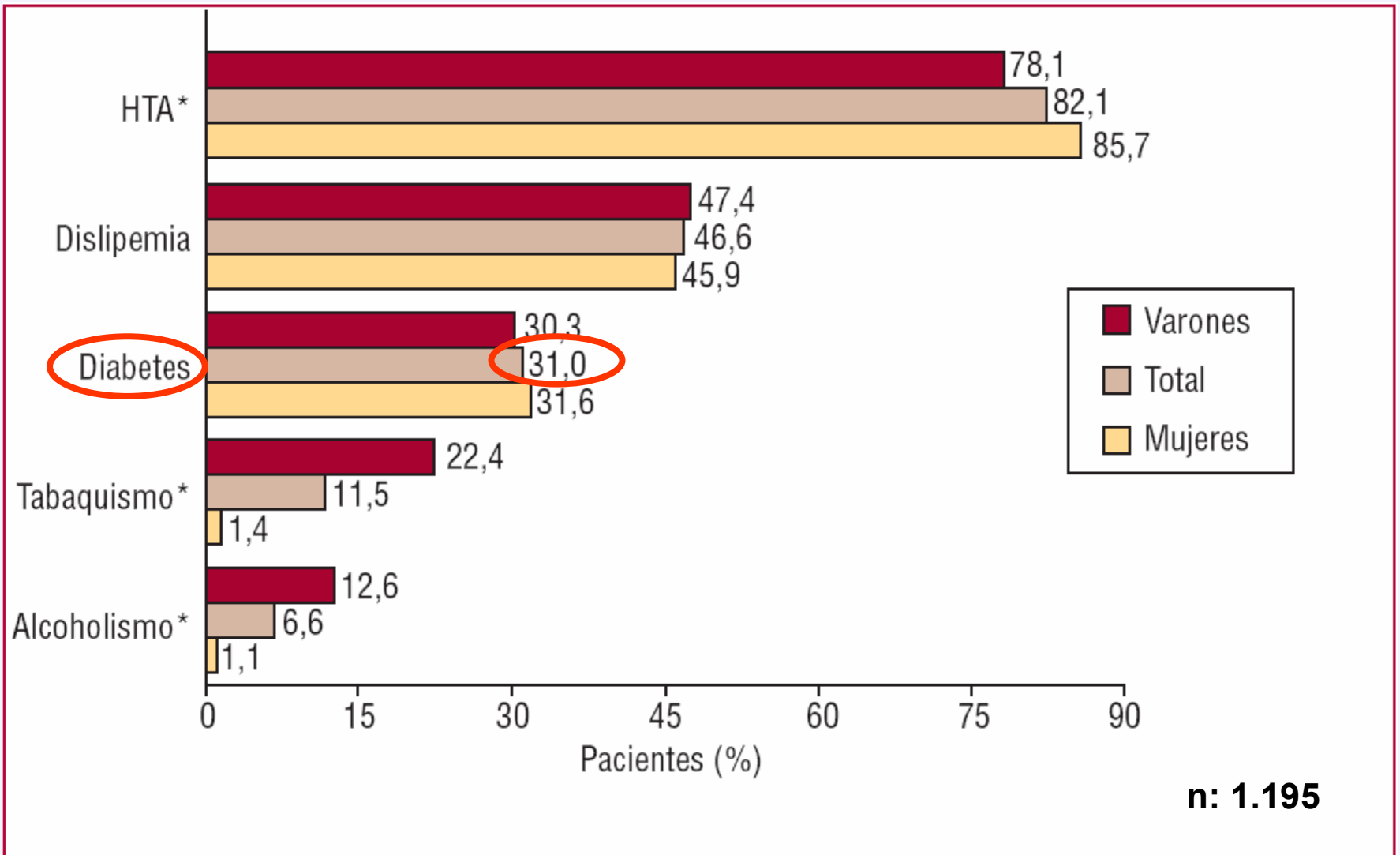
2. Grado de control

3. Algoritmo

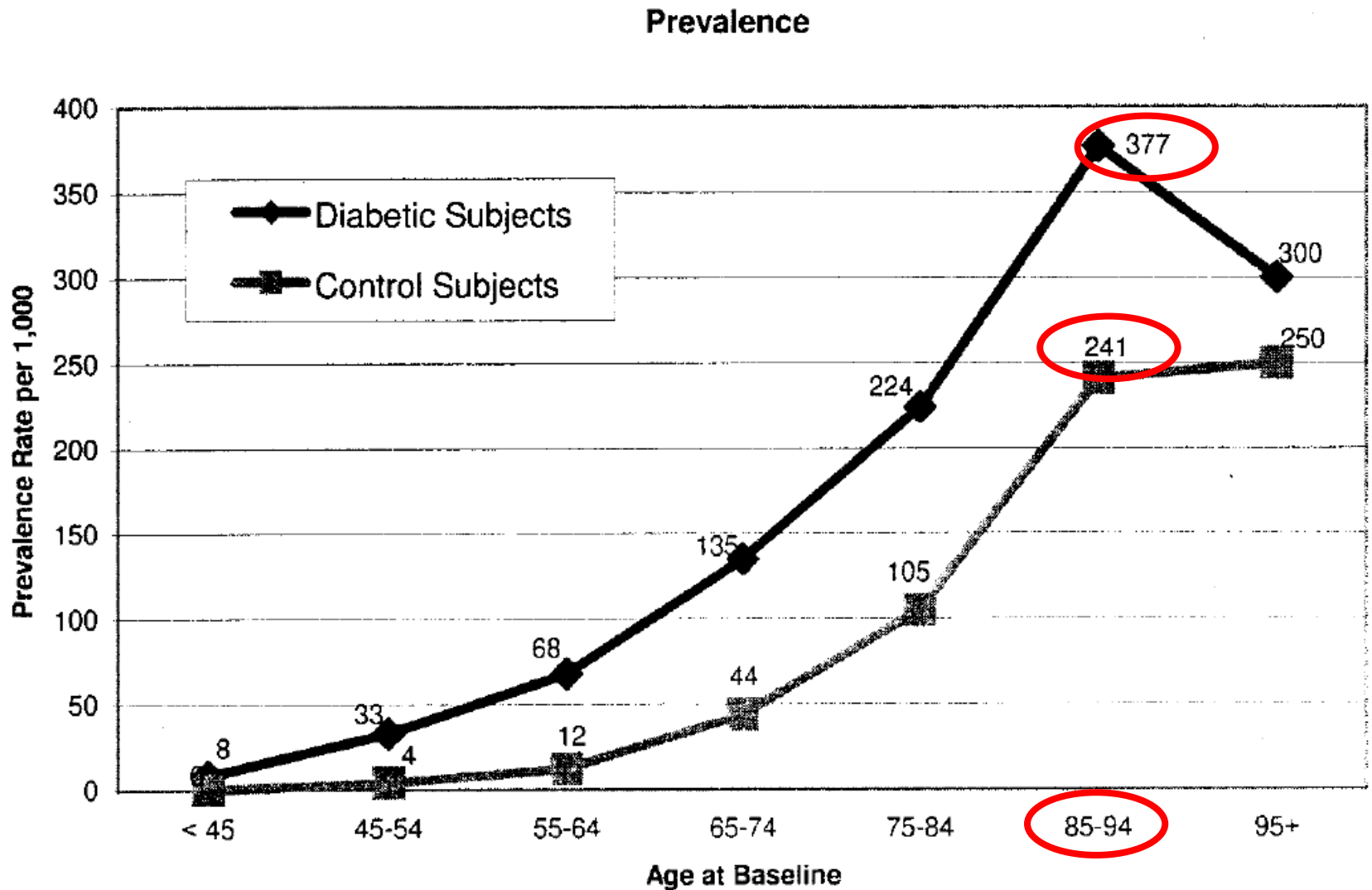
Evolución de la prevalencia de diabetes tipo 2 en España



Prevalencia de Factores de riesgo CV en pacientes con insuficiencia cardiaca



Prevalencia insuficiencia cardiaca según edad



¿Por qué se asocian diabetes e insuficiencia cardiaca?

- *HTA y enfermedad coronaria son frecuentes en ambas entidades*
- *Comparten procesos fisiopatológicos comunes:*
 - *activación neurohormonal*
 - *disfunción endotelial*
 - *aumento del estrés oxidativo*
- *Efecto tóxico directo de la hiperglucemia sobre miocardio: Miocardiopatía diabética*

Diabetes + insuficiencia cardiaca = Polimedicación

- Diabetes:

- Antiabéticos: 2
- Anti-HTA: 2
- Dislipemia: 1-2
- Antiagregante: 1

- TOTAL 6-7

- Insuficiencia cardiaca:

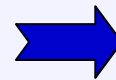
- IECA o ARA-II: 1
- Betabloqueante 1
- Antag. Aldosterona 0-1
- Diurético 0-1
- Digoxina 0-1

- TOTAL 2-5

TOTAL: 6-10 Fármacos/día

EDAD AVANZADA  COMORBILIDADES

Problemas cumplimentación



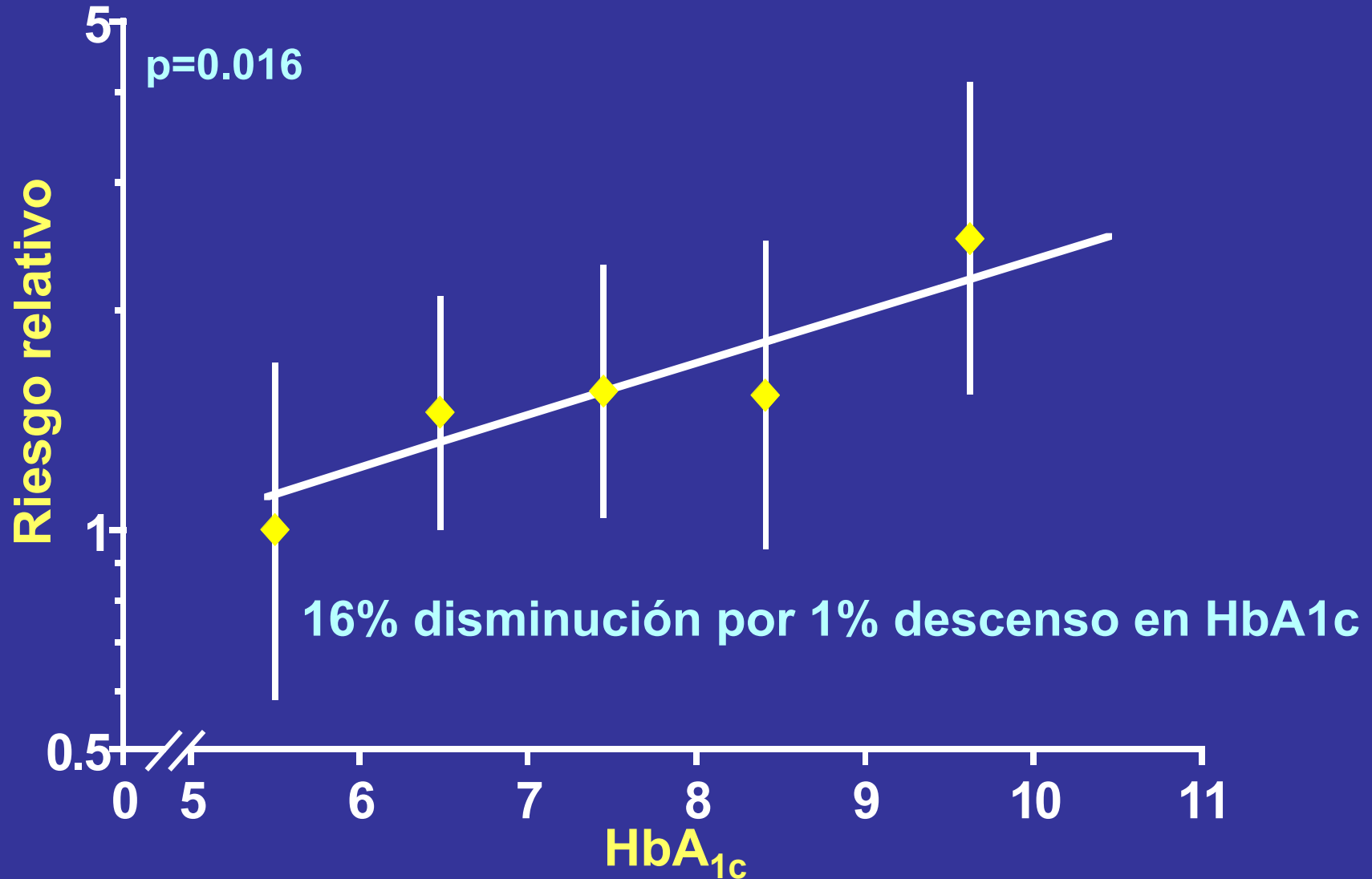
Simplificar tratamiento

1. Consideraciones previas

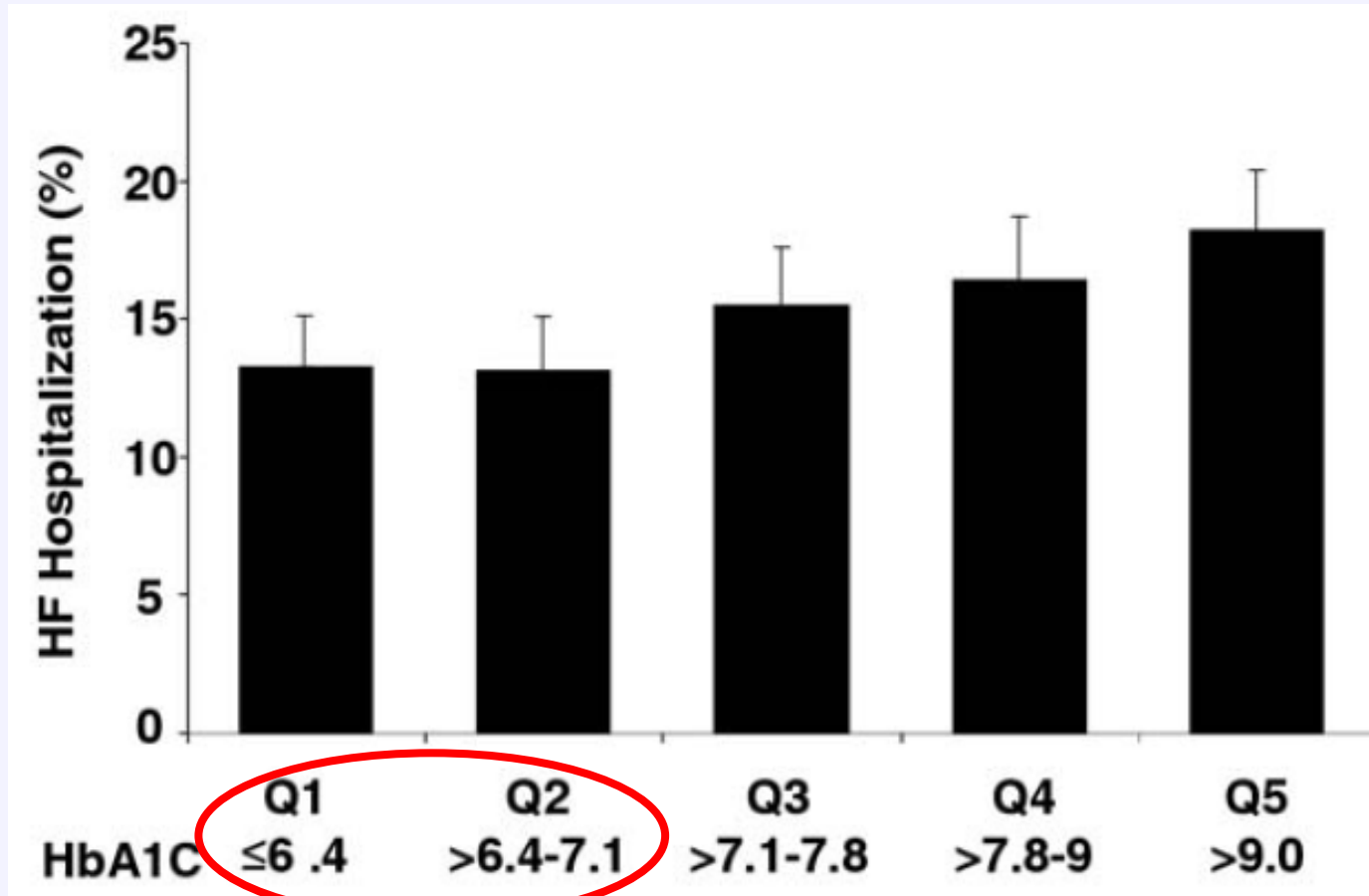
2. Grado de control

3. Algoritmo

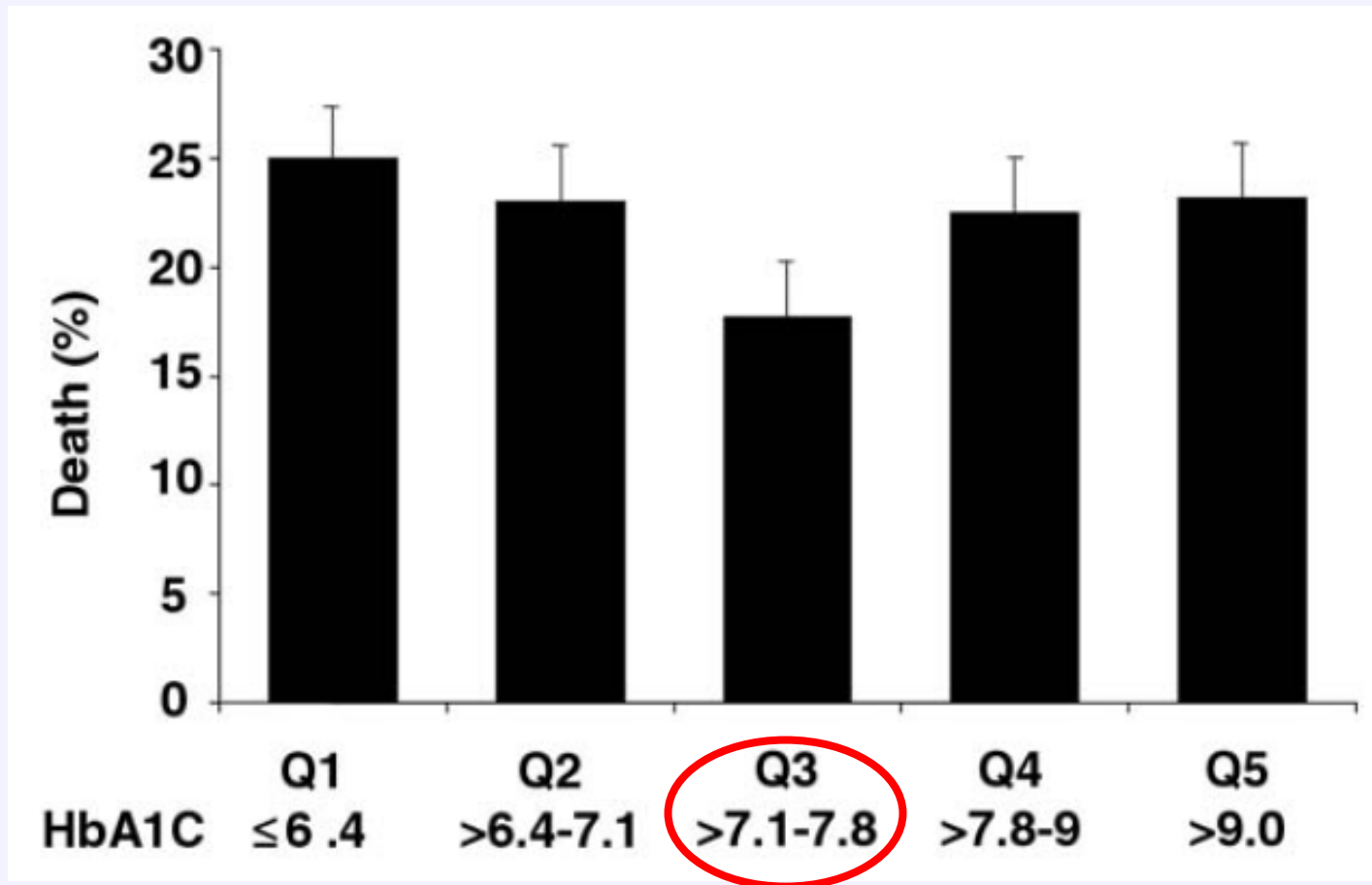
Insuficiencia cardiaca y grado de control



Ingresos en 2 años por insuficiencia cardiaca en diabéticos con IC según niveles de HbA1c



Mortalidad a los 2 años en diabéticos con insuficiencia cardiaca según nivel de HbA1c



Control intensivo vs convencional

	ACCORD	VADT	ADVANCE
<p>Objetivos menos agresivos (HbA1c entre 7-7,5) en pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabetes de larga evolución (> 10 años) - presencia de complicaciones avanzadas - necesidad de utilización de combinaciones de múltiples fármacos a altas dosis - riesgo de presentar hipoglucemias 			
Cambio peso Int vs Conv (kg)	+3,5 vs +0,4	+7,8 vs +3,4	-0,1 vs -1
Hipoglucemia severa Int vs Conv (%)	16,2 vs 5,1	21,2 vs 9,9	2,7 vs 1,5
RR mortalidad total Int vs ConV (%)	+22*	+7	-7

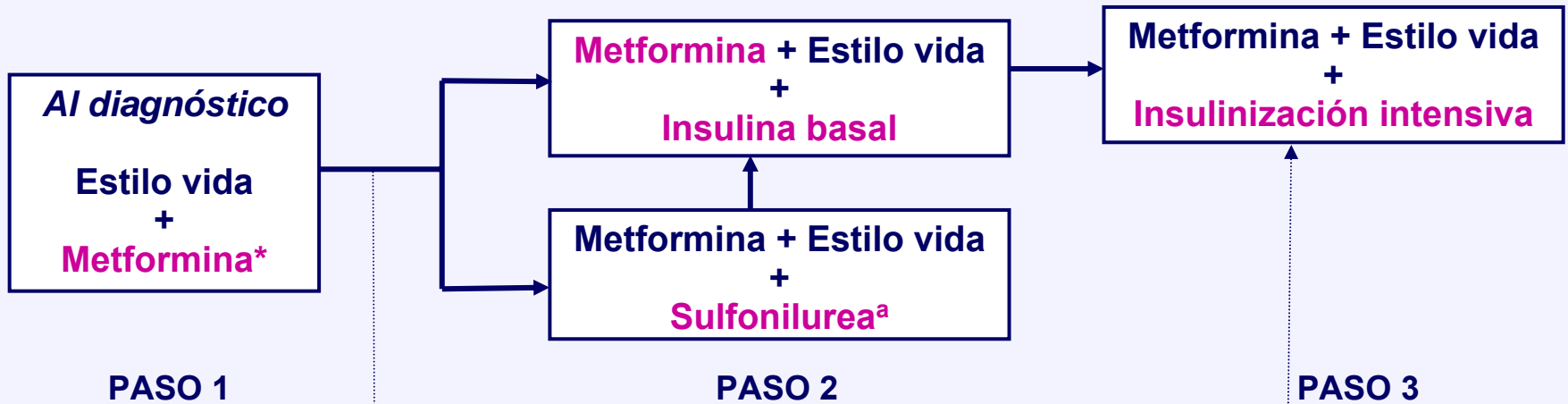
1. Consideraciones previas

2. Grado de control

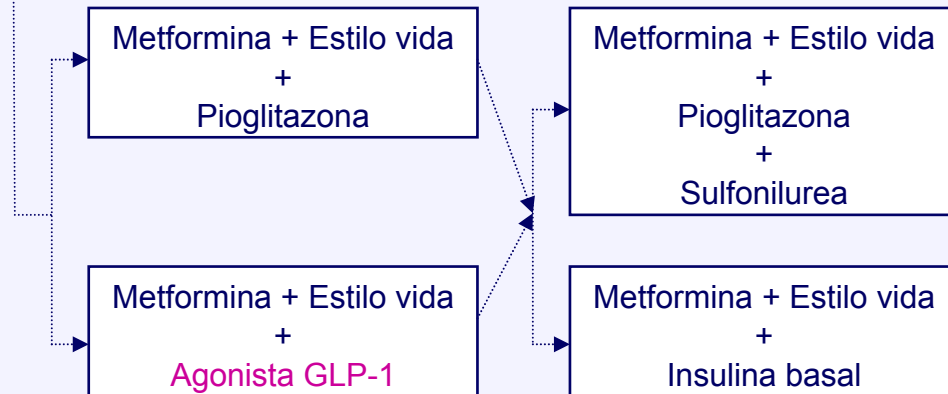
3. Algoritmo

Algoritmo ADA-EASD 2009

Nivel 1: Terapias bien validadas



Nivel 2: Terapias menos validadas



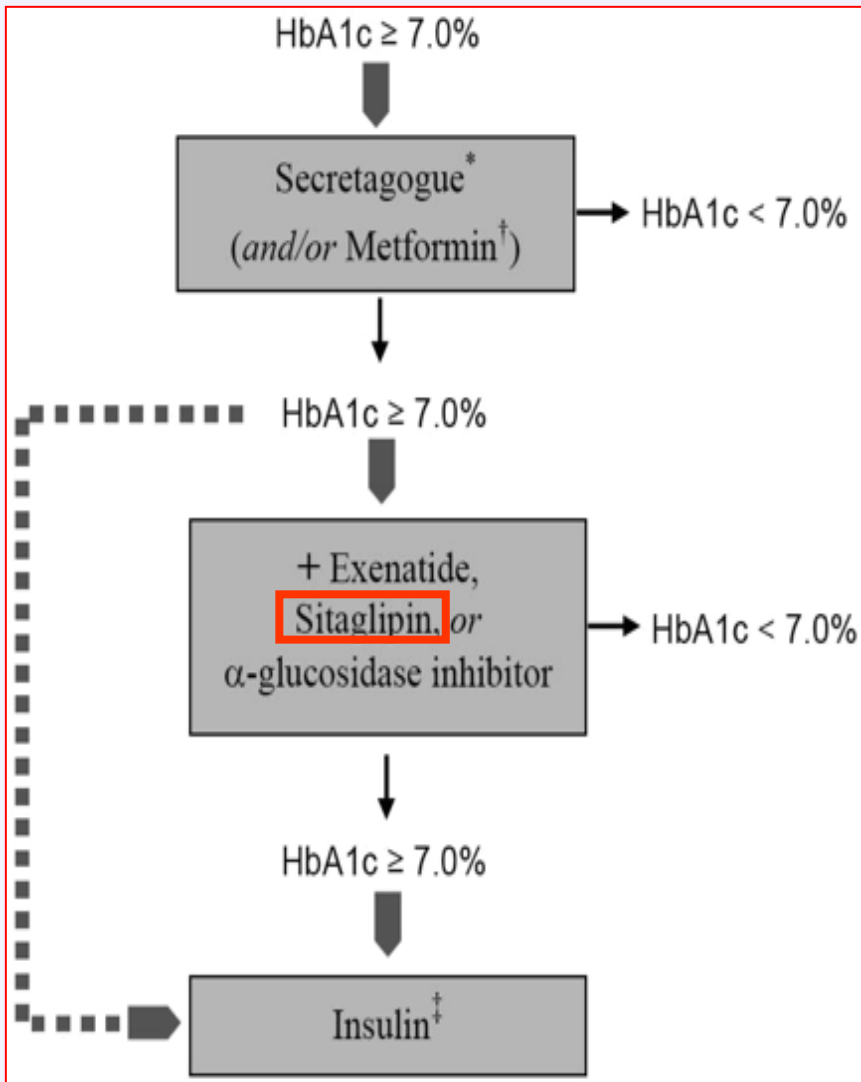
^a Otra sulfonilurea diferente a glibenclamida o clorpropamida

* Pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben insulinizarse inicialmente.

New Drugs for the Treatment of Diabetes Part II: Incretin-Based Therapy and Beyond

Inzucchi SE, McGuire DK. *Circulation*. 2008;117:574-84

Tratamiento DM2 en pacientes con insuficiencia cardíaca



*Secretagogos (SU y Glinidas).

La **glibenclamida**, por el mayor riesgo de preconditionamiento, debe ser **evitada** en pacientes con cardiopatía isquémica

Metformina ya no está contraindicada en Insuficiencia Cardíaca debe ser utilizada con precaución y sólo en pacientes estables con función renal preservada .

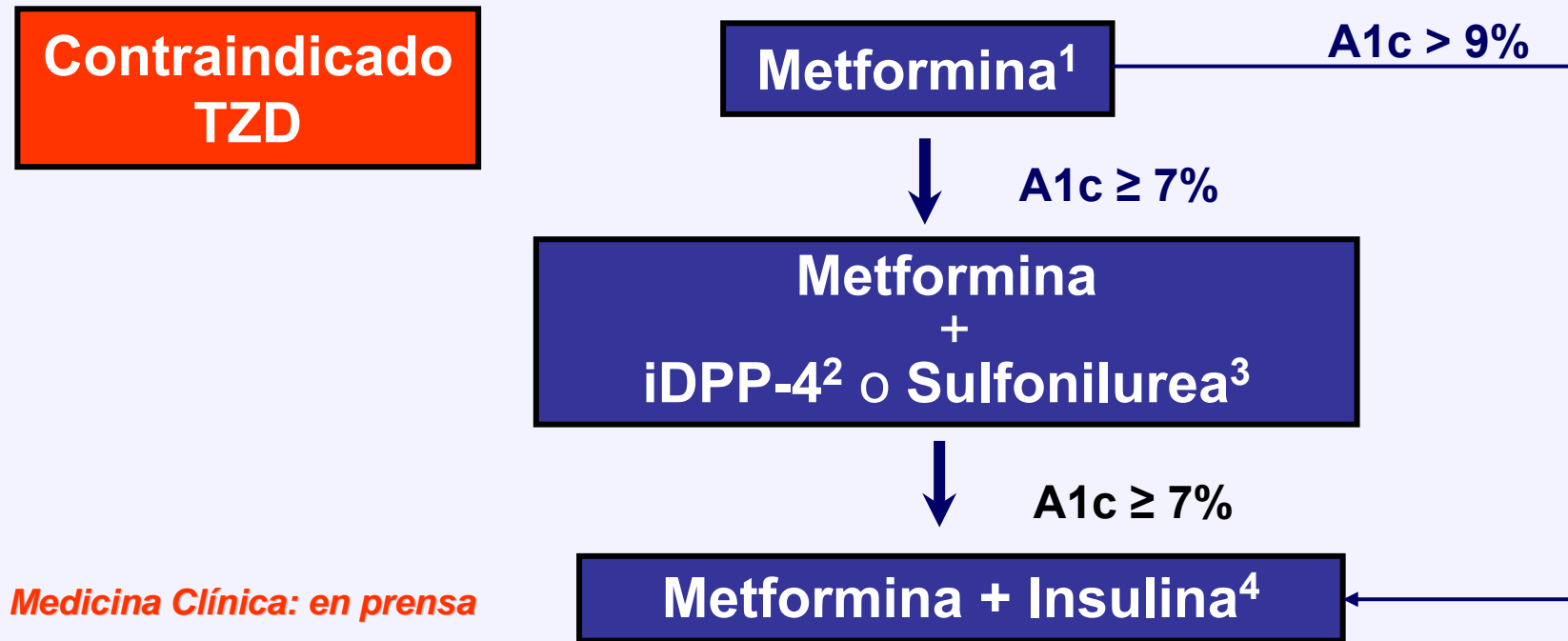
Insulina puede añadirse o sustituir a los fármacos orales en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. En los regímenes avanzados de insulino terapia, habitualmente se suspenden los secretagogos. Dado el riesgo de retención de Na de **la Insulina ,se recomienda utilizar la mínima dosis efectiva** y titularla cuidadosamente.

Autores

1. Ángeles Alonso García
2. Sara Artola Menéndez
3. Pedro Conthe Gutiérrez
4. Francisco Javier García Soidán
5. Arturo Lisbona Gil
6. Mar Moreno Yangüela

1. Servicio de Cardiología - Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid)
2. Centro de Salud Mereza (Madrid)
3. Servicio de Medicina Interna - Hospital Univ. Gregorio Marañón (Madrid),
4. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra),
5. Servicio Endocrinología - Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla (Madrid)
6. Servicio de Cardiología - Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca estable



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y **evitar glibenclamida** por mayor riesgo de hipoglucemia.
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar **exenatide** si $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$.
3. Alternativamente considerar repaglinida (bajo riesgo hipoglucemia).
4. Preferiblemente análogos de Insulina (menor riesgo hipoglucemias que Insulina humana) . Alternativamente considerar **triple terapia** en casos seleccionados (MET + iDPP-4 + SU).

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca estable

**Contraindicado
TZD**

A Review: Randomized controlled trials of thiazolidinediones
 Comparison: Thiazolidinedione versus placebo
 Outcome: All Heart Failure Adverse Events

Study	OR (random) 95% CI	Weight %	OR (random) 95% CI
GSK 211		30.65	2.17 [0.96, 4.91]
PROActive		54.51	1.49 [1.23, 1.80]
DREAM		14.84	7.03 [1.60, 30.96]

En Europa las glitazonas están
 contraindicadas en:

Insuficiencia cardiaca o historial de
 insuficiencia cardiaca (NYHA, grado I a IV)

Study	OR (random) 95% CI	Weight %	OR (random) 95% CI
Delea		27.85	1.67 [1.37, 2.05]
Hartung		15.42	1.96 [1.41, 2.73]
Inzucchi		36.71	1.35 [1.17, 1.56]
Karter		20.02	1.49 [1.14, 1.96]
Total (95% CI)		100.00	1.55 [1.33, 1.80]

Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.65$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.13$), $I^2 = 46.9\%$
 Test for overall effect: $Z = 5.61$ ($P < 0.00001$)

OR: 1,55 (1,33- 1,80)

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
 Treatment protective Treatment harmful

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca estable

**Contraindicado
TZD**

Metformina¹

1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y **evitar glibenclamida** por mayor riesgo de hipoglucemia.

Efecto a largo plazo del tratamiento con metformina

After median 8.8 years post-trial follow-up

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	<i>RRR:</i>	32%	21%
	<i>P:</i>	0.0023	0.013
Microvascular disease	<i>RRR:</i>	29%	16%
	<i>P:</i>	0.19	0.31
Myocardial infarction	<i>RRR:</i>	39%	33%
	<i>P:</i>	0.010	0.005
All-cause mortality	<i>RRR:</i>	36%	27%
	<i>P:</i>	0.011	0.002

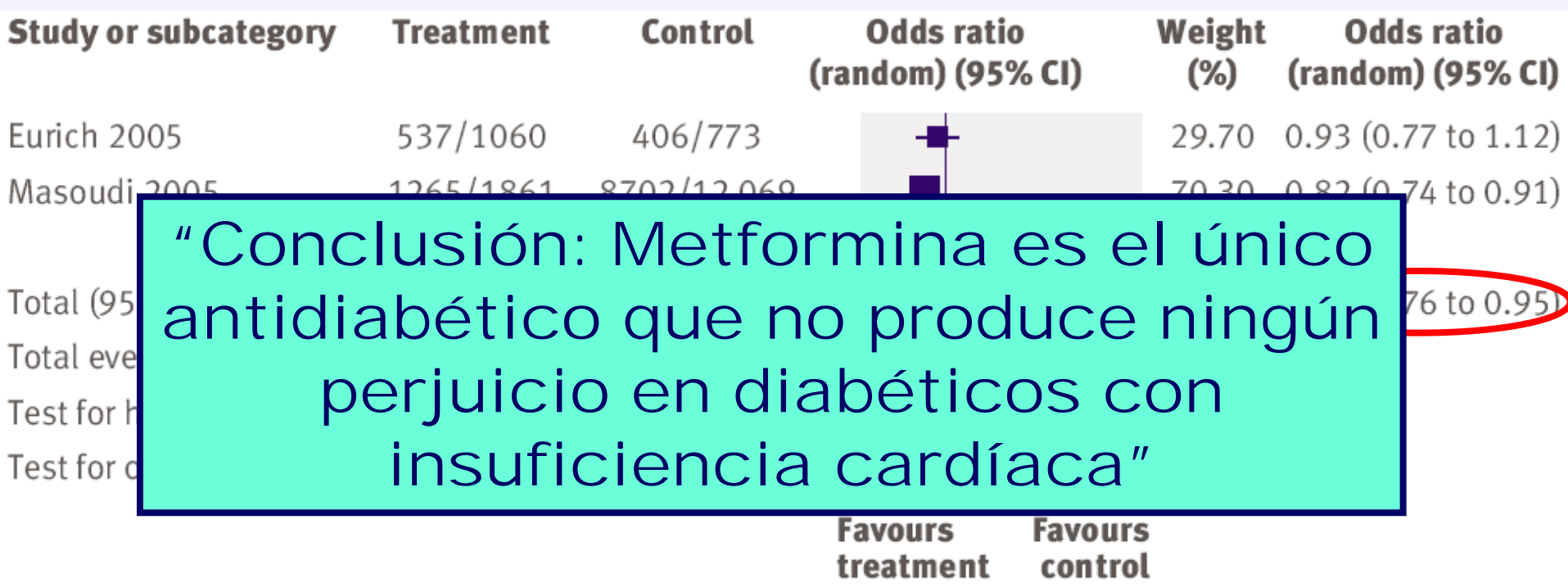
RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

Limitaciones uso Metformina: Ficha técnica

ESPAÑA: Contraindicaciones: “Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: **insuficiencia cardiaca** o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock”.

USA: Precautions: “Patients with congestive heart failure requiring pharmacologic management, in particular those with **unstable or acute congestive heart failure** who are at risk of hypoperfusion and hypoxemia, are at increased risk of lactic acidosis”.

Revisión: beneficios y perjuicios de los distintos antidiabéticos en pacientes con insuficiencia cardiaca



"Conclusión: Metformina es el único antidiabético que no produce ningún perjuicio en diabéticos con insuficiencia cardíaca"

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 $P=0.70$; $I^2=0\%$)

Revisión sistemática sobre la seguridad de la metformina en insuficiencia cardiaca

“En los resultados de los estudios incluidos acerca de la seguridad de metformina en insuficiencia cardiaca, no se observó ningún caso de acidosis láctica en los mas de 3.000 pacientes tratados con metformina”

Guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2008 (ESC)

Manejo de la diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca:

“Metformin should be considered as a first-line agent in overweight patients with type II DM without significant renal dysfunction (GFR \geq 30 ml/min*)”

Eur Heart J. 2008;29:2388-42

*Contraindicaciones metformina (ficha técnica):

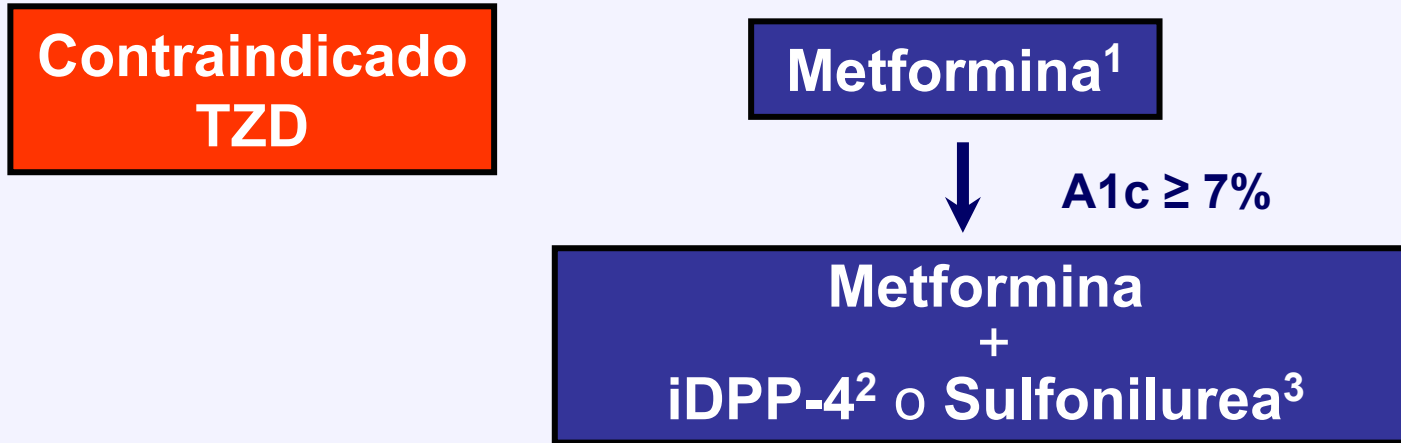
- Insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)

Recomendaciones ADA 2009

“Metformin may be used in patients with stable CHF if renal function is normal.

It should be avoided in unstable or hospitalized patients with CHF”

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca estable



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y **evitar glibenclamida** por mayor riesgo de hipoglucemia.
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar **exenatide** si IMC > 35 kg/m².
3. Alternativamente considerar **repaglinida** (bajo riesgo hipoglucemia).

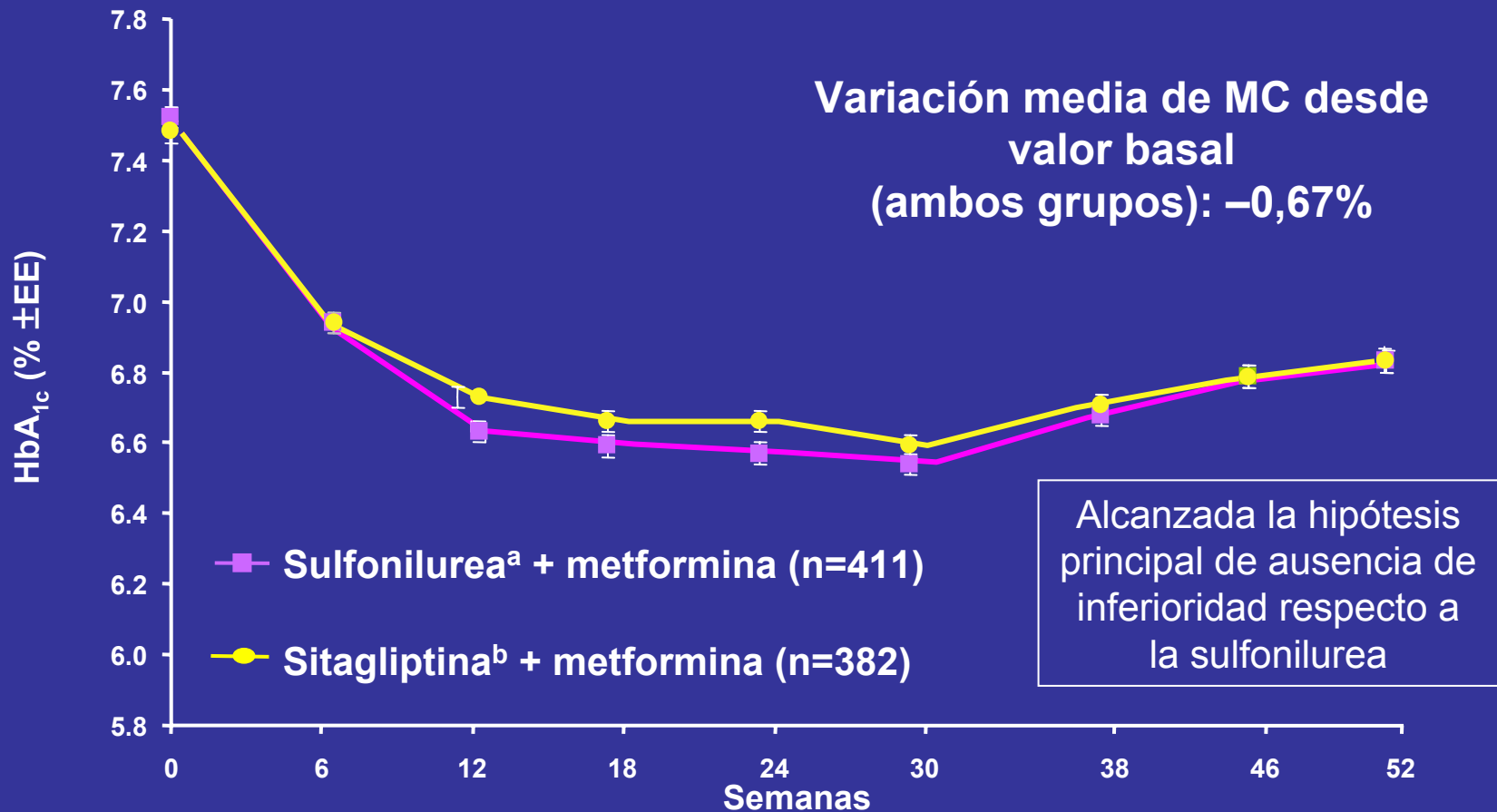
Efecto a largo plazo del tratamiento con sulfonilurea o insulina

After median 8.5 years post-trial follow-up

Aggregate Endpoint	1997	2007
Any diabetes related endpoint	<i>RRR:</i> 12% <i>P:</i> 0.029	9% 0.040
Microvascular disease	<i>RRR:</i> 25% <i>P:</i> 0.0099	24% 0.001
Myocardial infarction	<i>RRR:</i> 16% <i>P:</i> 0.052	15% 0.014
All-cause mortality	<i>RRR:</i> 6% <i>P:</i> 0.44	13% 0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

HbA_{1c} tras la adición de sitagliptina o glipizida a metformina



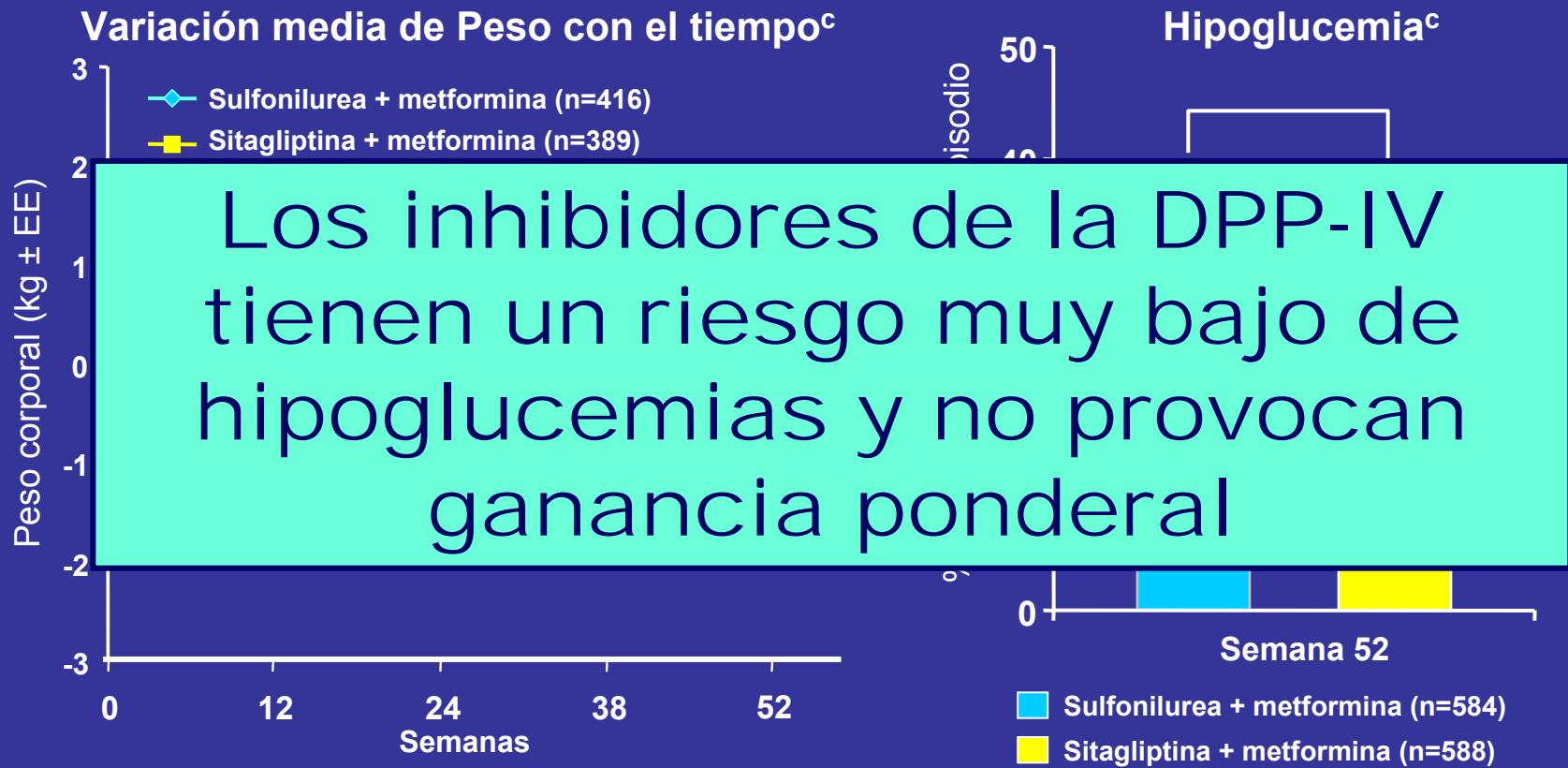
†Marca comercial de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU

^aConcretamente glipizida; ^bSitagliptina, 100 mg/día con metformina (≥1500 mg/día);

Población conforme al protocolo; MC=mínimos cuadrados.

Nauck et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:194–205.

Variación de peso y frecuencia de hipoglucemia tras adición de Sitagliptina o Glipizida a metformina



^aSitagliptina (100 mg/día) con metformina (≥1500 mg/día); ^bconcretamente glipizida; ^cpoblación de todos los pacientes tratados
 Diferencia media de MC entre los grupos en la semana 52 (IC del 95%): variación del peso corporal = -2,5 kg [-3,1, -2,0] ($P < 0,001$);

Variación medio de MC entre el valor basal y la semana 52: glipizida: +1,1 kg; Sitagliptina: -1,5 kg ($P < 0,001$)

†Marca comercial de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EEUU

Seguridad de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2: Resultados agregados de 12 ensayos clínicos

Table 8. Serious clinical adverse experiences irrespective of relationship to study drug that occurred at an incidence rate of $\geq 0.2\%$ in any group

	Sitagliptin 100 mg n (%) (N = 3415)	Non-Exposed n (%) (N = 2724)	Difference between Sitagliptin and Non- Exposed % (95% CI)*
Coronary Artery Disease	5 (0.1)	7 (0.3)	-0.1 (-0.4, 0.1)
Myocardial Infarction	4 (0.1)	5 (0.2)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Non-cardiac Chest Pain	4 (0.1)	9 (0.3)	-0.2 (-0.5, 0.0)
Cholelithiasis	6 (0.2)	2 (0.1)	0.1 (-0.1, 0.3)
Pneumonia	4 (0.1)	5 (0.2)	-0.1 (-0.3, 0.1)

Seguridad de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2: Resultados agregados de 12 ensayos clínicos

Table 7. Clinical adverse experiences considered to be related to study drug[†] that occurred at an incidence of 1% or greater in the overall population

Se desconocen los beneficios y seguridad a largo plazo de los inhibidores de la DPP-IV

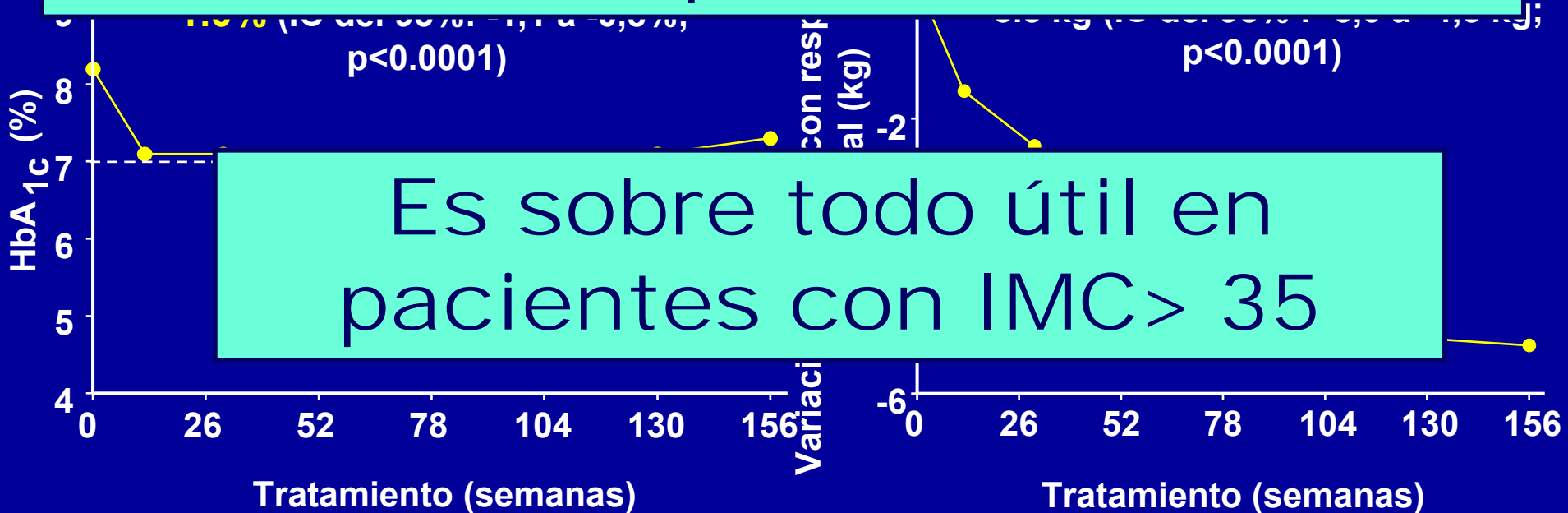
Abdominal Pain Upper	18 (0.5)	11 (0.4)	0.1 (-0.2, 0.5)
Constipation	25 (0.7)	13 (0.5)	0.3 (-0.2, 0.7)
Diarrhea	42 (1.2)	45 (1.7)	-0.4 (-1.1, 0.2)

Existen presentaciones en combinación con metformina, lo cual favorece cumplimiento

Hypoglycemia [‡]	87 (2.5)	203 (7.5)	-4.9 (-6.1, -3.8)
Dizziness	17 (0.5)	13 (0.5)	0.0 (-0.4, 0.4)
Headache	37 (1.1)	29 (1.1)	0.0 (-0.5, 0.5)

Variación en la HbA_{1c} y en el Peso a lo Largo de 3 años de Tratamiento con Exenatida

Se administra por vía subcutánea



N=217; Media \pm EE.

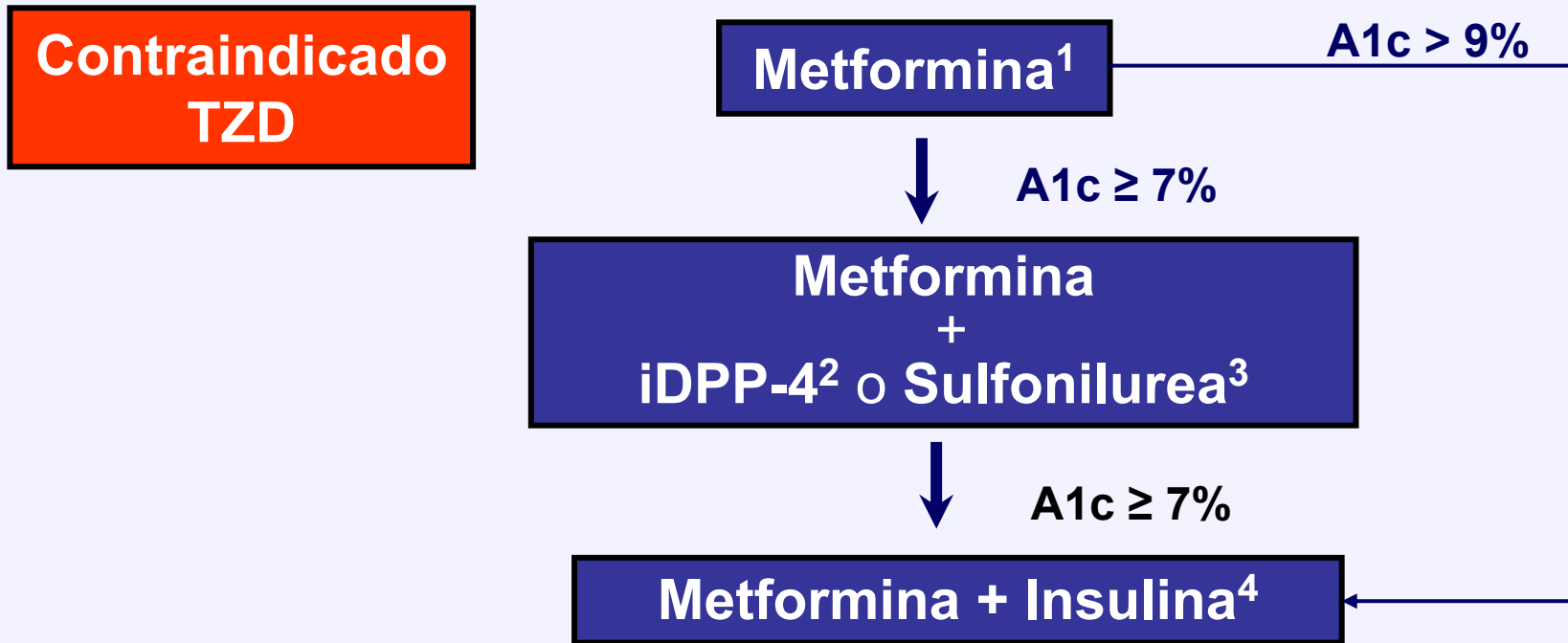
Klonoff DC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.

Estudios Clínicos en Fase 3 (Combinados): Acontecimientos Adversos Comunes

Resultados Combinados de los Estudios en Fase 3 de Exenatida de 30 Semanas

	Placebo (N = 483)	5 µg Exenatida (N = 480)	10 µg Exenatida (N = 483)
Náuseas	18%	39%	48%
Hipoglucemia	8%	15%	25%
Diarrea	6%	11%	15%
Vómitos	4%	13%	13%
Cefalea	6%	10%	7%
Sensación de nerviosismo	4%	9%	10%

Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardiaca estable



1. Considerar sulfonilurea en intolerancia a metformina: Gliclazida de larga liberación (Estudio ADVANCE) o glimepirida, ambas por menor riesgo de hipoglucemia, y **evitar glibenclamida** por mayor riesgo de hipoglucemia.
2. Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso corporal y similar potencia que SU. Considerar **exenatide** si $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$.
3. Alternativamente considerar repaglinida (bajo riesgo hipoglucemia).
4. Preferiblemente análogos de Insulina (menor riesgo hipoglucemias que Insulina humana) . Alternativamente considerar **triple terapia** en casos seleccionados (MET + iDPP-4 + SU).

Insulina en pacientes con insuficiencia cardiaca

Crude

En 3 de los 4 estudios el uso de insulina en pacientes con IC se asoció a un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas

All-cause mortality	2891/2637	1.06 (1.14 to 2.42)	1.56 (1.06 to 1.86)	Patients treated with insulin are at higher risk than those given other treatments.
---------------------	-----------	---------------------	---------------------	---

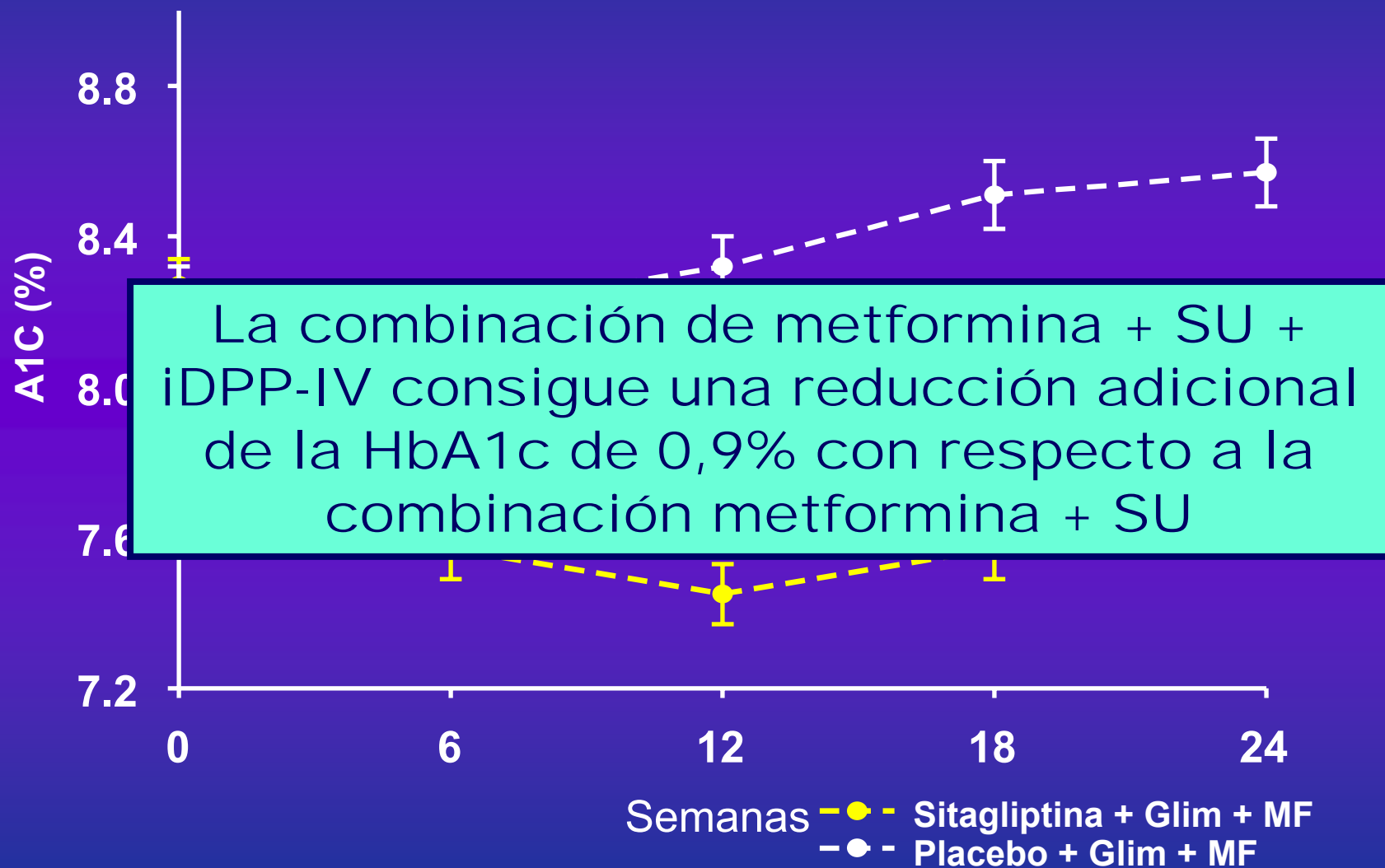
La insulina en altas dosis se asocia a retención de sodio y aumento de la volemia por lo que se produce un incremento en la incidencia de IC en pacientes tratados con insulina

disease or hospital admission for heart failure		estimate	treated with insulin was highly prognostic of all cause mortality, death from cardiovascular disease, or hospital admission for heart failure
---	--	----------	---

A pesar de ello, la insulina es una opción necesaria en los pacientes diabéticos con IC y muy mal control

All cause mortality at 2 years	2891/2637	1.16 (1.09 to 1.24)	0.96 (0.88 to 1.05)	Insulin was not associated with an increased risk of mortality
--------------------------------	-----------	---------------------	---------------------	--

Eficacia doble vs triple tto oral



*Diferencia con MC, media de cambio desde momento basal

GRACIAS