

Programa de Formación Continua en Cardiología
 Modulo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

Nuevas opciones terapéuticas en IC

Dr Eduardo R Perna
 Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios
 Consultorio de Insuficiencia Cardíaca
 Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes.
 Comité de Insuficiencia Cardíaca – FAC
 Consejo de Insuficiencia Cardíaca – SAC

erp11

Temario

1. Resumen de las guías
2. Drogas habituales
 - 2.1. Con escasa evidencia, pero...
 - 2.2. Drogas clásicas, nuevas opciones
3. Tratamientos "Nuevos"
 - 3.1. Nuevas drogas, nueva evidencia
 - 3.2. Nuevas drogas, sin evidencias
 - 3.3. Nuevas drogas, evidencia sugente
 - 3.4. Nuevas drogas, en busca de evidencia
4. Avances y retrocesos
5. Otras opciones
6. Conclusiones

erp11

Resumen de la guías

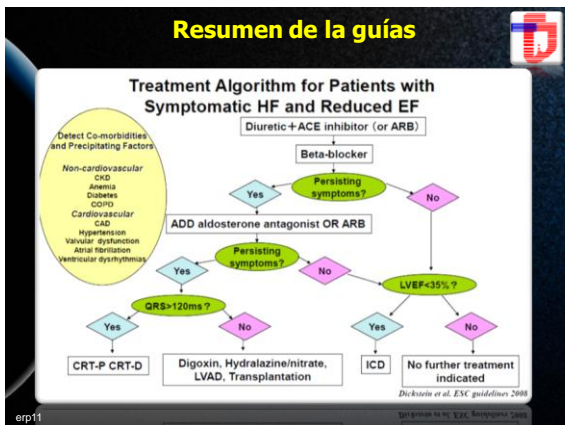
Droga	Etapa A	Etapa B	Etapa C	Etapa D
IECA	I IIa IIb III A	I IIa IIb III A	I IIa IIb III A	I IIa IIb III A
ARA	I IIa IIb III C	I IIa IIb III B	I IIa IIb III A B	I IIa IIb III A B
BB		I IIa IIb III A	I IIa IIb III A	I IIa IIb III A
Espiro			I IIa IIb III B	I IIa IIb III B

Hunt SA et al. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
erp11

Resumen de la guías

Aparato	Etapa A	Etapa B	Etapa C	Etapa D
CDI		I IIa IIb III B	I IIa IIb III A	I IIa IIb III A
TRC			I IIa IIb III A	I IIa IIb III A

Hunt SA et al. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
erp11

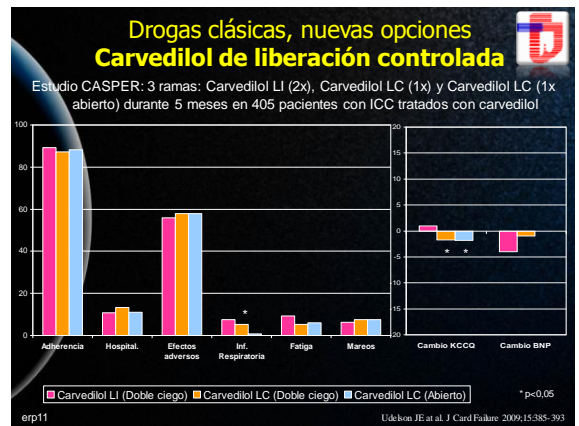
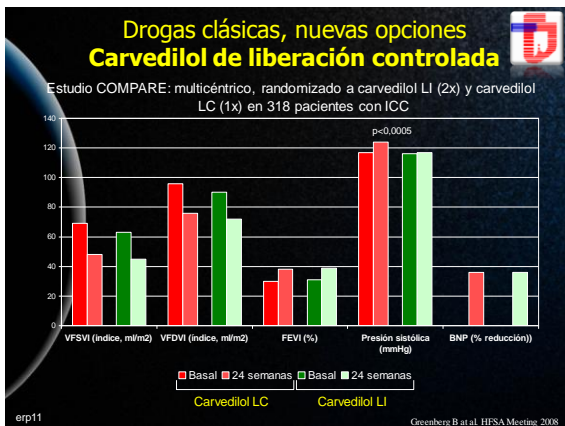
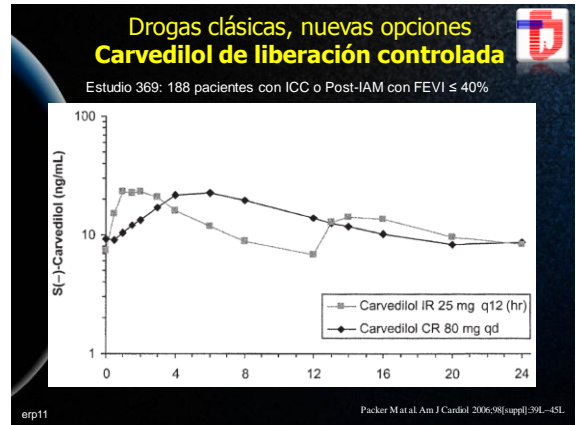
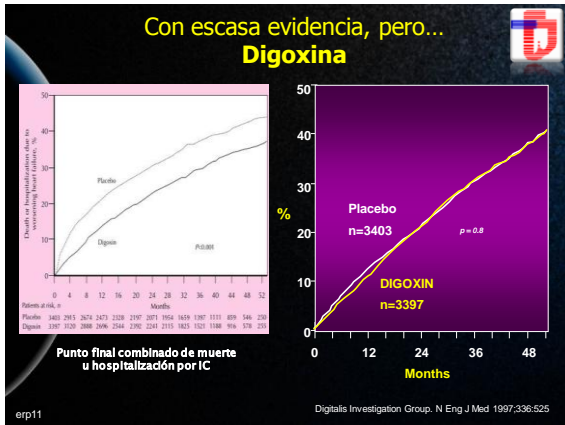
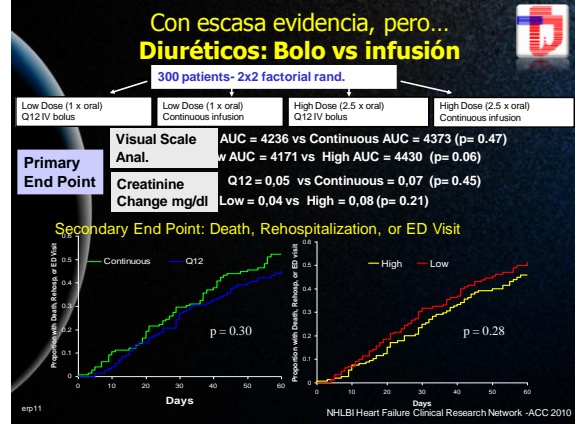
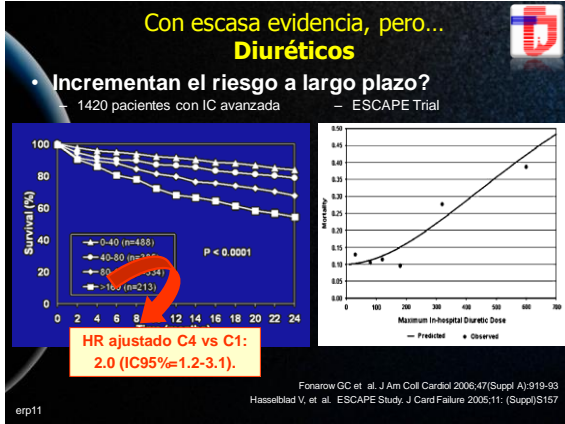


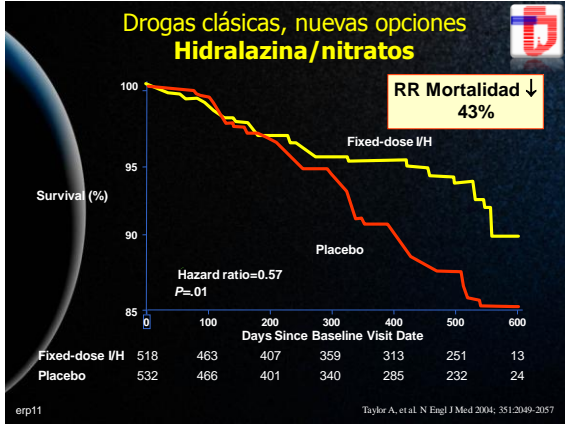
Con escasa evidencia, pero...

Diuréticos

Diuréticos (I, B)	
Congestión moderada	Furo (20-40 mg), Tora (10-20 mg), Bume (0.5-1.0 mg) - Oral o EV
Congestión severa	Furo EV (40-100 mg), infusión (5-40 mg/H) Tora (20-100 mg), Bume (1-4 mg)
Refractariedad diurético asa	+ HCT (20-50 mg x 2), o + Meto (2.-10 mg x 1) o Espiro (25-50 mg x 1)
Alcalosis	Acetazolamida 0.5 mg
Refractariedad diurético asa y tiazidas	+ Dopa, + DBT, + ultrafiltración o hemodíalisis
Antagonistas de aldosterona	
+ IECA, BB y diuréticos en IC avanzada con disfunción sistólica (I, B) + IECA y BB en IC post-IAM con DVSA e IC o DBT (I, B)	

ESC Guidelines of AHF, Eur Heart J 2005;26:384-416
 Swedberg K, European Heart Journal (2005) 26, 1115-1140
 erp11

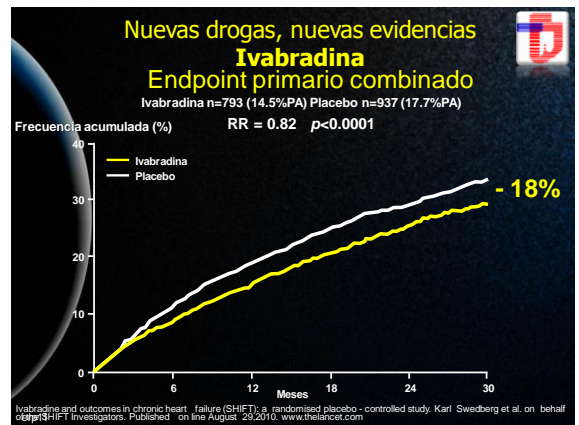
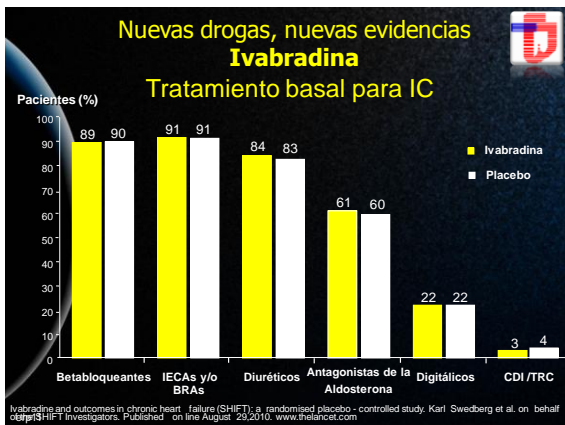
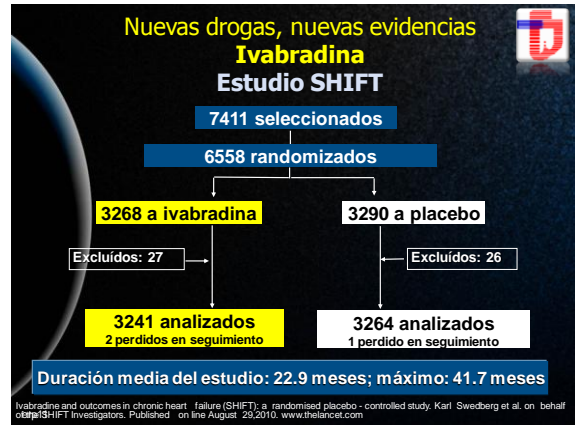
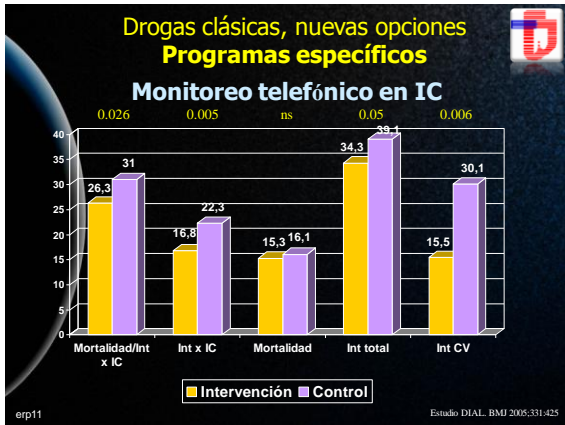


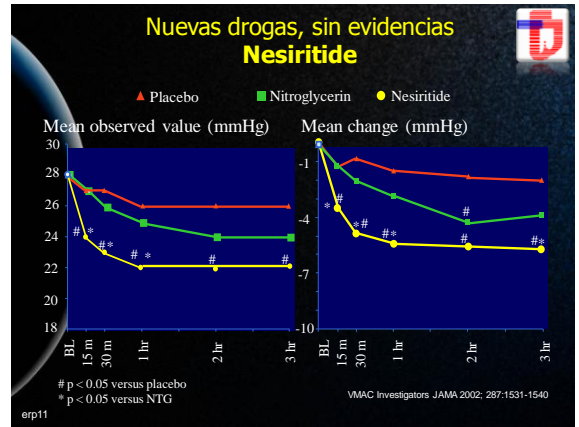
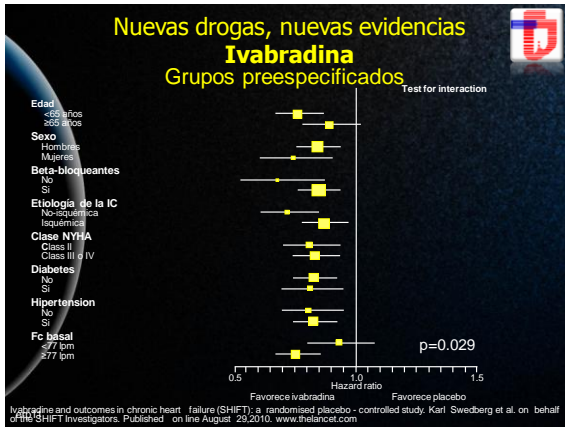
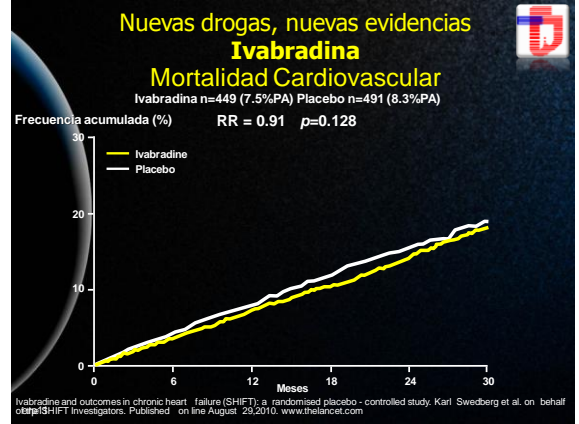
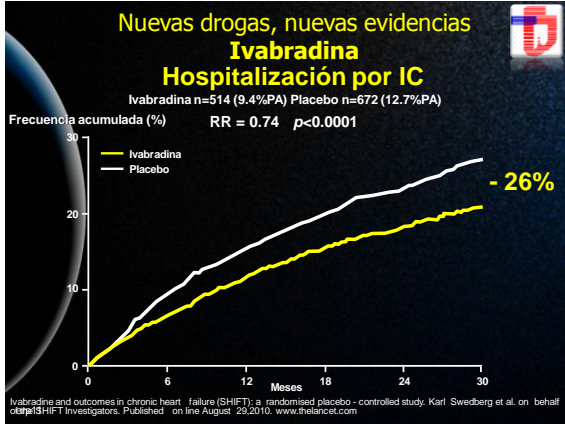


Resumen de la guías

Droga	Etapa A	Etapa B	Etapa C	Etapa D
Hidralazina/ DNI			I IIa IIb III B	I IIa IIb III B
Diuréticos			I IIa IIb III C	I IIa IIb III C
Digoxina		I IIa IIb III C	I IIa IIb III B	I IIa IIb III B
Bloqueantes cálcicos		I IIa IIb III C	I IIa IIb III C	I IIa IIb III C

erp11 Hunt SA et al. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.



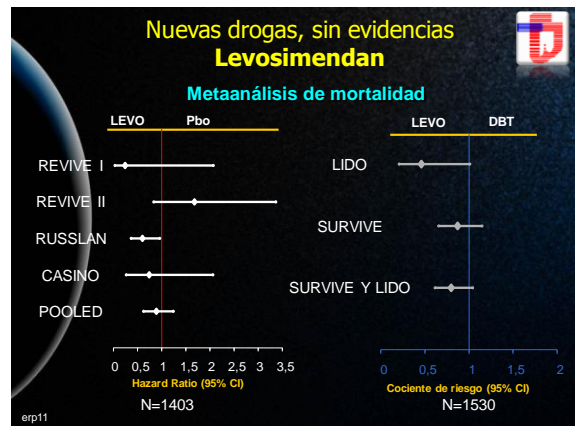


Nuevas drogas, sin evidencias Nesiritide ASCEND-HF

Primary results and renal-function safety end point in ASCEND-HF, IV nesiritide in ADHF

End points	Placebo (%), n=3511	Nesiritide (%), n=3496	p
30-d death/HF hospitalization*	10.1	9.4	0.31
*30-d death	4.0	3.6	
*30-d HF rehospitalization	6.1	6.0	
Dyspnea at 6 h*	42.1	44.5	0.030
*Moderately better	28.7	29.5	
*Markedly better	13.4	15.0	
Dyspnea at 24 h*	66.1	68.2	0.007
*Moderately better	38.6	37.8	
*Markedly better	27.5	30.4	
>25% decrease eGFR	29.5	31.4	0.11

Hernandez AF, et al. AHA 2010 Scientific Sessions; November 14, 2010, Chicago, IL.



Nuevas drogas, sin evidencia Antagonistas de adenosina

- Están dirigidos al receptor A1 de los 4 subtipos (A1, A2a, A2b, y A3) que median los efectos de la adenosina en el riñón.
- Los receptores A1 inducen:
 - Vasoconstricción arteriolar aferente
 - Vasodilatación post-glomerular
 - Media el feedback tubuloglomerular: mecanismo de la mácula densa por el cual el incremento de la liberación de sodio al túbulo proximal deriva en reducción del filtrado

KW-3903 Rolofylline (PROTECT Study)
 BG-9928 (TRIDENT Study)

erp11 deGoma EM et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:2397-409

Nuevas drogas, sin evidencia Antagonistas de adenosina

Estudio PROTECT

Punto final: Muerte, rehospitalización cardiovascular o renal a 60 días

Hazard Ratio (95% CI) = 0.98 (0.83, 1.17)
P-value = 0.861

Death: Placebo 9.5% vs rolofylline 8.9%
Re-hospitalization: Placebo 25.6% vs rolofylline 25.7%

Study Day	7	14	30	55	65
No. of patients at risk					
Placebo (N=677)	657	633	566	489	74
Rolofylline (N=1356)	1322	1263	1134	1001	158

erp11 Metra et al. PROTECT Study, ESC 2009

Nuevas drogas, sin evidencia Antagonistas de vasopresina

- TOLVAPTAN
- CONIVAPTAN
- LIXIVAPTAN (BALANCE Study)

Vasopressin antagonists

erp11 deGoma EM et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:2397-409

Nuevas drogas, sin evidencia Antagonistas de vasopresina

Log-Rank Test: P = .75
Peto-Peto-Wilcoxon Test: P = .68
Stratified Peto-Peto-Wilcoxon Test: P = .68

Log-Rank Test: P = .42
Peto-Peto-Wilcoxon Test: P = .55
Stratified Peto-Peto-Wilcoxon Test: P = .56

erp11 Konstam M et al. JAMA. 2007;297:1319-1331.

Nuevas drogas, evidencia sugerente Urodilatin (Ularitide)

- Isoforma de ANP sintetizado en el riñón, producido por células del túbulo distal, secretado a la luz tubular, ligándose al receptor para promover la excreción de sodio
- SIRIUS I y II
- URGENT (Fase III)

De Luca et al. Eur J of Heart Fail 2008;10:201-213

Nuevas drogas, en busca de evidencia Activadores de miosina cardíaca

- Incrementan la actividad de la ATPasa de miosina cardíaca para aumentar la contractilidad.
- CK-0689705, CK-1122534, CK-1213296, and CK-1827452.
- No influenciado por betabloqueantes

erp11 deGoma EM et al. J Am Coll Cardiol 2006;48:2397-409

Nuevas drogas, en busca de evidencia Istaroxime

- Inhibidor de la ATPasa Na/K que aumenta la contractilidad miocárdica por estimular la entrada de calcio a través del intercambiador Na/Ca del sarcolema.
- Menor potencial arritmogénico
- Con propiedades lusitrópicas
- HORIZON-HF (fase II) Dosis escaladas redujeron la precarga ventricular izquierda, y la más alta redujo también la presión de la aurícula derecha y aumentó el gasto cardíaco.

erp11 Gheorghiade M, et al. J Am Coll Cardiol. 2008;51:2276-85.

Nuevas drogas, en busca de evidencia Moduladores metabólicos

- Los ácidos grasos libres son el sustrato preferido del músculo cardíaco para producir energía. Sin embargo en condiciones anaeróbicas pueden reducir la contractilidad
- Relaxina:
 - Hormona de reproducción humana relacionada a insulina que estimula la generación de óxido nítrico y AMP cíclico (vasodilatación, secreción de ANP, regulación del balance hídrico, etc)
 - RELAX-AHF.
- Perhexiline:
 - Inhibidor de la carnitina palmitoyl transferasa, crítica en la captación de ácidos grasos libres por el miocardio, desviando hacia el uso de carbohidratos.
- Trimetazidina, ranolazina, y etomoxir, no estudiados en IC

erp11 De Luca et al. Eur J of Heart Fail 2008;10:201-213

Nuevas drogas, en busca de evidencia Omega 3

GISSI-HF: n-3 PUFA Study

(p = 0.12) (p = 0.013)

Results

- No difference between the two arms for primary endpoint (death), but significant difference noted on multivariate analysis (HR 0.91, 95.5% CI 0.83-1.0; p = 0.041)
- No difference in the incidence of first admission for heart failure, but fewer admissions for arrhythmia related issues (p = 0.013)

Conclusions

- No significant difference in mortality in the n-3 PUFA arm compared with placebo in patients with symptomatic heart failure, on optimal treatment
- However, multivariate analysis showed n-3 PUFA was associated with small reduction in mortality (absolute RR 1.8%) compared with placebo
- Exact mechanism is unclear, although reduction in readmission for arrhythmias was noted

erp11 GISSI-HF Investigators. Lancet 2008;Aug 31 [Epub]

Nuevas drogas, en busca de evidencia Rosuvastatina

GISSI-HF: Rosuvastatin Study

(p = 0.94) (p = 0.90)

Results

- All-cause mortality: 29% with rosuvastatin vs. 28% with placebo (p = 0.94)
- Death or hospital admission for cardiovascular reasons: 57% vs. 56% (p = 0.90), respectively
- Sudden cardiac death: 9.6% vs. 8.6% (p = 0.26), respectively

Conclusions

- Rosuvastatin 10 mg daily is not beneficial at reducing cardiac outcomes among patients with chronic symptomatic HF
- This study should not temper enthusiasm for statins in indicated situations like ACS

erp11 GISSI-HF Investigators. Lancet 2008;Aug 31 [Epub]

Nuevas drogas, en busca de evidencia Inhibidor del Receptor de Angiotensina Neprilysin

Metabolism of ANP and other peptide hormones by NEP

La principal vía de degradación de péptidos natriuréticos es la endopeptidasa neutral (NEP)

Inhibidores NEP pierden su potencia por aumento de Angiotensina II

Inhibidor del receptor neprilysin: inhibición NEP y del SRAA

LCZ696 efectivo en HTA, está siendo evaluado en IC con FE reducida (PARADIGM) y normal

erp11

Avances y retrocesos

Avances

- **Medidas generales**
- **Manejo de la anemia**
- **Drogas contraindicadas**
- **Anticoagulación, antiagregación**
- **Ejercicio**
 - HF-ACTION: Efecto neutro, mejor estado de salud
- **Tratamiento de la miocarditis**
 - BICC; Beta interferon; TIMIC; AZA + Prednisona
- **Terapia genética**
 - Proteína ligada al calcio (S100A1); ATP 2ª del retículo sarcoplásmico cardíaco

Retrocesos

Inhibidores de la endopeptidasa

- Estudio IMPRESS
- Estudio OVERTURE
- Estudio OCTAVE

Antagonistas endotelinas

- Bosentán
- Tezosentán
- Enrasentán
- Darusentán

Etanercept

- RECOVER
- RENAISSANCE
- RENEWAL

Inhibidores de citocinas

- Infliximab
- Pentoxifilina

erp11 Wilson Tang WH, Francis GS. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2344-51
Wilson Tang WH, Francis GS. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 688-696
Tamargo J, Lopez Sendón J. Rev Esp Cardiol 2004;57(5):447-64

Ultrafiltración

Estudio UNLOAD: 200 pacientes con ICD fueron randomizados a ultrafiltración periférica o terapia standard con diuréticos



Puntos finales	Ultrafiltración	Diuresis	p
48 horas			
Pérdida de Peso, kg (PF primario)	5.0, n=83	3.1, n=84	0.001
Pérdida neta de líquido (l)	4.6	3.3	0.001
K<3.5 mEq/L (%)	1	12	0.018
Necesidad de drogas vasoactivas (%)	3	13	0.015
90 días			
Rehospitalización (%)	18	32	0.022
Días de Rehospitalización	1.4	3.8	0.022
Visitas a EME o consultorio (%)	21	44	0.009

Máquina: USD19,000,00

Filtros: USD900,00

erp11

Costanzo MR et al. J Am Coll Cardiol 2007;49:675-83

Terapia para la anemia

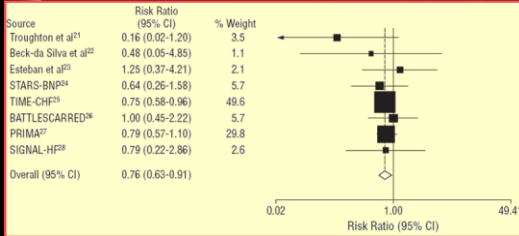


erp11

Kazory A, Ross EA. J Am Coll Cardiol 2009;53:639-47

El monitoreo de la ICC con PN reduce el riesgo

8 ECR, 1728 pacientes, 16 meses de duración (3-24)



< 75 años: mortalidad total en el grupo guiado por BNP (RR, 0.52; IC95%, 0.33-0.82; P=0.005); > 75 años: Sin beneficio (RR, 0.94; IC95%, 0.71-1.25; P=0.70). Hospitalización por todas las causas: RR, 0.82; 95%CI, 0.64-1.05; P=0.12; Supervivencia sin hospitalización: RR, 1.07; 95% CI, 0.85-1.34; P=0.58

erp11

Porapakham P et al. Arch Intern Med. 2010;170(6):507-514

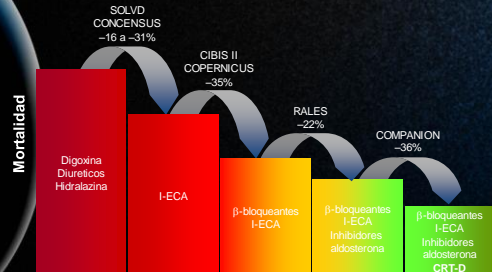
Tratamiento intervencionista en IC



erp11

Thompson KA et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 102

Conclusiones Impacto acumulativo del Tto



erp11