

A Coruña 2008

XXIX

Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna

XXV Reunión de la Sociedad Gallega
de Medicina Interna



Hospital Comarcal
Móra d'Ebre



UDETMA

UNIDAD DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES ATEROTROMBÓTICAS

EL PROBLEMA DE LA IC CARDIACA DIASTÓLICA: ¿HAY NOVEDADES RELEVANTES?

Dr. Miguel Camafort Babkowski

Servicio de Medicina Interna
Hospital Mora de Ebro. Tarragona

Unidad de Diagnostico y Tratamiento de
Enfermedades Aterotromboticas
Instituto de Investigación Biomédica.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
Lleida
www.udetma.com

EL PROBLEMA DE LA IC CARDIACA DIASTÓLICA: ¿HAY NOVEDADES RELEVANTES?

¿como la llamamos ?

IC con Fracción de eyección normal.....?

IC con Fracción de eyección preservada...?

IC con Disfunción diastólica?

¿Con que criterios la definimos?

FEVI >50%.....?

FEVI >40%.....?



EL PROBLEMA DE LA IC CARDIACA DIASTÓLICA: ¿HAY NOVEDADES RELEVANTES?

IC Sistólica vs Diastólica

- Esta distinción es arbitraria
- No hay consenso sobre el punto de corte para considerar la FEVI preservada (40%-50%)
- La IC sistólica y la diastólica no deben ser consideradas como 2 entidades separadas, ambas pueden coexistir.
- En este documento se prefiere hablar de IC con FEP.

EL PROBLEMA DE LA IC CARDIACA DIASTÓLICA: ¿HAY NOVEDADES RELEVANTES?

Diagnóstico de la ICFEP

- Se necesita Ecocardiograma para su confirmación.
- Se requieren tres condiciones
 - Presencia de signos y/o síntomas de IC crónica
 - Presencia de FEVI normal o moderadamente alterada 45–50%.
 - Evidencia de disfunción diastólica (relajación anormal de VI o rigidez diastólica).

EL PROBLEMA DE LA IC CARDIACA DIASTÓLICA: ¿HAY NOVEDADES RELEVANTES?

Y.....¿el tratamiento?

Management of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction (HFPEF)

- No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity and mortality in patients with HFPEF. Diuretics are used to control sodium and water retention and relieve breathlessness and oedema. Adequate treatment of hypertension and myocardial ischaemia is also considered to be important, as is control of the ventricular rate in patients with AF. Two very small studies (<30 patients each) have shown that the heart rate-limiting calcium channel blocker verapamil may improve exercise capacity and symptoms in these patients.^{128,129}
- The 3023 patient Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved trial did not show a significant reduction in the risk of the primary composite end-point (adjudicated death from cardiovascular causes or admission with HF) but did show a significant reduction in the risk of investigator-reported admissions for HF.¹³⁰ The 850 patient Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure (PEP-CHF) study failed to show a reduction in this composite primary end-point over the total duration of the trial, but showed a significant reduction in cardiovascular death and HF hospitalization at 1 year.¹³¹

El estudio I-Preserve

ORIGINAL ARTICLE

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction

Barry M. Massie, M.D., Peter E. Carson, M.D., John J. McMurray, M.D.,
Michel Komajda, M.D., Robert McKelvie, M.D., Michael R. Zile, M.D.,
Susan Anderson, M.S., Mark Donovan, Ph.D., Erik Iverson, M.S.,
Christoph Staiger, M.D., and Agata Ptaszynska, M.D.,
for the I-PRESERVE Investigators*



This article (10.1056/NEJMoa0805450) was published at www.nejm.org on November 11, 2008.

N Engl J Med 2008;359.

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

Estudio i-PRESERVE

Hipótesis, y diseño

- **Hipótesis:**
Efecto de Irbesartán sobre la mortalidad y morbilidad vascular por IC en pacientes con IC-FEP ya tratados.
- **Diseño:**
Ensayo clínico multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos.
Población: n = 4.100 pacientes (360 centros en 29 países).
- **Criterios de inclusión:**
Edad ≥ 60 años. IC sintomática con FE $\geq 45\%$, con hospitalización reciente por IC u otros hallazgos consistentes con disfunción diastólica con o sin tratamiento previo con IECA (limitado a un tercio de la muestra).

I-PRESERVE Comités

CO-PRINCIPAL INVESTIGATORS

P Carson & B Massie

EXECUTIVE COMMITTEE

J McMurray, M Zile, M Komajda,
A Ptaszynska, R McKelvie, C Staiger

INTERNATIONAL STEERING COMMITTEE

R Diaz, H Krum, D Kitzman, C O'Connor, J Vanhaecke,
E Tinoco Mesquita, J Hradec, L Køber, Y Juilliere, R Dietz,
D Cokkinos, I Édes, K McDonald, L Tavazzi, C Sanchez Diaz,
J Otterstad, P Ponikowski, R Seabra Gomes, V Mareev, A Dalby,
J González-Juanatey, U Dahlström, F Follath

ADJUDICATION COMMITTEE

Michael Zile, William Gaasch, William Little,
Inder Anand, John Teerlink, Michael White,
Markus Haass, Jose Lopez-Sendon,
Alan Miller

DATA SAFETY MONITORING BOARD

Sidney Goldstein, Jay Cohn,
Desmond Julian, Alain Leizorovicz,
James Neaton

Reclutamiento por región

Total (N=4128)

N. AMERICA 9%

Canada (3%)

U.S.A (6%)

LATINO AMERICA 17%

Argentina (9%)

Brasil (4%)

Mexico (4%)

EUROPA Occ 35%

Belgica (4%)

Dinamarca (<1%)

Francia (6%)

Germany (6%)

Grecia (<1%)

Italy (<1%)

Holanda (5%)

Noruega (<1%)

Portugal (<1%)

España(9%)

Suecia (1%)

Suiza (<1%)

RU e Irlanda (2%)

EUROPE OR 36%

Republica Checa (2%)

Hungria (2%)

Polonia (7%)

Rusia (25%)

AFRICA 1%

Sudafrica

AUSTRALIA 1%

293 centros en 25 paises

Criterios de inclusión

Edad ≥ 60 años
Sintomas de IC
FEVI ≥ 0.45

NYHA clase II - IV

• Hospitalización por IC ≤ 6 m

NYHA Clase III/IV

• Congestión RX

• ECG (HVI, BRIHH)

• Ecocordio (HVI, dilatación Au Izda)

Criterios de Exclusión: PAS > 160 mm Hg; FEVI previa $< 40\%$; SCA o ictus ≤ 3 m; Miocardiopatía hipertrofica o restrictiva, enfermedad pericardica o valvular; Comorbilidades significativas, Enfermedad pulmonar, disease, Creatinina > 2.5 mg/dl, Hb < 11 , que pudieran explicar la disnea

Solo 1/3 podían estar en tratamiento con IECAs

Estudio i-PRESERVE

Objetivo primario

- Mortalidad por cualquier causa
- Morbilidad cardiovascular:
 - **Hospitalizaciones especificadas, por protocolo, por causa cardiovascular:**
 - IC
 - Angina inestable
 - Arritmia ventricular
 - Arritmia auricular
 - **IAM no fatal, ictus no fatal, en cualquier momento**

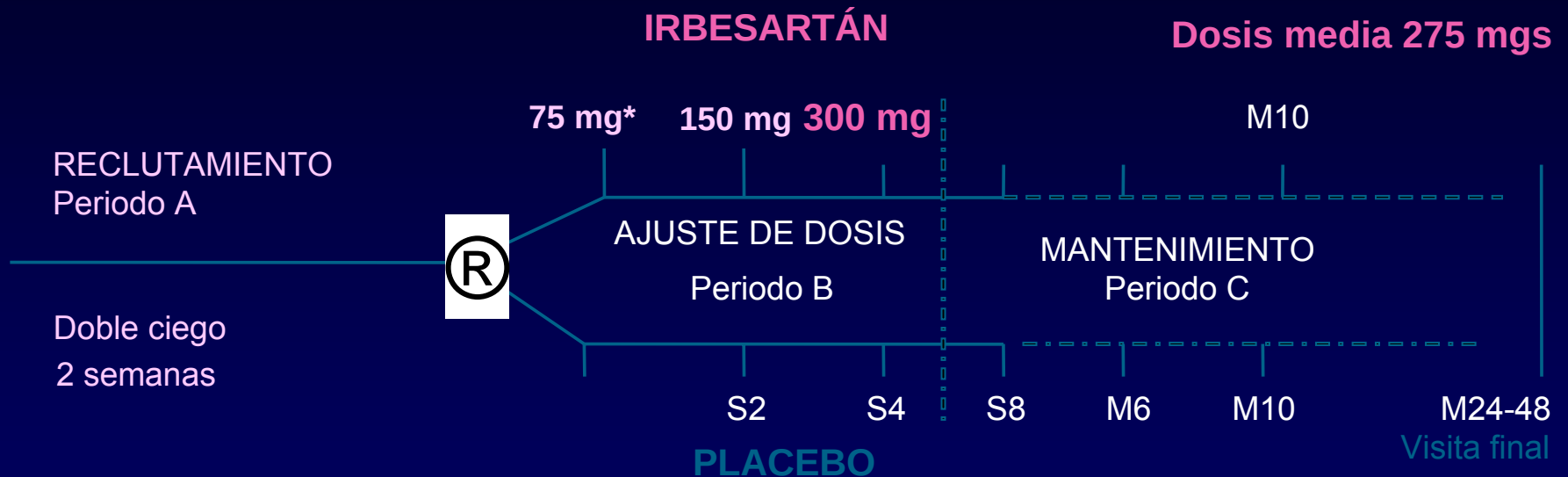
Estudio i-PRESERVE

Objetivos secundarios

- Muerte CV
- Mortalidad por cualquier causa
- Objetivo CV combinado: muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal
- Objetivo combinado de IC: mortalidad por IC u hospitalizaciones por IC
- Cambios en calidad de vida (cuestionario Minnesota Living With Heart Failure)
- Cambio en clase NYHA
- Cambio en valoración global
- Cambio en los niveles de BNP a los 6 meses

Estudio i-PRESERVE

Diseño



***Ajuste forzado de dosis**

S = semana / M = mes

Se realizó seguimiento hasta alcanzar 1440 eventos

Estudio i-PRESERVE

Características de los estudios en ICFEP

I Preserve	DIG PEF	Charm Preservado	PEP CHF
>60 años	> 21 años	>18 años	>70 años
NYHA II-IV y hospitalización por IC < 6 meses o NYHA II-IV con RX ECG o ecocardio anomalo	Sintomas o signos de IC o congestion pulmonar RX actuales o previos	NYHA II-IV > 4 semanas (>6 meses si tomaba IECA)	Diureticos mas de 1semana, Criterios clinicos 3 de 9 y criterios ecocardiograficos 2 de 4
FEVI >45%	FEVI >45%	FEVI >40 %	No disfunción sistólica
	Ritmo sinusal	Hospitalización cardiaca previa	Hospitalización cardiaca previa en < 3 m

Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial J.J.V. McMurray et al. / European Journal of Heart Failure 10 (2008) 149–156

I-PRESERVE:

Características del Paciente

	Estudios de Cohortes y Epidemiologicos	I-PRESERVE (n=4,128)
Edad	75	72
Mujeres	65-70%	60%
FEVI	60%	59%
Hipertension	80-90%	88%
IAM Previo	<20%	23%
FA	20-30%	29%
Diabetes	20-30%	27%

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE:

Características basales

	Irbesartan (N = 2061)	Placebo (N = 2067)
Edad (Media – años)	72 ± 7	72 ± 7
≥75 años (%)	34	35
Mujeres (%)	59	61
Raza - Blanca (%)	93	94
Clase NYHA (%) II/III/IV	22/76/3	21/77/3
Etiologia isquemica (%)	24	26
Etiologia HTA (%)	63	64
H^a HTA (%)	88	89
H^a Cx Isq (%)	23	24
H^a DM (%)	27	28
H^a FA (%)	29	29

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE:

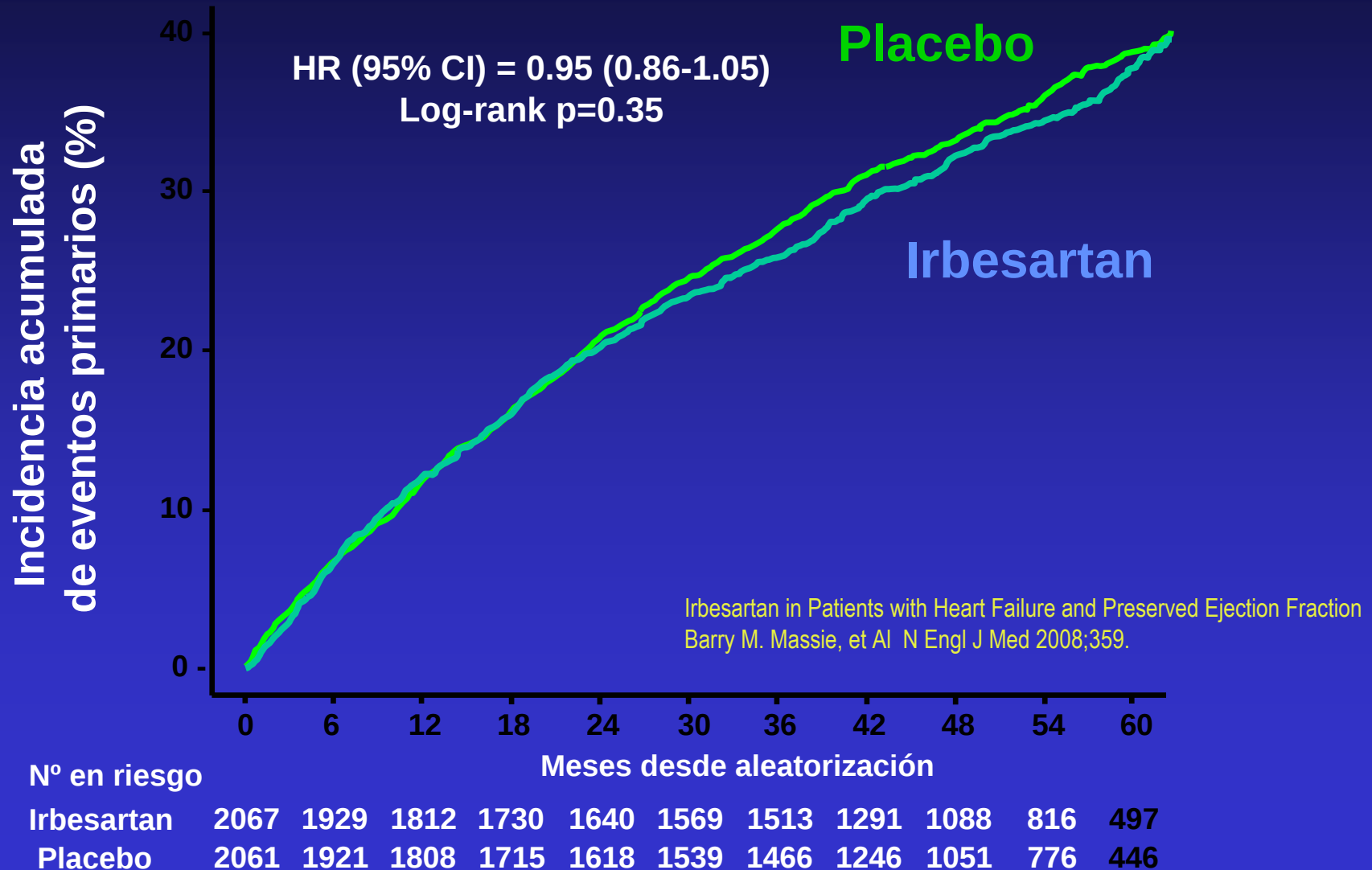
Características basales

	Irbesartan	Placebo
<u>Características clínicas</u>	(N = 2061)	(N = 2067)
PAS mmHg	136+/-15	137+/-15
PAD mmHg	79+/-9	79+/-15
IMC (kg/m2)	29,6+/-5.3	29,7+/-5.3
Calidad Vida	42 (28-58)	42 (27-58)
<u>Exploraciones complementarias:</u>		
FEVI	0,69+/-0.09	0,59+/-0.09
HVI (ECG)	30%	31%
Hb g/dl	14+/-2	14+/-2
Creatinina mg/dl	1+/-0,34	1+/-0,32
FGR (MDRD)	72+/-22	73+/-23
NT proBNP	320	360
	(131-946)	(132-987)

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE:

Objetivo primario (Muerte u Hospit.CV)



I-PRESERVE:

Objetivo Primario con sus componentes

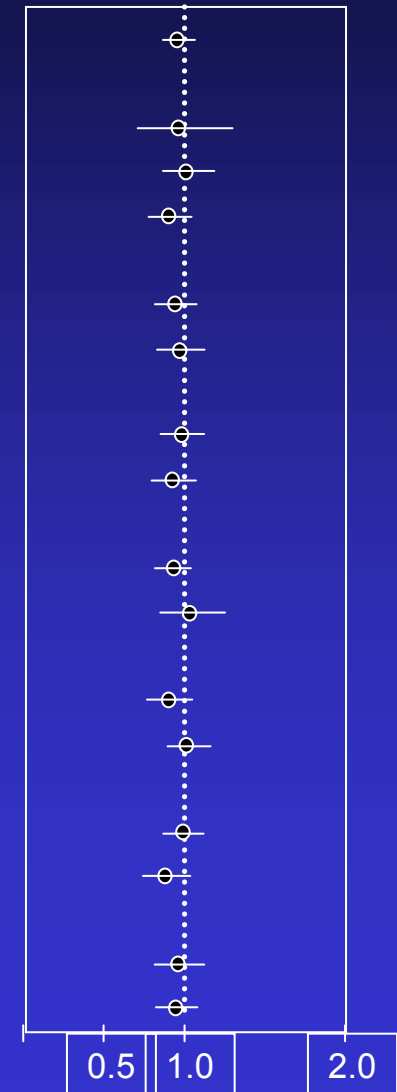
	Irbesartan (N = 2061)	Placebo (N = 2067)
Objetivo Primario	763	742
Muerte	226	221
Hospitalización CV*	537	521
emperoamiento IC	314	291
IAM	54	60
Angina Inestable	19	20
Ictus	79	68
Arritmia auricular	68	77
Arritmia ventricular	3	5

*Especificado por Protocolo

I-PRESERVE:

Objetivo Primario analisis por subgrupos

Baseline Subgroup	<u>Irbesartan</u>	<u>Placebo</u>
TOTAL	742/2067 (36%)	763/2061 (37%)
Edad		
< 65	86/376 (23%)	86/364 (24%)
65-75	331/994 (33%)	322/981 (33%)
>= 75	325/697 (47%)	355/716 (50%)
Genero		
Mujer	392/1228 (32%)	420/1263 (33%)
Hombre	350/839 (42%)	343/798 (43%)
FEVI		
<= 59	433/1054 (41%)	423/1027 (41%)
> 59	309/1011 (31%)	339/1033 (33%)
IECA		
No	529/1529 (35%)	566/1551 (36%)
Si	213/538 (40%)	197/510 (39%)
Betabloqueante		
No	299/842 (36%)	336/859 (39%)
Si	443/1125 (36%)	427/1202 (36%)
Diabetes		
No	491/1495 (33%)	494/1496 (33%)
Si	25/570 (44%)	269/564 (48%)
Hosp. por IC en 6 Months		
No	323/1157 (28%)	334/1155 (29%)
Si	419/910 (46%)	429/906 (47%)



I-PRESERVE:

Objetivos Secundarios

Pacientes con eventos

Pronostico	Irbesartan (n=2061)	Placebo (n=2067)	HR (95% CI)
Muerte	436	445	1.00 (0.88-1.14)
Muerte Cardiovasc	302	311	1.01 (0.86-1.18)
Muerte por IC u hospitalización por IC	438	428	0.96 (0.84-1.09)
Muerte Cardiovasc, IAM o Ictus	400	402	0.99 (0.86-1.13)

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE: Objetivos Secundarios

Objetivos Secundarios	Placebo (n=2061)	Irbesartan (n=2067)
Cambios MLwHF a 6 m*	-7.0 (-19.0, 0.0)	-8.0 (-19.0, 1.0)
Cambios en NT pro-BNP (pg/mL) a 6 ms*	-2 (-125, 119)	-13 (-149, 100)

Otros objetivos

Pacientes con Eventos	Placebo (n=2061)	Irbesartan (n=2067)	HR (95% CI)
Hospitalización por IC	336	325	0.95 (0.81-1.10)
Hospitalización cualquier causa	1126	1152	

* median, IQ range; P=NS

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE:

Efectos Adversos e Interrupciones del ttº

	Placebo (N = 2061)	Irbesartan (N = 2067)
Pacientes que interrumpieron Tto estudiado - no. (%)		
Cualquier motivo	684 (33.2)	702 (34.0)
Evento Adverso	288 (14.0)	331 (16.1)
Motu proprio	223 (10.8)	208 (10.1)
Eventos adversos graves especificos - n(%)		
Hipotension	62 (3.0)	60 (2.9)
Fallo Renal	57 (2.8)	69 (3.3)
Hiperkalemia	9 (0.4)	12 (0.4)

Estudio i-PRESERVE

Conclusiones de los autores

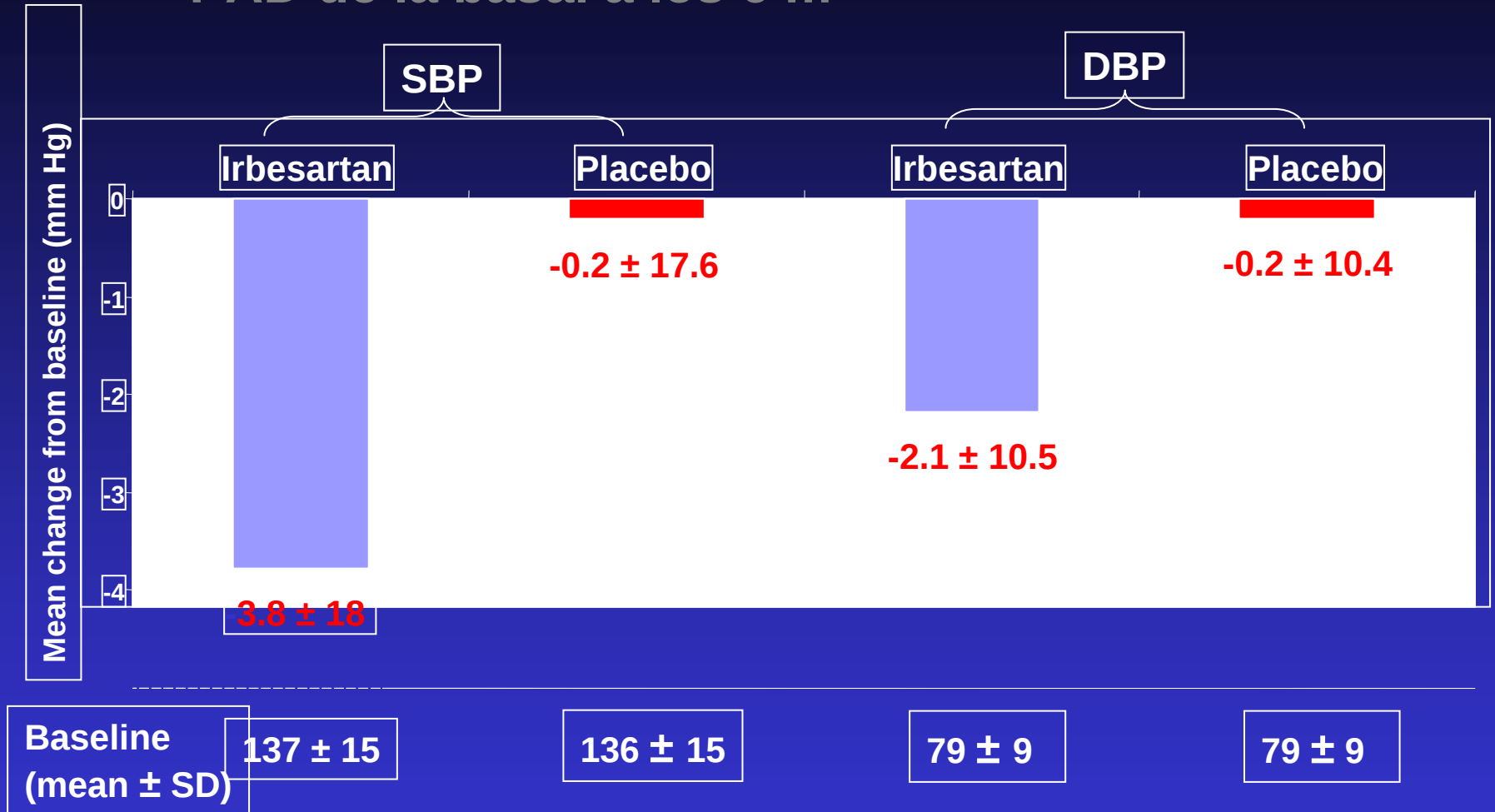
- El estudio I-PRESERVE incluyó una población de pacientes ancianos con predominio de mujeres, similar a los incluidos en los registros epidemiológicos de IC-FEP.
- Aunque se trataba de una población bien tratada presentó una morbimortalidad significativa
- Irbesartan no reduce el objetivo primario de muerte y hospitalización cardiovascular especificada en el protocolo, y tampoco ninguno de los objetivos secundarios prespecificados.
- La medicación fue bien tolerada.

Estudio i-PRESERVE

Conclusiones de los autores

- Los resultados coinciden con los otros 2 estudios con realizados con bloqueo del SRA en IC-FEP, que no han demostrado un efecto global positivo.
- Para este grupo de pacientes que constituyen hasta un 50% de la IC, sigue sin haber tratamiento basado en la evidencia.
- En el futuro debemos esforzarnos en conocer mejor los mecanismos etiopatogenicos para encontrar dianas terapeuticas.

I-PRESERVE: Cambios en la PAS y PAD de la basal a los 6 m



Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

I-PRESERVE:

Tratamientos

<u>Grupo Terapéutico %</u>	Irbesartan (N = 2061)	Placebo (N = 2067)
Diuretico	84	82
Espironolactona	15 27	15 28
IECA	25 39	26 38
Digoxina	13	14
Betabloqueantes	58 72	59 72
BCC	39	40
Antiagregantes	58	59
Estatinas	30	32

Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
Barry M. Massie, et Al N Engl J Med 2008;359.

¿Y ahora hacia donde vamos?

Perspectivas de futuro en ICFEP

¿Y ahora hacia donde vamos?

Perspectivas de futuro en ICFEP

“En este campo para avanzar es necesario un mejor entendimiento de la heterogeneidad clínica y de los mecanismos subyacentes de este síndrome , y por lo tanto de las posibles dianas terapéuticas”

Disfunción diastólica de VI

HVI, Colageno, AGE, Titin, Ca⁺⁺

Aumento rigidez arterial sistémica

Disfunción endotelial perif., ECA 2

Disfunción sistólica VI

Incompetencia cronotrópica

Menor reserva sistólica

Hipertensión Venosa Pulmonar

Hipertensión arterial Pulmonar reactiva

Disfunción endotelial pulmonar

Disfunción sistólica y diastólica de VD

Disfunción auricular

Constricción pericardica

Intolerancia al ejercicio

Síntomas en Reposo

¿Y el futuro?



Reclutamiento finalizado en 2010

Resultados en 2012?

¡Muchas Gracias!