

Qué se ha escrito y qué se ha dicho de la insuficiencia cardiaca desde Barcelona '06

Dr. Miguel Camafort Babkowski

Servicio de Medicina Interna
Hospital Comarcal
Mora d'Ebre (Tarragona)

¿Qué se ha escrito y qué se ha dicho de la insuficiencia cardiaca desde Barcelona 06?

Durante los últimos 12 meses se han publicado (Medline)

- 2083 artículos
 - 304 artículos de revisión
 - 171 ensayos clínicos
 - De ellos 80 aleatorizados
 - 12 metanálisis
 - 2 guías de práctica clínica

Guías de práctica clínica

POSITION STATEMENT

Guidelines for the prevention, detection and management of people with chronic heart failure in Australia 2006

Henry Krum, Michael V Jelinek, Simon Stewart, Andrew Sindone, John J Atherton and Anna L Hawkes,
on behalf of the CHF Guidelines Core Writers

Novedades

- Utilización del BNP en disnea aguda, alto valor predictivo negativo.
- Equipo multidisciplinario que cuide los criterios de alta y controle al paciente
- Utilización de estatinas para prevenir cardiopatía isquémica e ICC secundaria



Guías de práctica clínica

HFSA 2006 Guideline Executive Summary

Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline

HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA

St. Paul, Minnesota

Factor Riesgo	Población	Objetivo Tratamiento	Nivel Evidencia
Hipertensión	No diabetes ni Enf. renal	<140/90 mm Hg	A
	Diabetes	<130/80 mm Hg	A
	Insuficiencia Renal proteinuria >1 g/d	<125/75 mm Hg	A
	Insuficiencia Renal proteinuria ≤1 g/d	<130/85 mm Hg	A
Diabetes	Ver guías American Diabetes Association (ADA)		
Hiperlipidemia	Ver guías National Cholesterol Education Program (NCEP)		
inactividad física	Todos	Actividad aeróbica 20–30' (3 a 5/sem)	B
Obesidad	IMC >30	Reducción hasta IMC < 30	C
Enol	Hombre	1–2/ día	C
	Mujer	1/ día	
	AP Enolismo	Abstención	
Tabaco	Todos	Abstención	A
Na dieta	Todos	Máximo 2–3 g Na /día	B
	Todos	Dieta rica en K y Ca	B

2006:

el año de la disfunción diastólica....!

O deberíamos decir....

de la fracción de eyección preservada

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Theophilus E. Owan, M.D., David O. Hodge, M.S., Regina M. Herges, B.S.,
Steven J. Jacobsen, M.D., Ph.D., Veronique L. Roger, M.D., M.P.H.,
and Margaret M. Redfield ^{M.D.}

Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study

R. Sacha Bhatia, M.D., M.B.A., Jack V. Tu, M.D., Ph.D.,
Douglas S. Lee, M.D., Ph.D., Peter C. Austin, Ph.D., Jiming Fang, Ph.D.,
Annick Haouzi, M.D., Yanyan Gong, M.Sc., and Peter P. Liu, M.D.

JAMA[®]

The Journal of the American Medical Association

Vol. 296 No. 18, November 8, 2006

Original Contribution

- ¿Qué se ha escrito y qué se ha dicho de la insuficiencia cardiaca desde Barcelona 06?

Ensayos clínicos

ACC Marzo 2006

DARBEPOIETINA Alfa

- Se administra Darbepoietina α (dosis fija de 50 μg , y dosis de 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) versus placebo para intentar mantener la HB por encima de 14 mg/dl μg
- 106 pacientes con IC y FEVI < 40%, y Hb entre 9 y 12.5 mg/dl, aleatorizados a una de las tres ramas durante 26 semanas.
- 58% hombres , FEVI media 28%, HB media de 11.5

ACC Marzo 2006

DARBEPOIETINA Alfa

- Los 2 grupos de Darbepoietina mejoraron la anemia, sin cambios en los 6' ni cambios en la CF, mejoría en valoración de calidad de vida
- Parece que en grupos con mas mejora hay mejoría en test de 6'.
- También se aprecia un 6% frente a un 0% de muertos en la rama de Darbepoietina. Ambos no significativos

Pendiente de resultados del RED HF

ACC Marzo 2006

UNIVERSE

- Evaluar el efecto de la rosuvastatina en el remodelado ventricular de pacientes con IC
- 84 pacientes con IC, isquémica o no, NYHA II-IV, y FEVI <40%
- Aleatorizados a rosuvastatina dosis crecientes hasta 40 mg, versus placebo, se valoran cambios en la FEVI por ventriculografía isotópica, también se valoran cambios neurohormonales y de citoquinas
- No se apreciaron diferencias entre los 2 grupos.

Pendientes de resultados del CORONA y GISSI HF

ACC Marzo 2006

UNLOAD:

- Valorar diuréticos endovenosos vs ultrafiltración en pacientes hospitalizados por una descompensación aguda de la IC.
- Estudio abierto en el que se incluyen pacientes con al menos 1 ingreso previo por IC, que reciben ultra filtración vs diuréticos.
- 200 pacientes con edad media de 63 años, NYHA III-IV
- No se apreciaron diferencias significativas entre los 2 tratamientos en pérdida peso y disnea (*objetivo 1º*), no obstante en la rama de ultrafiltración se apreciaron menos reingresos (*objetivo 2º*) (18% vs. 32%, $p = 0.022$)

UNLOAD

Journal of the American College of Cardiology
© 2007 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 49, No. 6, 2007
ISSN 0735-1097/07/\$32.00
doi:10.1016/j.jacc.2006.07.073

Heart Failure

Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure

Maria Rosa Costanzo, MD, FACC,* Maya E. Guglin, MD, FACC,†
Mitchell T. Saltzberg, MD, FACC,* Mariell L. Jessup, MD, FACC,‡ Bradley A. Bart, MD, FACC,§
John R. Teerlink, MD, FACC,|| Brian E. Jaski, MD, FACC,¶ James C. Fang, MD, FACC,#
Erika D. Feller, MD, FACC,** Garrie J. Haas, MD, FACC,†† Allen S. Anderson, MD, FACC,‡‡
Michael P. Schollmeyer, DVM,§§ Paul A. Sobotka, MD, FACC,§§ for the UNLOAD Trial Investigators
Lombard and Chicago, Illinois; Detroit, Michigan; Philadelphia, Pennsylvania; Minneapolis and Brooklyn Park, Minnesota; San Francisco and San Diego, California; Boston, Massachusetts; Baltimore, Maryland; and Columbus, Ohio

Mejor ultrafiltración en objetivos primario y secundario

Heart Failure 2006 (ESC)

TNT sub-study:

- Estudio TNT valora la reducción de riesgo cardiovascular con Atorvastatina 80 mg/día vs 10 mg/día.
- En el diseño se excluyeron pacientes con ICC CF III y IV, y aquellos con FEVI < 30%.
- No obstante hubo un 8% de pacientes con IC, y la IC se contempló como objetivo 2º.

Heart Failure 2006 (ESC)

TNT sub-study:

- Se valora la incidencia de IC dentro de los pacientes del estudio TNT
- < IC en el grupo de 80 mg (3.3% vs 2.4%, HR 0.74, p=0.01), esto fue mas evidente en el grupo con historia previa de IC
- El 85 % de las hospitalizaciones fue sin evidencia isquemia, ello sugiere un efecto diferente al simplemente antiaterotrombotico

**RECIENTEMENTE SE HAN PUBLICADO
LOS RESULTADOS DEFINITIVOS**

Heart Failure *Circulation. 2007;115:576-583*

Effect of High-Dose Atorvastatin on Hospitalizations for Heart Failure

Subgroup Analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study

Kiran K. Khush, MD; David D. Waters, MD; Vera Bittner, MD; Prakash C. Deedwania, MD; John J.P. Kastelein, MD; Sandra J. Lewis, MD; Nanette K. Wenger, MD

- La incidencia de hospitalizaciones por IC fue menor en el grupo de 80 mg, 2.4% frente a 3.3% (HR 0.74; IC95% 0.59 o 0.94; P=0.0116).
- Este efecto es mas marcado en pacientes con H^a previa de IC: 17.3% vs 10.6% 10 y 80 mg, respectivamente, (HR, 0.59; IC95% 0.4-0.88; P=0.009). En este grupo, hubo una mayor reducción en la tasa de hospitalizaciones por IC : 1.8% (80-mg) y 2.0% (10mg) HR: 0.87; IC95% 0.64 a 1.16; P=0.34).
- No se apreciaron cambios en la CI ni en la HTA

Statins and Mortality Among Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure

JoAnne Micalé Foody, MD; Rahman Shah, MD; Deron Galusha, MS;
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Edward P. Havranek, MD; Harlan M. Krumholz, MD

- 54.960 pacientes dados de alta por ICC > de 65 años sin contraindicación a estatinas. 9.178 (16,7%) recibieron estatinas
- El uso de estatinas se asocio a una mejoría en la mortalidad (a 1 año y a 3 años) independientemente de los niveles de colesterol o de la situación isquémica
 - 1º año: HR 0.80; 95% CI, 0.76 a 0.84.
 - 3º año: HR 0.82; 95% CI, 0.79 a 0.85.

Review Article

**The Effect of Statins in Heart Failure: Beyond its
Cholesterol-Lowering Effect**

KIZHAKE C. KURIAN, MD,¹ PRITHVIRAJ RAI, MD,¹ SUNDER SANKARAN, MD,² BINU JACOB, MD,¹
JUN CHIONG, MD,¹ AND ALAN B. MILLER, MD, FACC¹

Jacksonville, Florida; Ann Arbor, Michigan

- Las Estatinas pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con ICC.
- Estabilizan la placa de ateroma, disminuyen inflamación, mejoran la función endotelial, tienen efectos antihipertensivos moderados, producen regresión de la aterosclerosis, atenúan el remodelado del VI, y tienen efectos antioxidantes.
- Tanto los estudios GISSI-HF como CORONA o UNIVERSE, en marcha actualmente tienen como objetivo valorar el pronóstico, GISSI-HF en especial la mortalidad, y se espera que nos de mas datos.

Heart Failure 2006 (ESC)

DARBEOIETINA Alfa

Se presentan resultados conjuntos de los 2 estudios con darbepoietina

- 1º estudio: Darbepoietina α (dosis fija de 50 μg , y dosis de 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) vs placebo (n=165)
- 2º estudio: Darbepoietina α , dosis de 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ versus placebo durante un año (n=319)

Heart Failure 2006 (ESC)

DARBEOIETINA Alfa

- Todos ellos (n=475) con IC y FEVI < 40%, y Hb entre 9 y 12.5 mg/dl,
- 266 Darbepoietina y 209 placebo, edad media 70 años y Hb media 11.4.
- El grupo de Darbepoietina mejoro significativamente las cifras de Hb, sin llegar a haber mejoría significativa en los parámetros clínicos (NYHA, Minesotta LHF)

Efficacy and safety data from the darbepoetin alfa study			
	Darbepoetin alfa (n=266)	Placebo (n=209)	p-value
Haemoglobin (g/dl)	13.3	11.8	
Serious adverse events	38%	45%	ns
Death	6%	9%	ns

CLINICAL RESEARCH

Clinical Trials

Effect of Darbepoetin Alfa on Exercise Tolerance in Anemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Piotr Ponikowski, MD, PhD,* Stefan D. Anker, MD, PhD,†‡ Joanna Szachniewicz, MD,*
Darlington Okonko, BSc, MRCP,† Mark Ledwidge, PhD,§ Robert Zymliński, MD,*
Enda Ryan, MRCP,§ Scott M. Wasserman, MD,|| Nigel Baker, MSc,|| Dylan Rosser, BSc,||
Stuart D. Rosen, MD,† Philip A. Poole-Wilson, MD,† Waldemar Banasiak, MD, PhD,*
Andrew J. S. Coats, DM,¶ Ken McDonald, MD§

Wrocław, Poland; London and Cambridge, England; Berlin, Germany; Dublin, Ireland; and Sydney, Australia

- Objectives** This study sought to investigate whether darbepoetin alfa, an erythropoiesis-stimulating protein (ESP), improves exercise capacity in patients with symptomatic chronic heart failure (CHF) and anemia.
- Background** Anemia is common in patients with CHF.
- Methods** In a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, CHF patients with anemia (hemoglobin ≥ 9.0 to ≤ 12.0 g/dl) received subcutaneous placebo (n = 22) or darbepoetin alfa (n = 19) at a starting dose of 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ every 2 weeks for 26 weeks. The primary end point was change in exercise tolerance from baseline to week 27 as measured by peak oxygen uptake (ml/min/kg body weight). Other end points included changes in absolute peak Vo_2 (ml/min), exercise duration, and health-related quality of life.
- Results** Differences (95% confidence interval) in mean changes from baseline to week 27 between treatment groups were 1.5 g/dl (0.5 to 2.4) for hemoglobin concentration (p = 0.005), 0.5 ml/kg/min (-0.7 to 1.7) for peak Vo_2 (p = 0.40), 45 ml/min (-35 to 127) for absolute peak Vo_2 (p = 0.27), and 108 s (-11 to 228) for exercise duration (p = 0.075). Patients receiving darbepoetin alfa compared with placebo had an improvement in self-reported Patient's Global Assessment of Change (79% vs. 41%, p = 0.01) but no significant differences in the Kansas City Cardiomyopathy and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire scores. Darbepoetin alfa was well tolerated.
- Conclusions** In patients with symptomatic CHF and anemia, darbepoetin alfa increased and maintained hemoglobin concentrations and improved health-related quality of life. A trend toward increased exercise time but not peak Vo_2 was observed. (Impact of Darbepoetin Alfa on Exercise Tolerance and Left Ventricular Structure in Subjects With Symptomatic Congestive Heart Failure (CHF) and Anemia; <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00117234?order=1>; NCT00117234). (J Am Coll Cardiol 2007;49:753-62) © 2007 by the American College of Cardiology Foundation

Heart Failure 2006 (ESC)

FERRIC-HF:

- Se valora el efecto de la Sucrosa Férrica iv en la tolerancia al ejercicio en pacientes con ICC y con anemia o sin ella.
- 35 pacientes con IC y limitación al ejercicio definida como ($\text{peakVO}_2 \leq 18 \text{ ml/kg/min}$) mas déficit de Fe definido como ferritina sérica $< 100 \mu\text{g/l}$ o $100\text{--}300 \mu\text{g/l}$, con una saturación de transferrina de $< 20\%$. De ellos 18 tenían anemia y 17 no.
- Mayoría hombres con edad media de 63 años y FEVI media de 29%

Heart Failure 2006 (ESC)

FERRIC-HF:

- Se administró en proporción 1:2 de forma ciega para los observadores control vs Sucrosa férrica (200 mg/semana 4 semanas de corrección mas cada 4 semanas durante 12 semanas mas)
- Hubo un incremento en la capacidad de ejercicio en el grupo de tto (p 0.008), con una mejoría también significativa sobre la CF NYHA y la la valoración global

Heart Failure 2006 (ESC)

KW-3902: Antagonista del receptor de la Adenosina A1

- Se presentan los resultados de 2 estudios preliminares de este fármaco que actúa inhibiendo la resorción de sodio y bloqueando la vasoconstricción de la arteriola aferente mediada por adenosina
- El objetivo del primer estudio fue establecer las dosis efectivas de KW-3902. En el segundo estudio se evaluó la eficacia de KW-3902 en 36 pacientes con IC refractaria al tratamiento diurético
- KW-3902 tiene propiedades diuréticas y aumenta la respuesta a los diuréticos de asa. Aun que la dosis optima parece ser de 30 mg, dosis mas bajas parecen efectivas
- Se ha iniciado el estudio PROTECT MC, que evaluara el producto en 15000 pacientes hospitalizados

Mundial Cardiología 2006

Perindopril for elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF)

- Evaluar la eficacia de perindopril en comparación a placebo en pacientes >70 años, con ICC y FEVI preservada (n= 850) NYHA clase I o II en 75%.
- Estudio Doble ciego, Se aleatorizó a 2 mg de perindopril/ día vs placebo, Si no existían alteraciones de TA, monograma o creatinina se aumento a 4 mg

Mundial Cardiología 2006

PEP CHF:

- Objetivo principal Muerte e ingresos por IC:
 - A 18 meses HR 0.92, $p=0.55$
 - Al año se observó menor incidencia del objetivo primario en perindopril que placebo (10.8% vs 15.3%, HR 0.69, $p=0.055$).
 - Al año Hospitalizaciones 8.0% vs 12.4%, $p=0.033$ Mortalidad sin diferencias
 - A los 18 meses sin diferencias entre ambos grupos
- NYHA clase a 1 año mejoró más con perindopril que placebo ($p<0.03$).
- Adherencia al año del 90%, del 40% en el grupo de perindopril y de 36% en placebo a los 18 m.

Mundial Cardiología 2006

Home or Hospital Heart Failure (HHH)

- Objetivo; evaluar la telemonitorización de las constantes vitales, comparado con el control habitual en pacientes con IC estable.
- Se aleatorizó 2:1 a telemonitorización (n=301) o a control (n=160).
- No hubo diferencia en el objetivo principal (hospitalización por IC en 12m) (16.9% telemonit.. vs 16.3% control, p=0.97).
- No hubo tampoco diferencia en cuanto a mortalidad ni en cuanto al objetivo de Hospitalización mas Mortalidad (20.6% vs 18.8%, p=NS).

AHA 2006

SALT 1 y 2: tolvaptan en hiponatremia

- Pacientes con $\text{Na} < 135$ mmol/L (edad media 62 años, 42% mujeres) aleatorizados a tolvaptan oral (15 mg/d, con ajusta a 30 mg o 60 mg si precisan; n=225) o placebo (n=223) durante 30 días.
- Objetivo primario: corrección de la hiponatremia.
- Incrementos de Na
 - 4 mmol/L al 4º día y 6 mmol/L al 30º día en el grupo de tolvaptan
 - 0 a 2 mmol/L de placebo ($p < 0.001$).

Publicado en NEJM

Pendientes los resultados del EVEREST

AHA 2006

IMPROVE-CHF:

- Objetivo: evaluar la eficacia diagnóstica de NT proBNP en el manejo de la disnea aguda y sospecha de IC en urgencias
- 501 pacientes (254 manejo habitual y 247 guiado por NT proBNP al inicio y a las 72H) con edad media 72 años, 52% hombres y disfunción sistólica en un 32%

Efficacy data from the IMPROVE-CHF study

	Usual care	NT-proBNP strategy	<i>p</i>
Duration of emergency department visit (h)	6.3	5.6	0.038
Length of hospital stay (days)	7 (4–13)	6 (4–11)	ns
Mortality at 60 days	4.4%	5.6%	0.59
Re-hospitalisation within 60 days		23% relative reduction	0.03
Cost (Canadian \$) at 60 days	7405	6310	0.017

ns = not significant.

2006, el año de la disfunción diastólica, el año de la espera

- Pendiente de resultados del RED HF
- Pendientes de resultados del CORONA
- Pendientes de resultados del GISSI HF
- Pendientes los resultados del EVEREST