

INSUFICIENCIA CARDIACA

Nicolás Manito

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco
Hospital Universitario de Bellvitge



Barcelona



Gran Canaria , Maspalomas , SEC 2011

CARDIO  ACTUALIDAD 2011



Insuficiencia cardiaca

ÁREAS CLÍNICAS- CIENTÍFICAS RELEVANTES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA. OCTUBRE 2010 - OCTUBRE 2011

Ensayos Clínicos

- Eplerenona en CF II-NYHA: **EMPHASIS-HF trial**
- Subestudios Eco, calidad de vida, test ejercicio con Ivabradina: **SHIFT / CARVIVA trial**
- Asistencia ventricular mecánica IC avanzada: **HeartWare Vent. Assist Device (HVAD)**
- Cirugía Bypass AoCo vs tto médico en pacientes con FE reducida: **STICH trial**
- Cirugía de la insuficiencia mitral : **STICH trial**
- Clip Mitral como tratamiento de la IM: **EVEREST II trial**
- Telemedicina: **Tele-HF, TIM-HF y TEHAF**

Nuevas líneas de Tratamiento

- Regulación del calcio en el retículo sarcoplásmico: **SERCA2**
- Estimulación parasimpática en la IC: **CardioFit Multicenter Trial**
- Un nuevo inotrópico. Activador de la miosina cardíaca: **Omecamtiv Mecarbil**

Biomarcadores

- Uso del Nt-proBNP como guía del tratamiento intensivo de la IC.
- *Multimarker* o combinación de biomarcadores para evaluar el pronóstico en IC

Guías Clínicas

- Consensus document HFA and EACPR 2011: **Ejercicio físico e insuficiencia cardíaca.**

Artículo del año

- Genética en miocardiopatía dilatada

Apuntes breves de novedades en IC 2010-2011

ORIGINAL ARTICLE

Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms

Faiez Zannad, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Henry Krum, M.B., Ph.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Harry Shi, M.S., John Vincent, M.B., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Bertram Pitt, M.D., for the EMPHASIS-HF Study Group*

Eplerenona
25-50 mg/d
n = 1.550

n = 3.100
Nº de eventos primarios
813

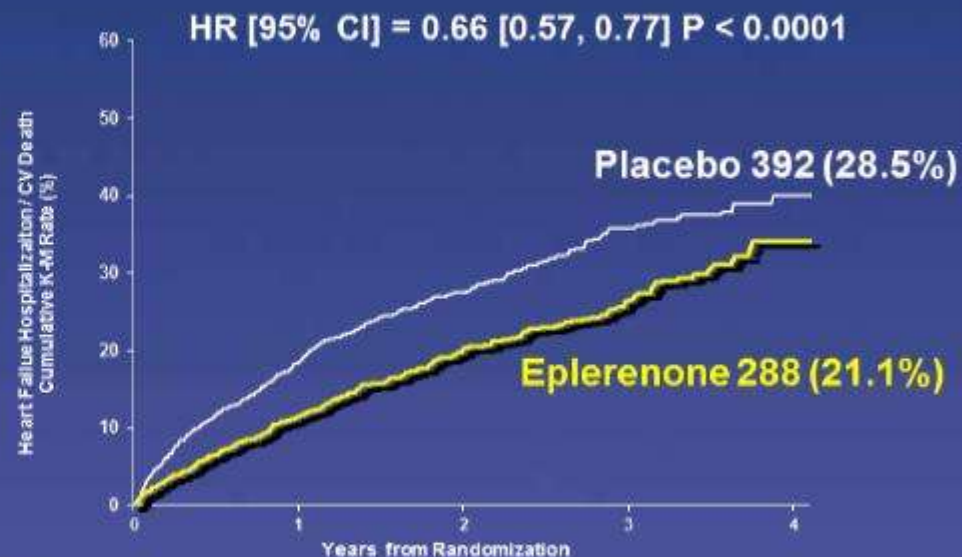
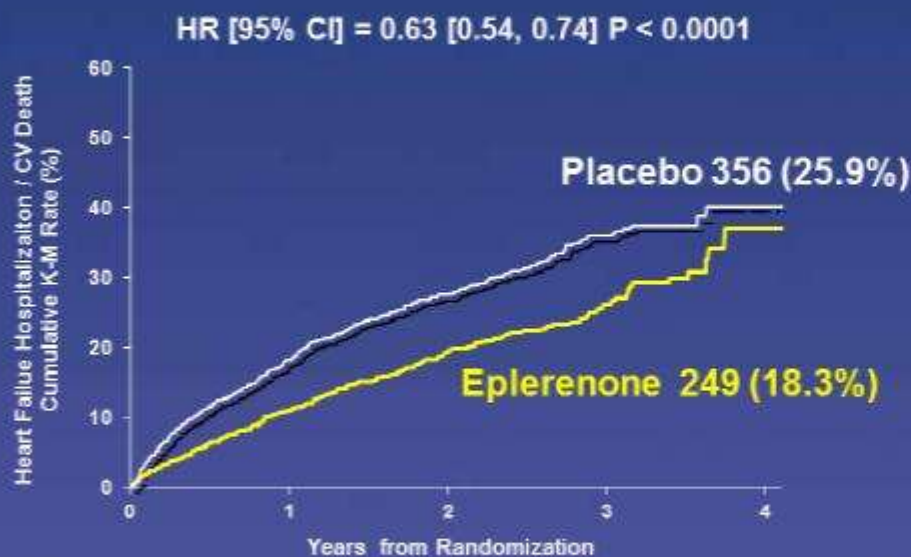
Placebo
n = 1.550

Objetivo primario: Mortalidad CV u hospitalización por IC
Objetivos secundarios: Mortalidad total u hospitalización por IC
Mortalidad total y CV
Hospitalización por cualquier causa y por IC

Mortalidad CV u hospitalización por IC

Primary endpoint until May 25th 2010

Primary endpoint until March 18th, 2011



No. at Risk

Placebo	1373	848	512	199	3
Eplerenone	1364	925	562	232	3

No. at Risk

Placebo	1376	928	589	307	40
Eplerenone	1367	990	645	338	41

Zannad F et al. N Engl J Med 2011;364:11-21

B. Pitt. ESC. Paris.2011

Objetivo primario, eventos compuestos y objetivos secundarios clave

EMPHASIS-HF

Objetivo	Eplerenona (n = 1.364)	Placebo (n = 1.373)	HR ajustado (IC 95%)	Valor p ajustado	HR no ajustado (IC 95%)	Valor p no ajustado
Objetivo primario: muerte por causa CV u hospitalización por IC	249 (18,3)	356 (25,9)	0,63 (0,54-0,74)	< 0,001	0,66 (0,56-0,78)	< 0,001
Objetivos secundarios preespecificados adjudicados						
Muerte por cualquier causa u hospitalización por IC	270 (19,8)	376 (27,4)	0,65 (0,55-0,76)	< 0,001	0,68 (0,58-0,79)	< 0,001
Muerte por cualquier causa	171 (12,5)	213 (15,5)	0,76 (0,62-0,93)	0,008	0,78 (0,64-0,95)	0,01
Muerte por causa CV	147 (10,8)	185 (13,5)	0,76 (0,61-0,94)	0,01	0,77 (0,62-0,96)	0,02
Hospitalización por cualquier causa	408 (29,9)	491 (35,8)	0,77 (0,67-0,88)	< 0,001	0,78 (0,69-0,89)	< 0,001
Hospitalización por IC	164 (12,0)	253 (18,4)	0,58 (0,47-0,70)	< 0,001	0,61 (0,50-0,75)	< 0,001
Hospitalización por causas cardiovasculares	304 (22,3)	399 (29,1)	0,69 (0,60-0,81)	< 0,001	0,72 (0,62-0,83)	< 0,001
IM fatal o no fatal	45 (3,3)	33 (2,4)	1,32 (0,84-2,06)	0,23	1,34 (0,86-2,10)	0,20
Muerte por cualquier causa u hospitalización por cualquier causa	462 (33,9)	569 (41,4)	0,75 (0,66-0,85)	< 0,001	0,76 (0,68-0,86)	< 0,001
Muerte por IC u hospitalización por IC	170 (12,5)	262 (19,1)	0,58 (0,48-0,70)	< 0,001	0,61 (0,51-0,74)	< 0,001

Eventos adversos seleccionados por los investigadores

EMPHASIS-HF

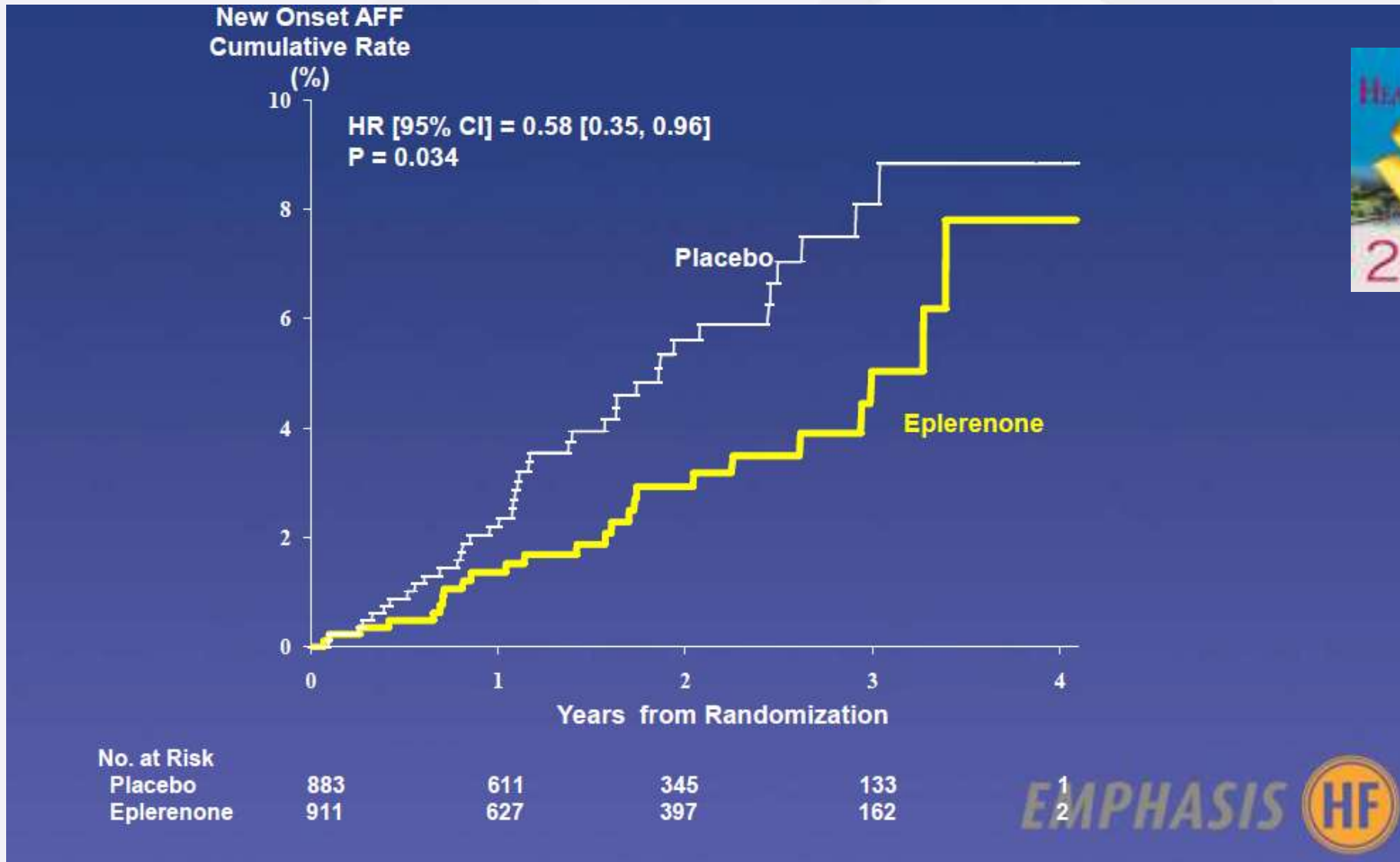
Eventos	Eventos adversos			Eventos adversos que provocaron el abandono del estudio		
	Eplerenona (n = 1.360)	Placebo (n = 1.369)	Valor p	Eplerenona (n = 1.360)	Placebo (n = 1.369)	Valor p
	Nº de pacientes (%)			Nº de pacientes (%)		
Todos los eventos	979 (72,0)	1.007 (73,6)	0,37	188 (13,8)	222 (16,2)	0,09
Hiperpotasemia	109 (8,0)	50 (3,7)	< 0,001	15 (1,1)	12 (0,9)	0,57
Hipopotasemia	16 (1,2)	30 (2,2)	0,05	0	3 (0,2)	0,25
Insuficiencia renal	26 (1,9)	32 (2,3)	0,51	4 (0,3)	6 (0,4)	0,75
Hipotensión	46 (3,4)	37 (2,7)	0,32	0	3 (0,2)	0,25
Ginecomastia u otros trastornos mamarios	10 (0,7)	14 (1,0)	0,54	2 (0,1)	2 (0,1)	1,00

CARDIOVASCULAR
ACTUALIDAD 2011

Insuficiencia cardiaca

New Onset Atrial Fibrillation/Flutter (AFF)

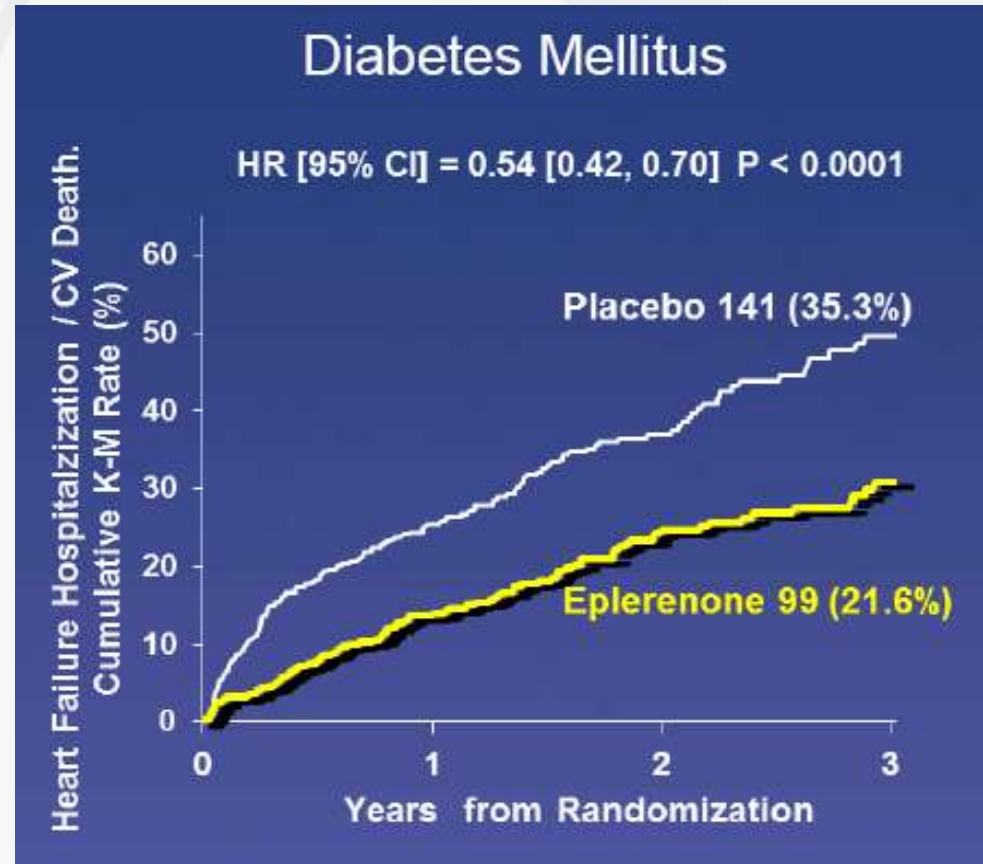
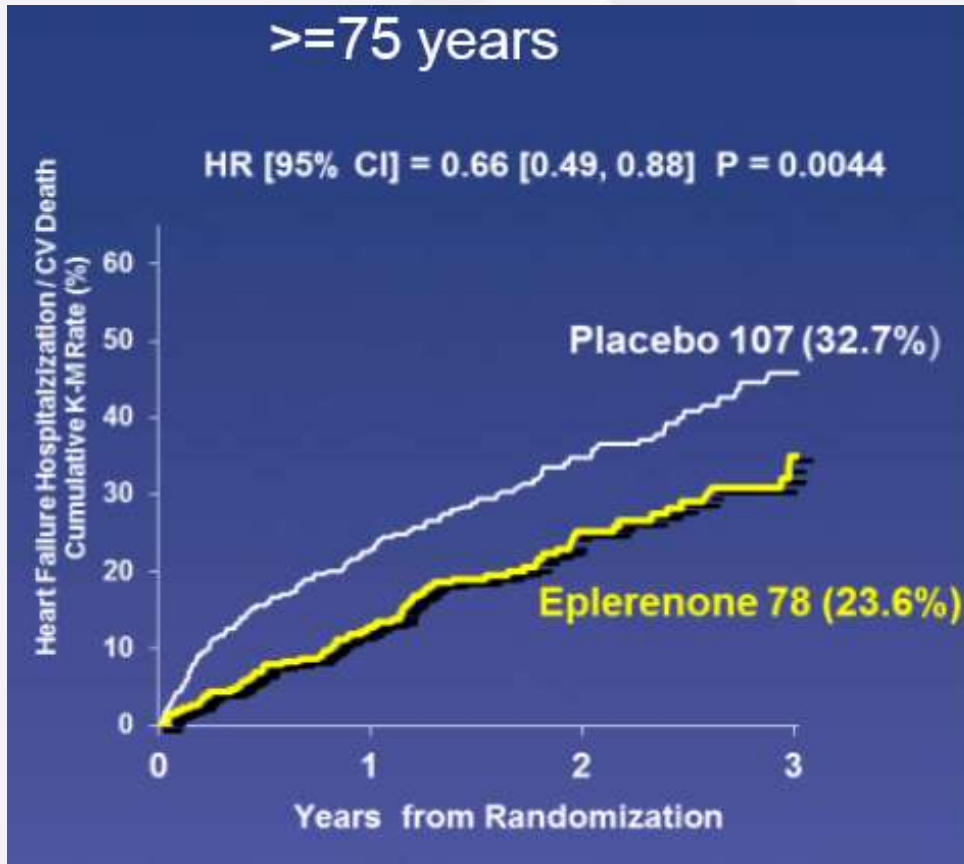
EMPHASIS-HF

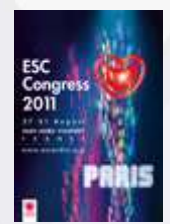
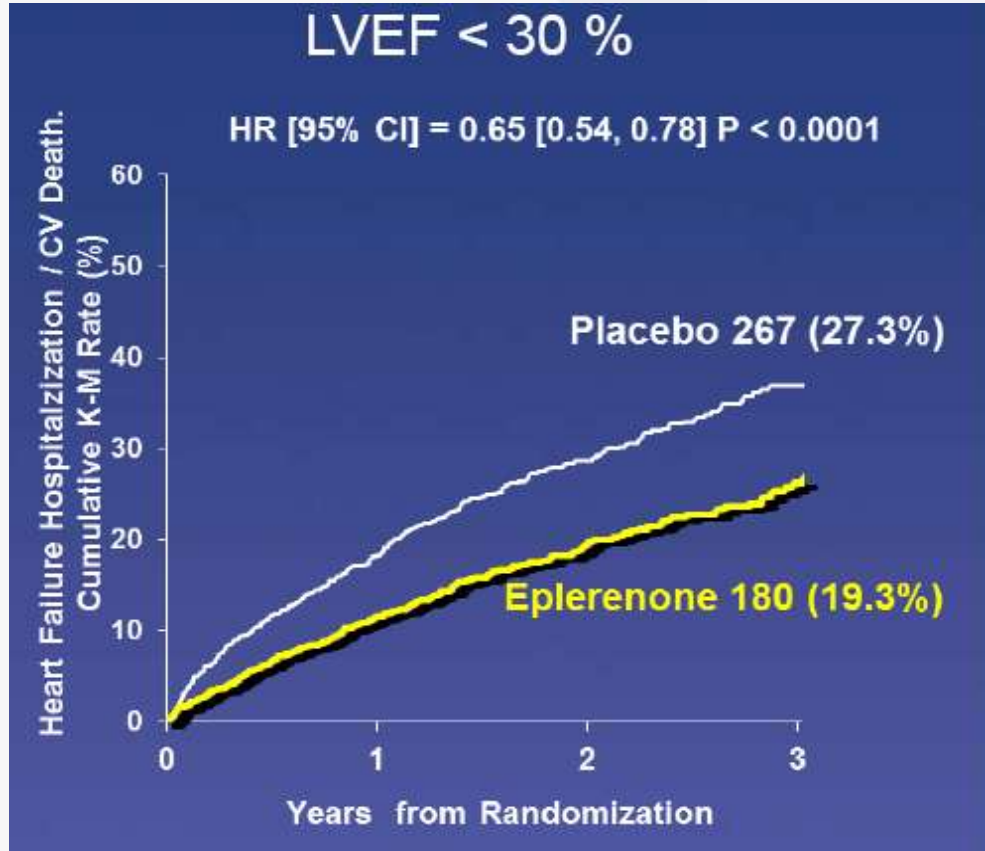
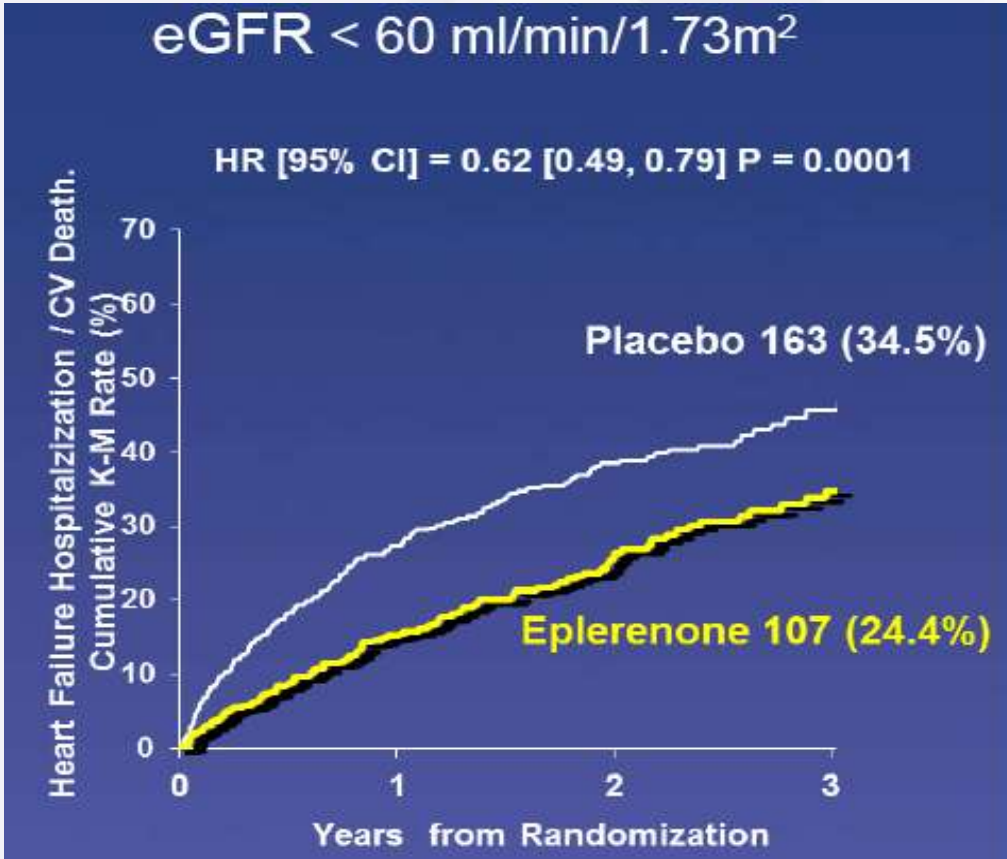


CARDI  ACTUALIDAD 2011

Insuficiencia cardiaca

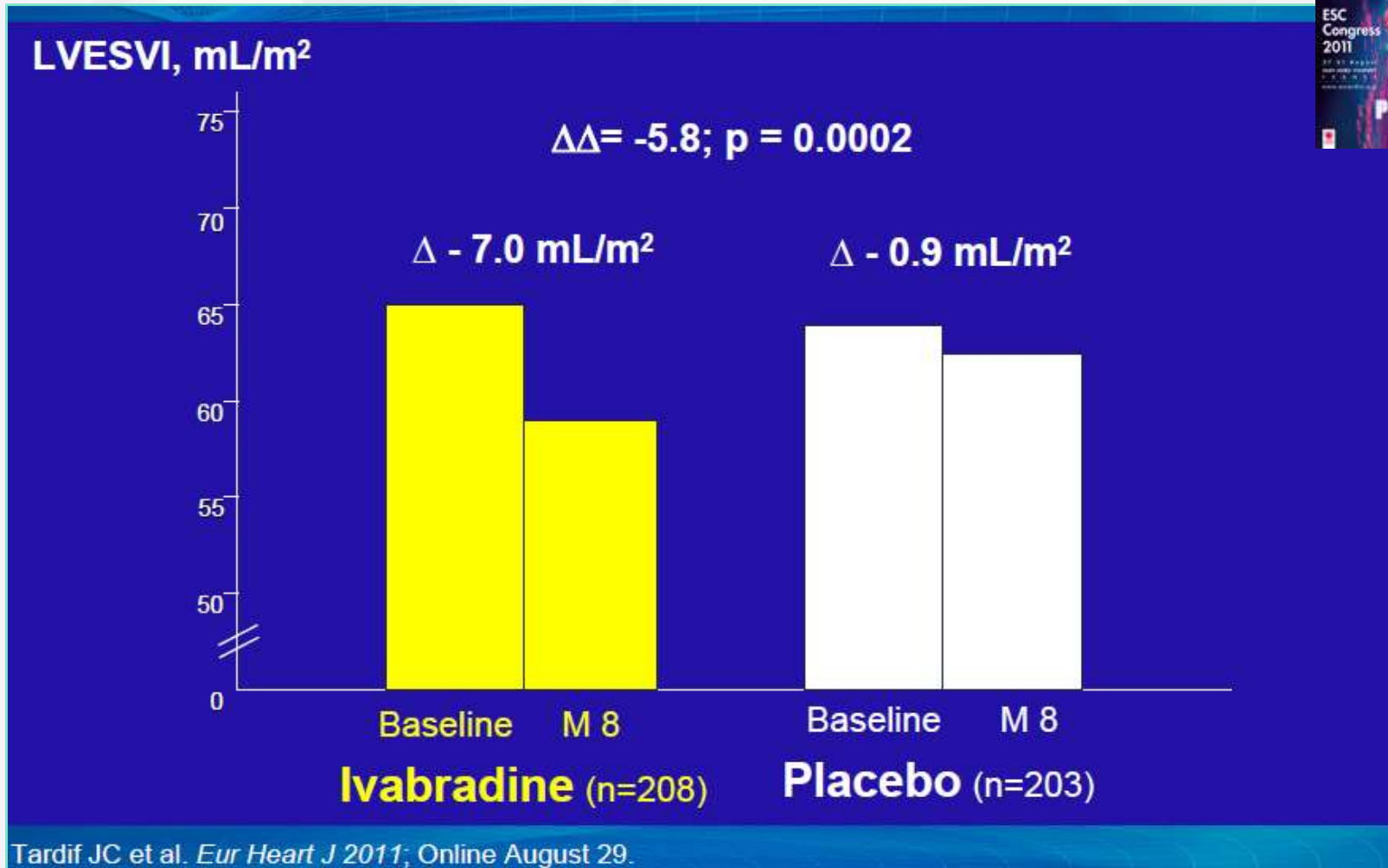
Karl Swedberg. Heart Failure Congress 2011
21 May 2011 - 24 May 2011 , Gothenburg - Sweden





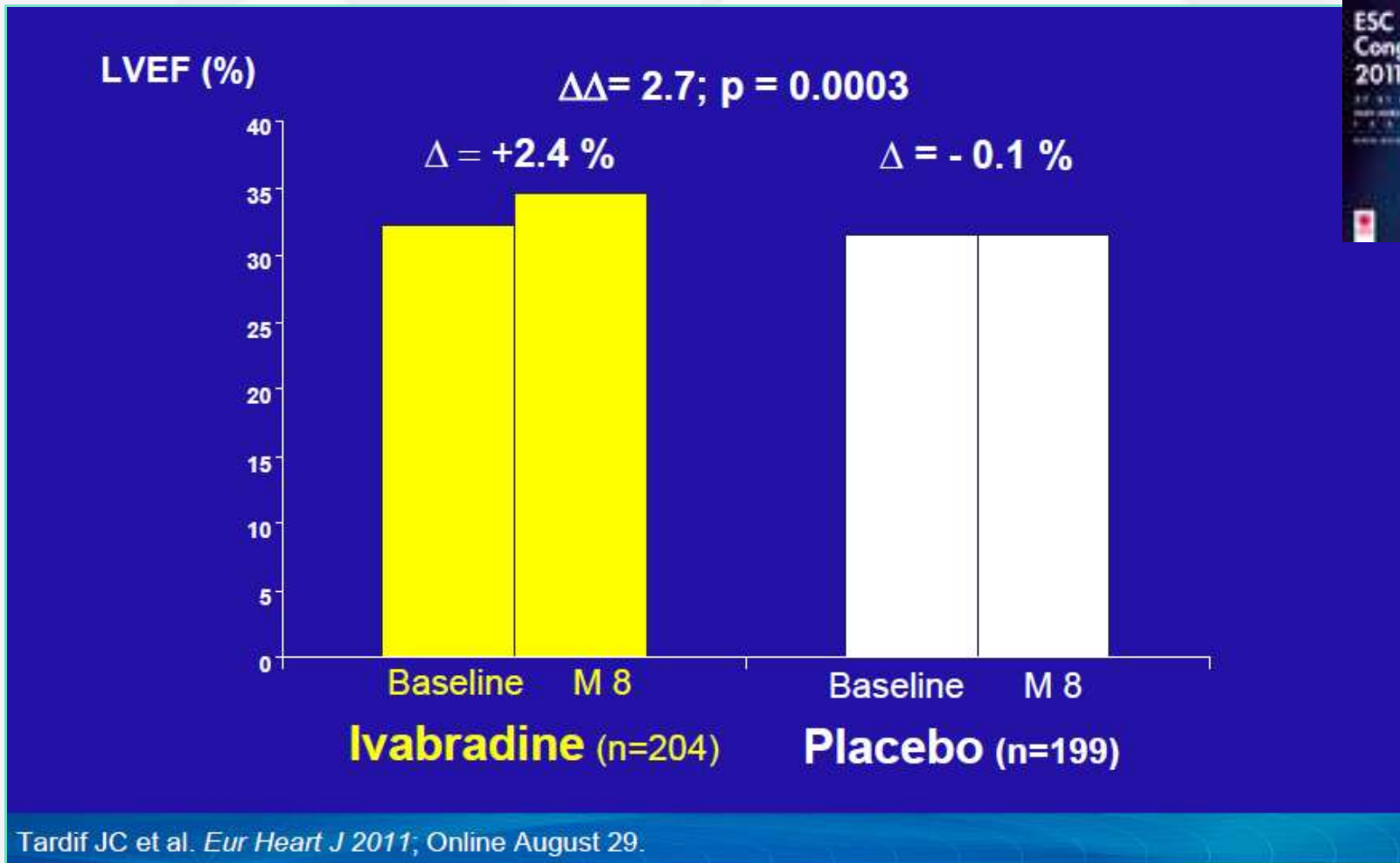
Objetivo primario: Cambio (Δ) basal en el **IVTSVI**

N= 411



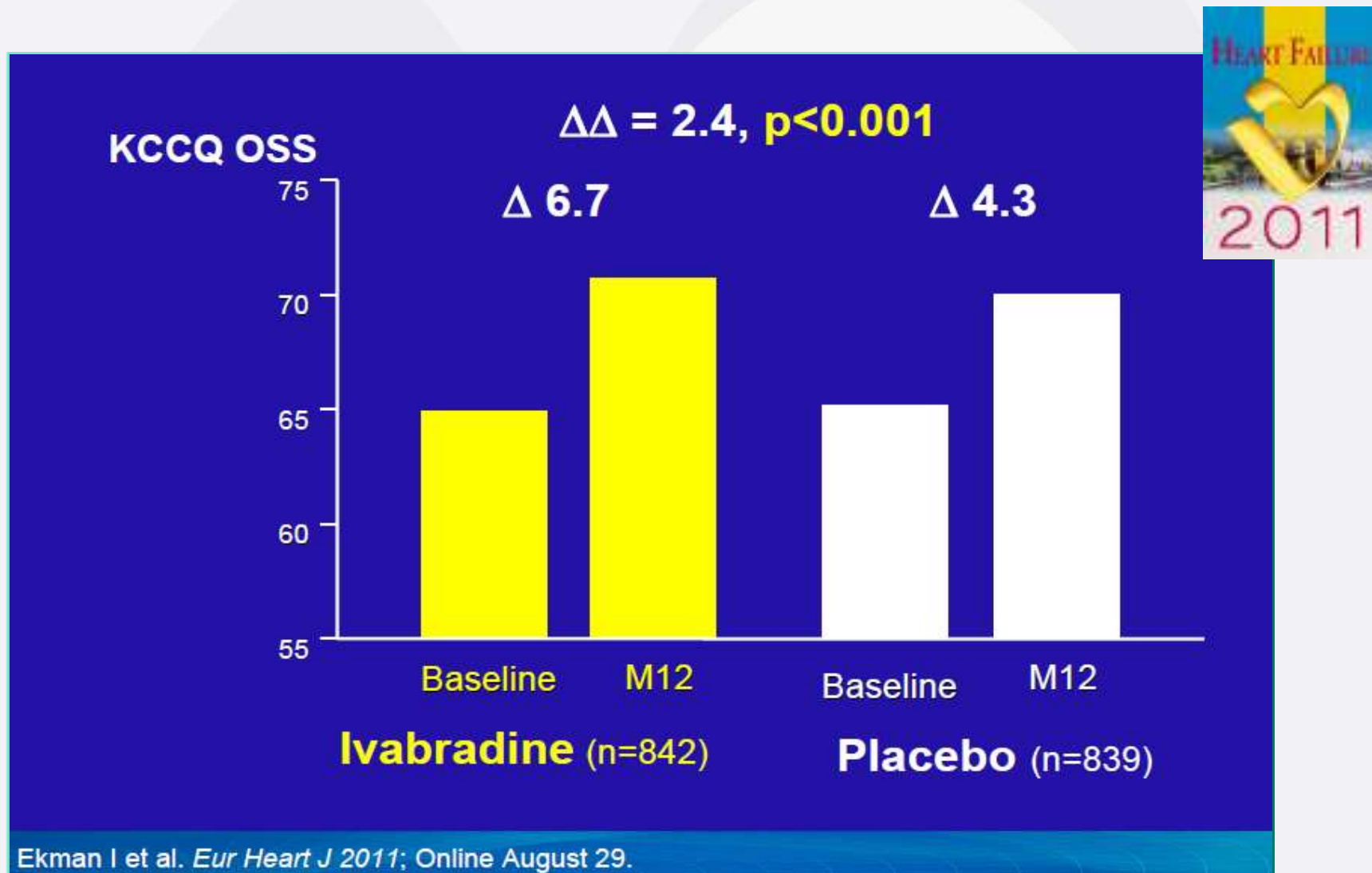
Objetivo secundario: Δ Fracción de eyección del VI (FE)

N= 411



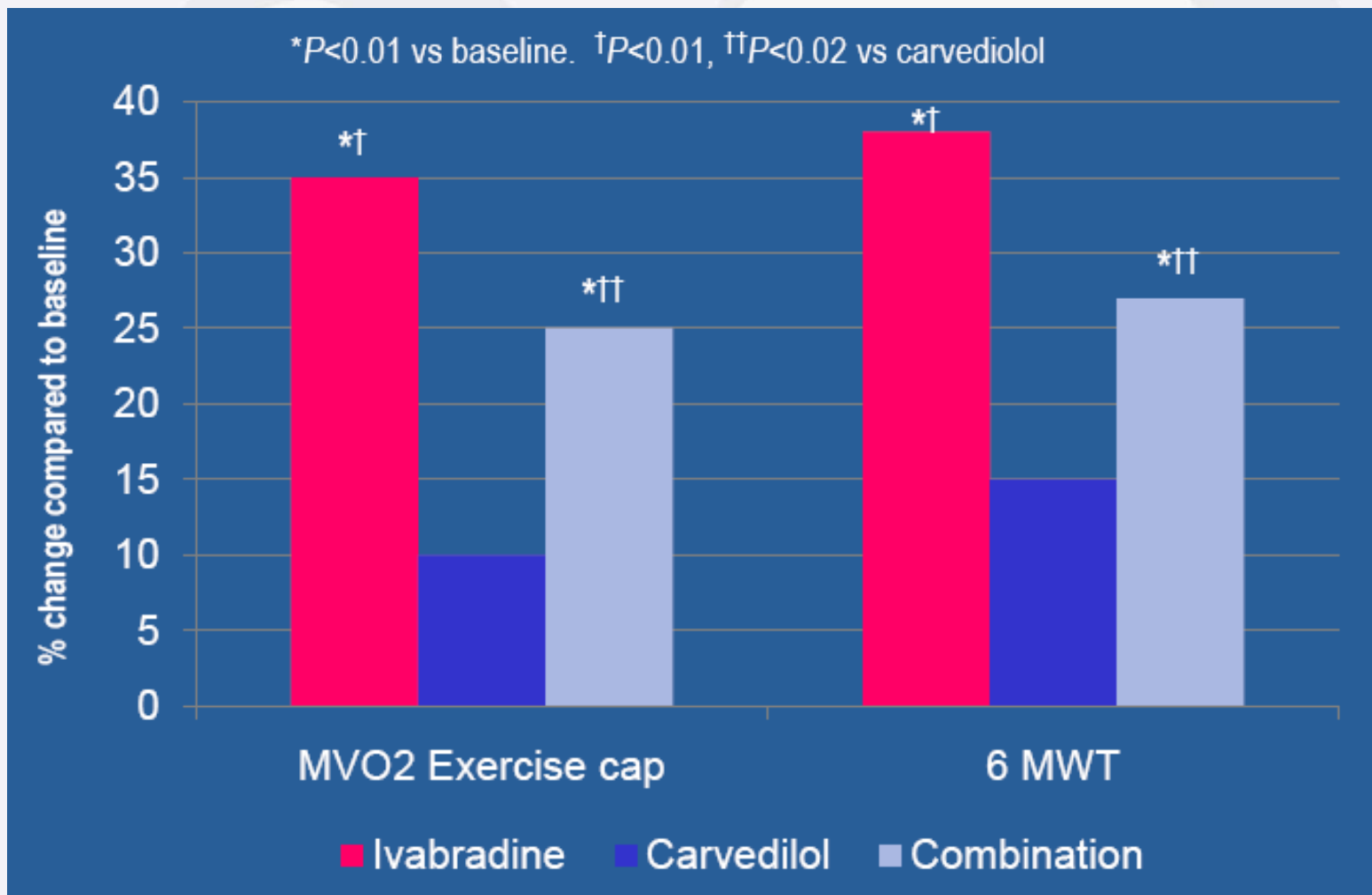
Calidad de vida: KCCQ-OSS

Cambio desde basal a los 12 meses

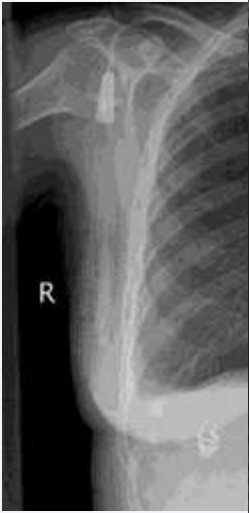
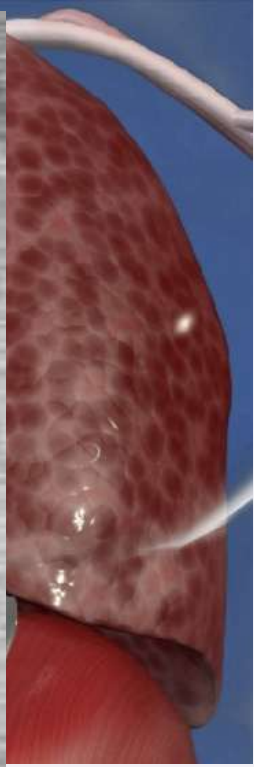
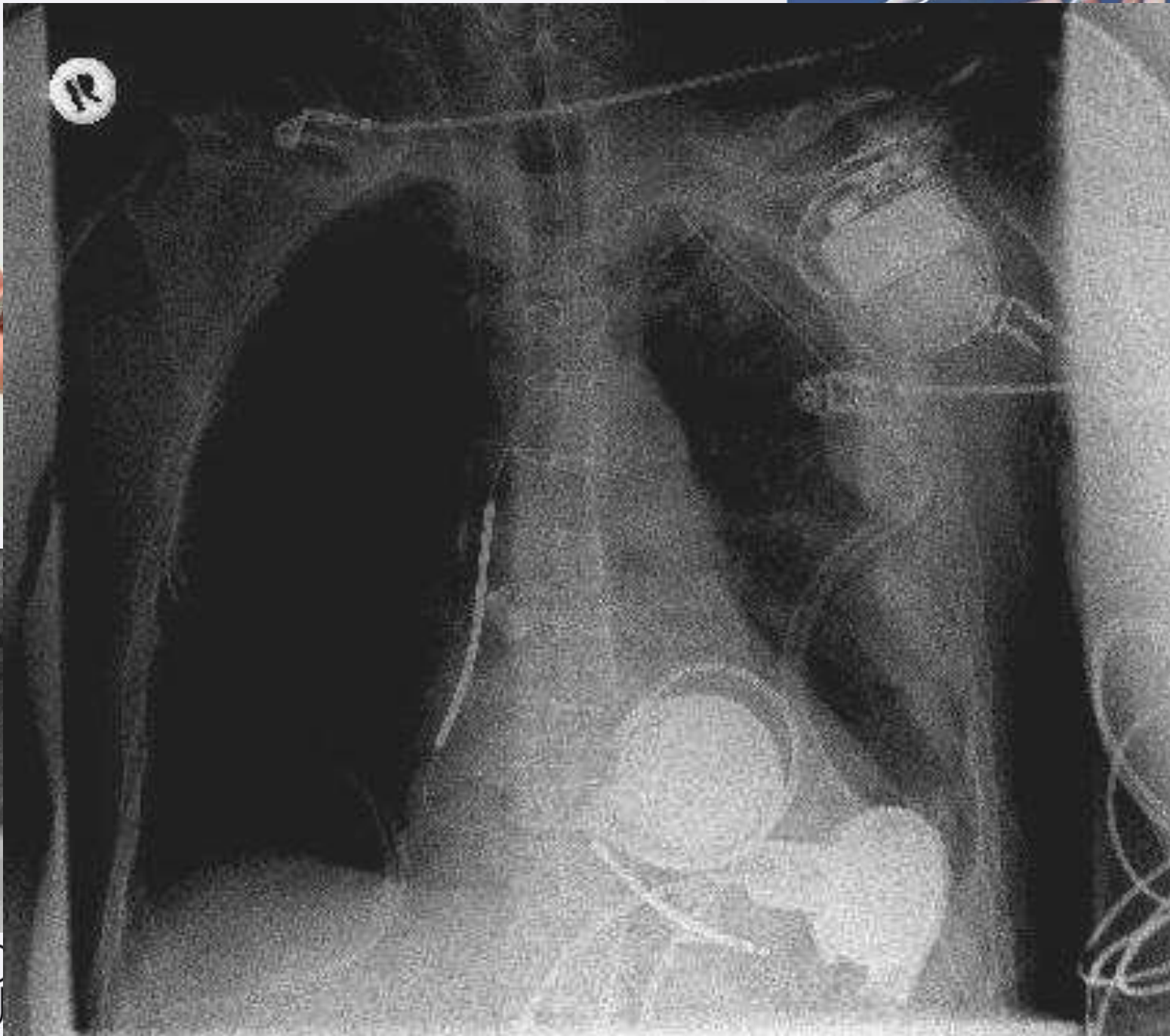


Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure the CARVIVA HF trial

Primary endpoints: Change in exercise capacity



HeartWare Ventricular Assist System

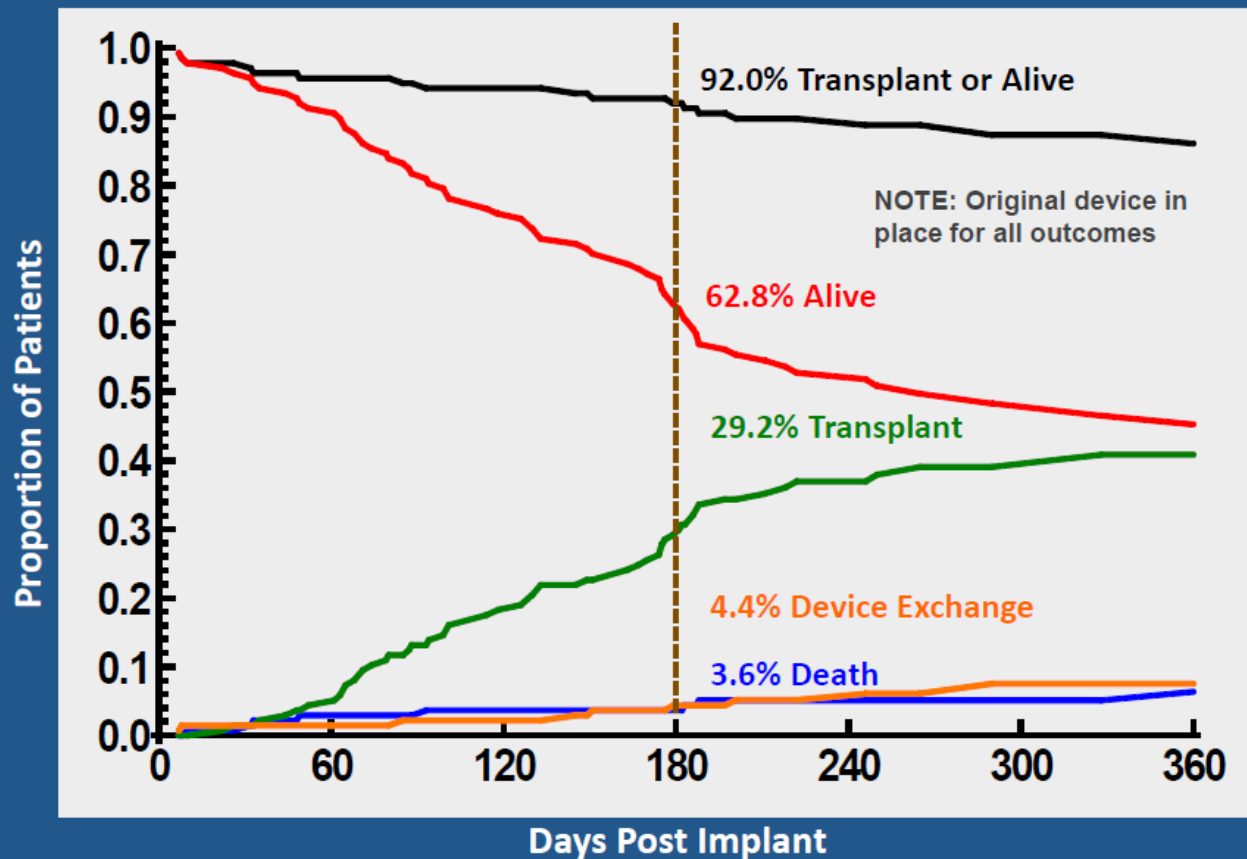


CARD
ACTU



ADVANCE Trial Treatment Group Outcomes

(Per protocol Population)



Patients at Risk 137 125 104 86 58 31 22



The operating range of 16,000 to 28,000 rpm can provide up to 10 L/min of flow

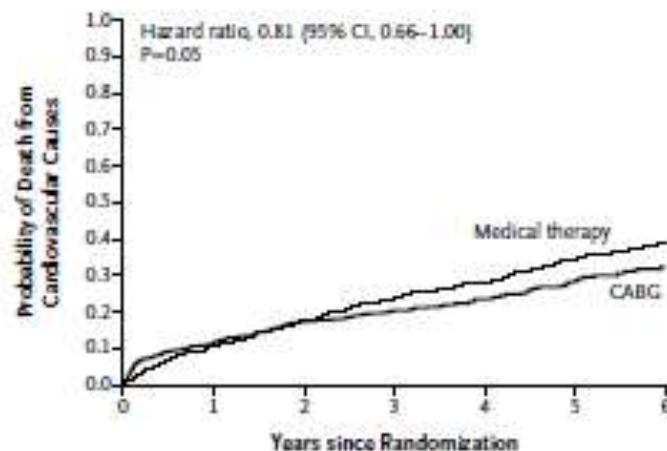


Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. **STICH** trial

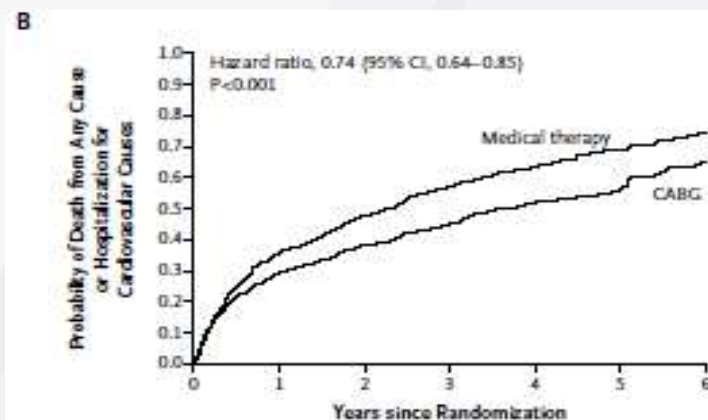
1212 patients with an ejection fraction $\leq 35\%$ were randomly to medical therapy alone (602 patients) or medical therapy plus CABG (610 patients).



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Medical therapy	602	532	487	435	312	154	80
CABG	610	532	486	459	340	174	91



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Medical therapy	602	532	487	435	312	154	80
CABG	610	532	486	459	340	174	91



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Medical therapy	602	387	315	260	158	65	28
CABG	610	431	375	334	221	100	43

CARDIO ACTUALIDAD 2011

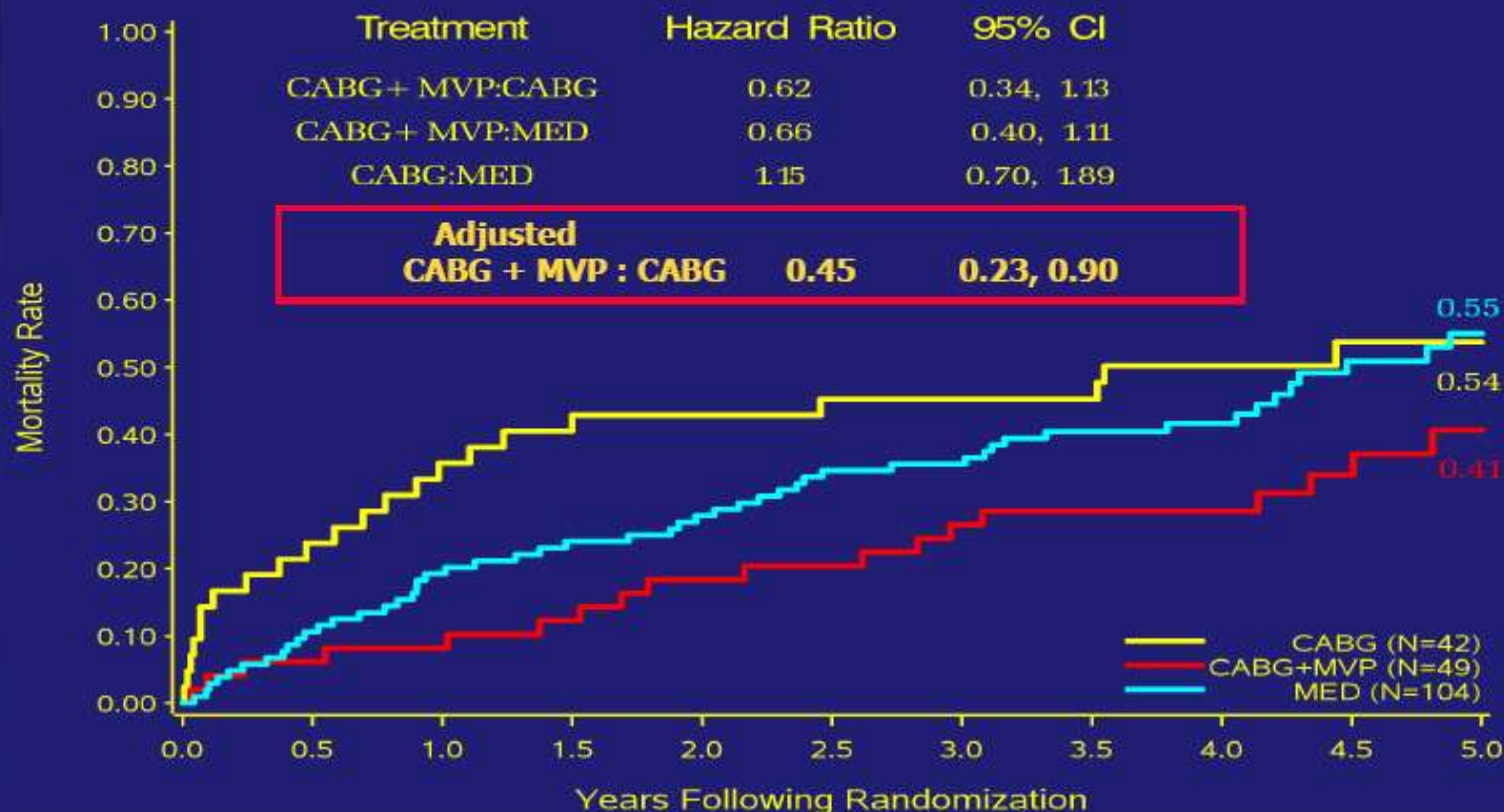
Insuficiencia cardiaca

Velazquez EJ et al. N Engl J Med 2011;364:1607-16.





All-Cause Mortality Estimates for 195 Patients with Moderate/Severe MR



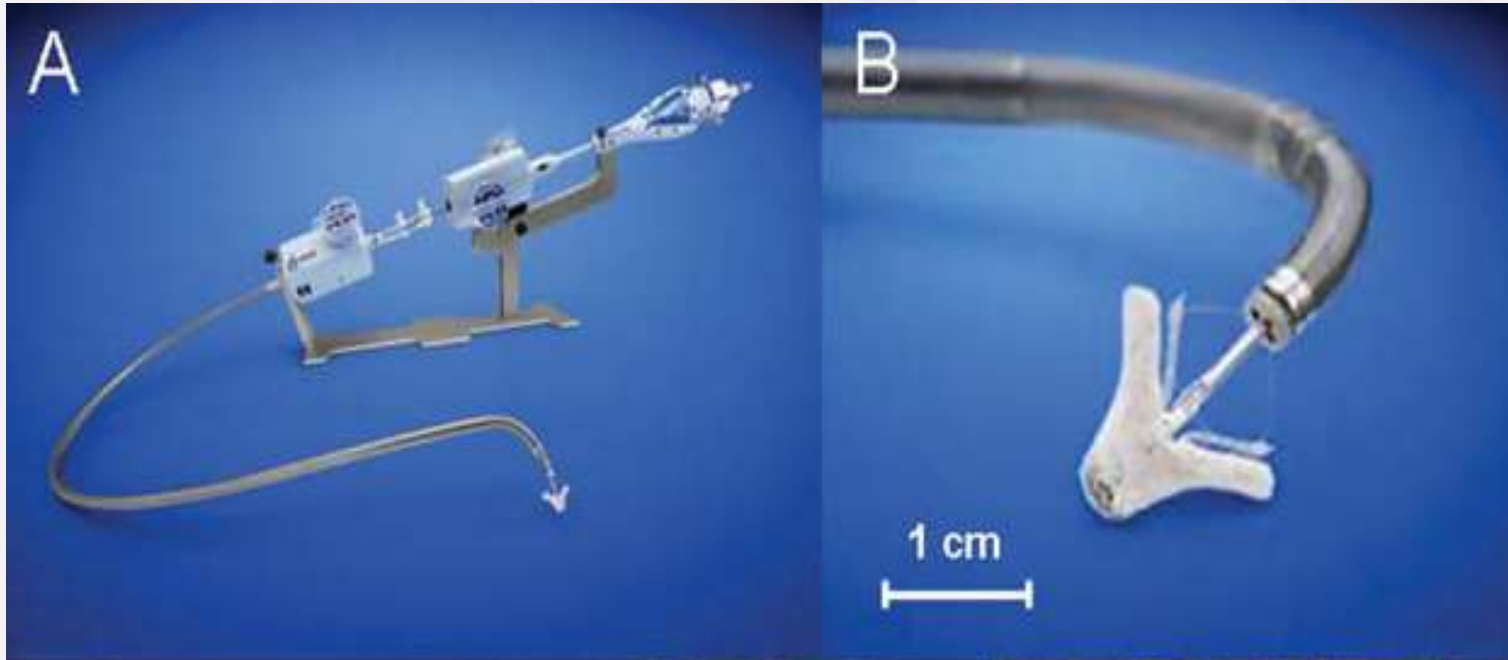
N = 1212
 36%: no IM
 46%: IM leve
 15%: IM mod.
 3%: IM severa

Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation.

EVEREST II Trial



Mitral-valve clip



CARDI
ACTU

ca



Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation.

EVEREST II Trial



Mitral-valve clip

Primary Efficacy End Point at 12 Months and Major Adverse Events at 30 Days in the Intention-to-Treat Population.

Randomly assigned 279 patients with moderately severe or severe (grade 3+ or 4+) mitral regurgitation in a 2:1 ratio to undergo either percutaneous repair or conventional surgery for repair or replacement of the mitral valve.

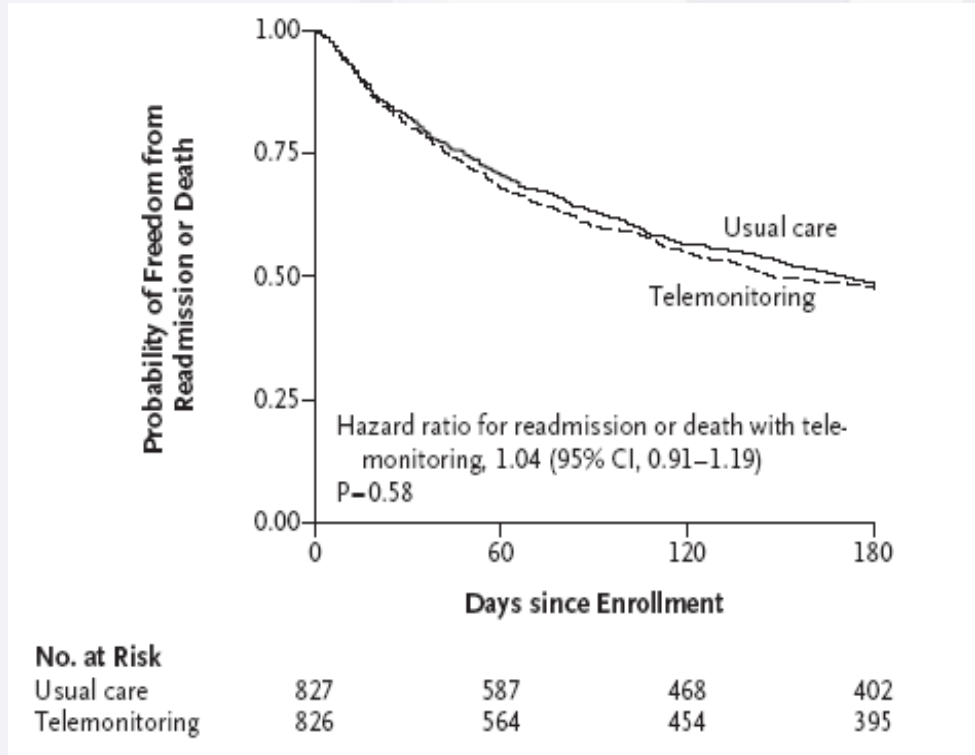
Event	Percutaneous Repair no. (%)	Surgery	P Value
Primary efficacy end point			
Freedom from death, from surgery for mitral-valve dysfunction, and from grade 3+ or 4+ mitral regurgitation†	100 (55)	65 (73)	0.007
Death	11 (6)	5 (6)	1.00
Surgery for mitral-valve dysfunction‡	37 (20)	2 (2)	<0.001
Grade 3+ or 4+ mitral regurgitation	38 (21)	18 (20)	1.00



Telemonitorización no invasiva en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca



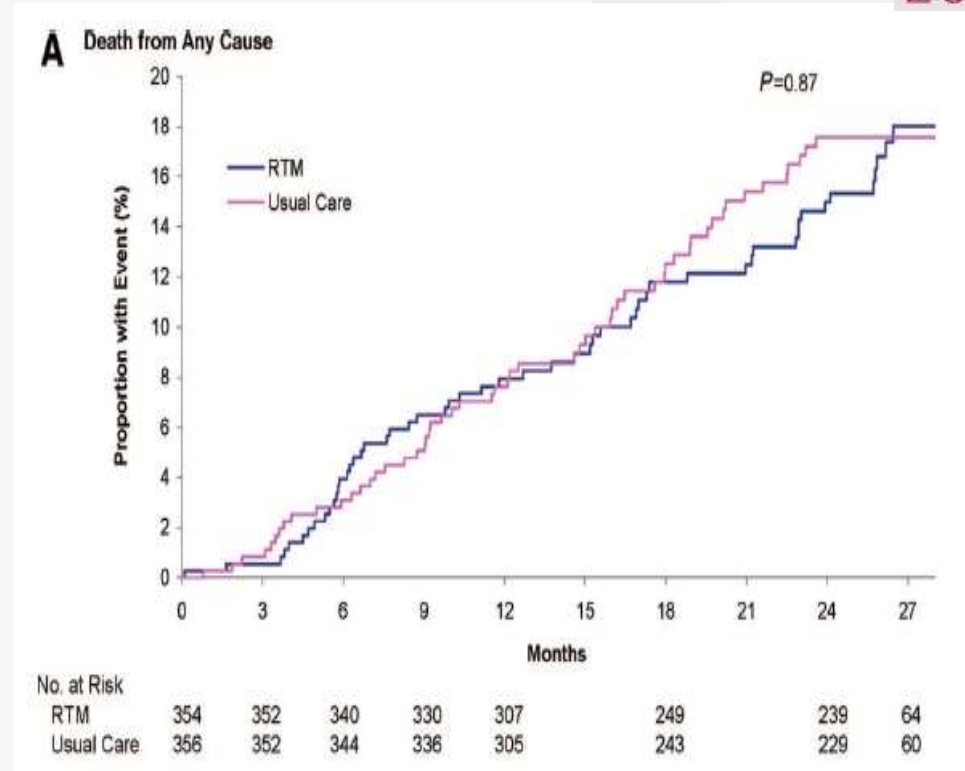
Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes (**Tele-HF**)



Chaudhry SI et al. N Engl J Med 2010;363:2301-9.



The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (**TIM-HF**)



Koehler F et al. Circulation. 2011;123:1873-1880.

TEHAF-study : Admissions per IC (ns)

CARDIO ACTUALIDAD 2011



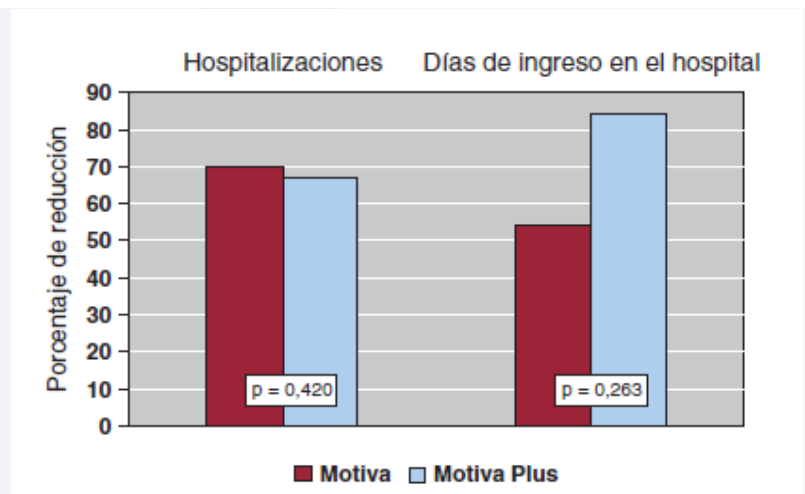
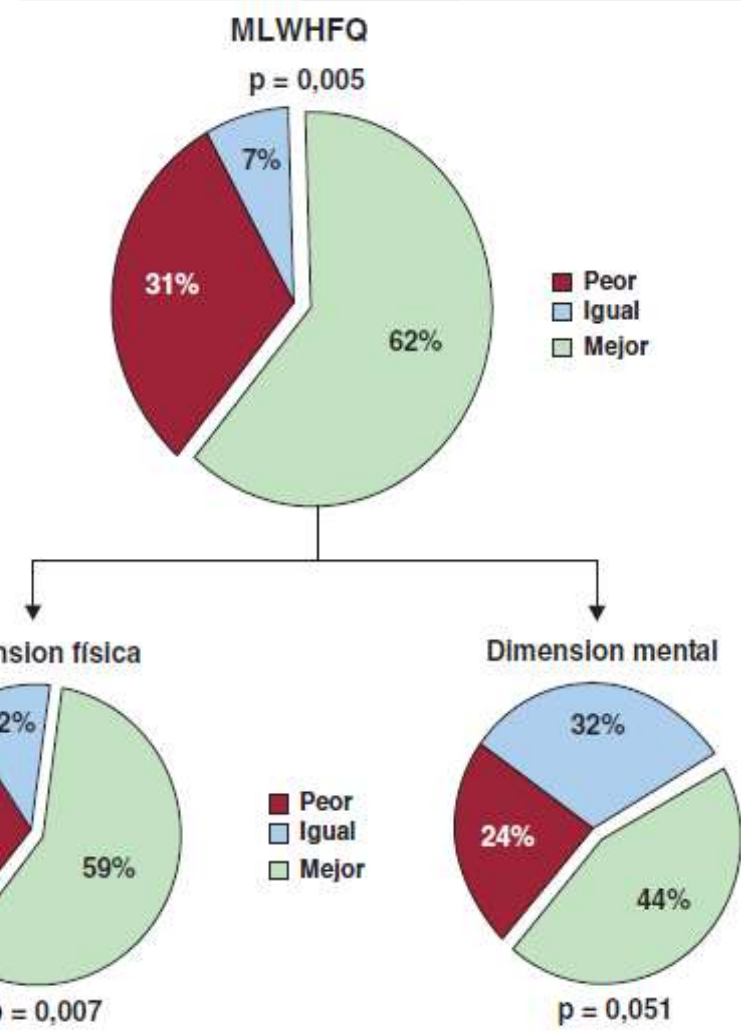
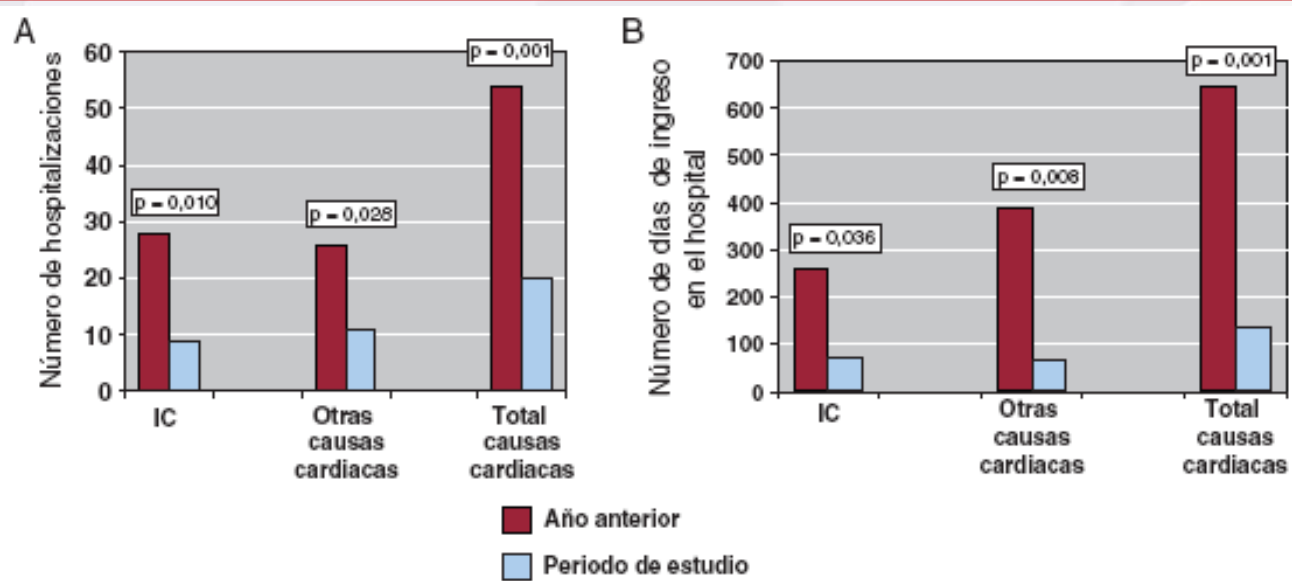
Insuficiencia cardiaca



Telemonitorización no invasiva en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: efecto en el número de hospitalizaciones, días de ingreso y calidad de vida. Estudio CARME (CATalan Remote Management Evaluation)



Telemonitorización no invasiva en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca: efecto en el número de hospitalizaciones, días de ingreso y calidad de vida. Estudio CARME (CAtalan Remote Management Evaluation)

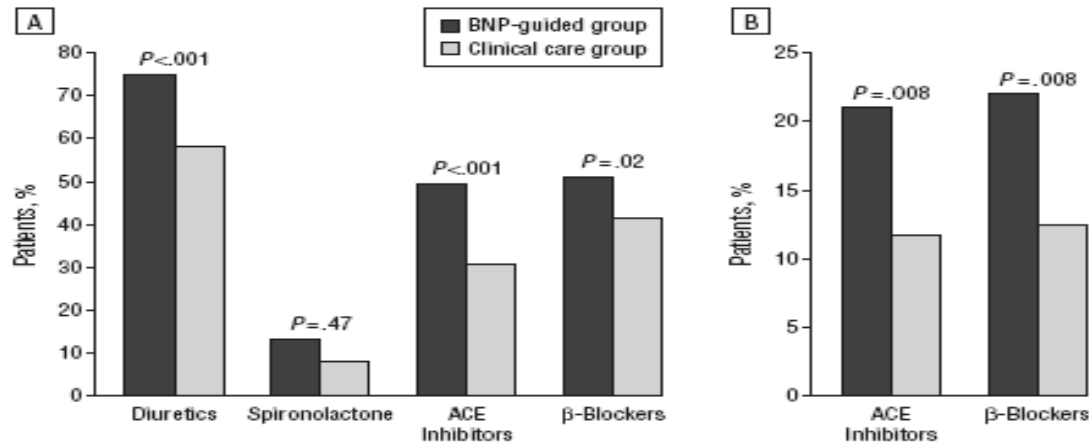
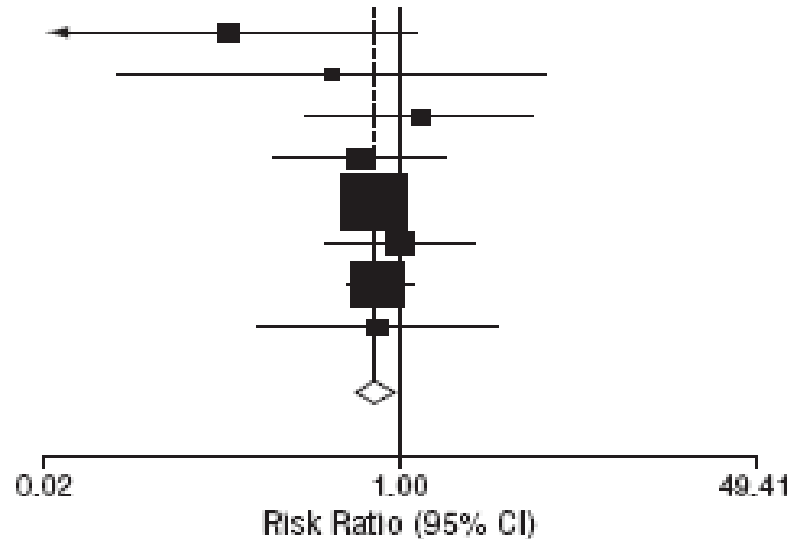


BIOMARCADORES EN INSUFICIENCIA CARDIACA

B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy. A Meta-analysis

All-cause mortality meta-analysis of individual trials

Source	Risk Ratio (95% CI)	% Weight
Troughton et al ²¹	0.16 (0.02-1.20)	3.5
Beck-da Silva et al ²²	0.48 (0.05-4.85)	1.1
Esteban et al ²³	1.25 (0.37-4.21)	2.1
STARS-BNP ²⁴	0.64 (0.26-1.58)	5.7
TIME-CHF ²⁵	0.75 (0.58-0.96)	49.6
BATTLESCARRED ²⁶	1.00 (0.45-2.22)	5.7
PRIMA ²⁷	0.79 (0.57-1.10)	29.8
SIGNAL-HF ²⁸	0.79 (0.22-2.86)	2.6
Overall (95% CI)	0.76 (0.63-0.91)	



PROTECT

Fewer cardiovascular events NT-proBNP-guided therapy group compared with the standard care patients (58 vs. 100, P < 0.009)

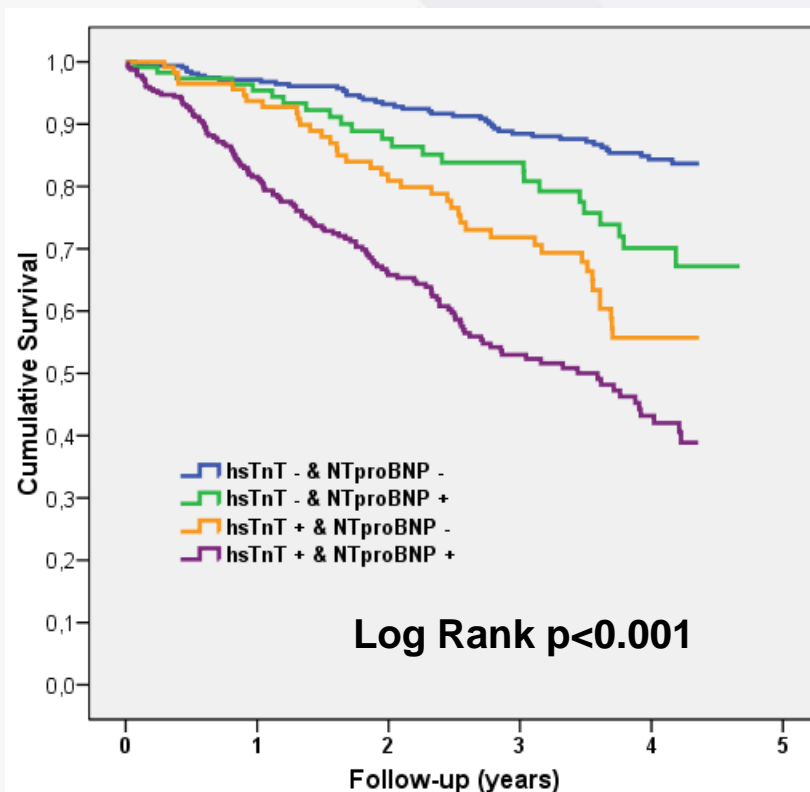
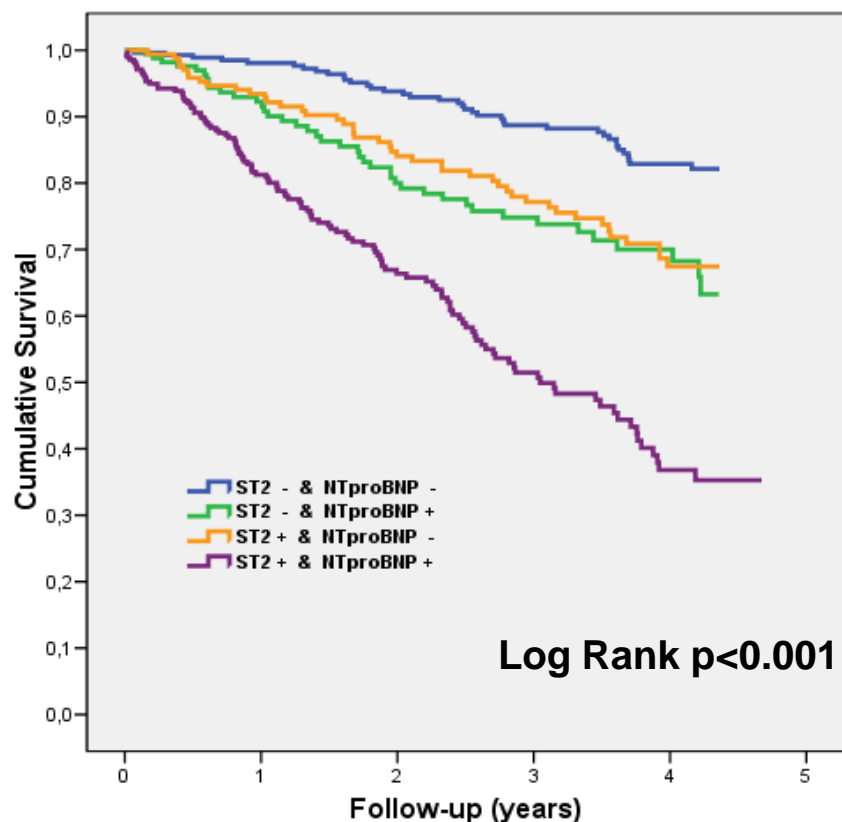


NorthStar Trial
No signif.

HIGH SENSITIVITY ST2 AND PROGNOSIS IN AMBULATORY HEART FAILURE PATIENTS



PROGNOSTIC VALUE OF HIGH SENSITIVITY TROPONIN T SERUM LEVELS IN AMBULATORY PATIENTS WITH H.F.



	HR	95% CI	p
ST2 - & NT-proBNP -	1		
ST2 - & NT-proBNP +	1.484	0.935-2.353	0.094
ST2 + & NT-proBNP -	1.752	1.119-2.742	0.014
ST2 + & NT-proBNP +	2.469	1.632-3.736	<0.001

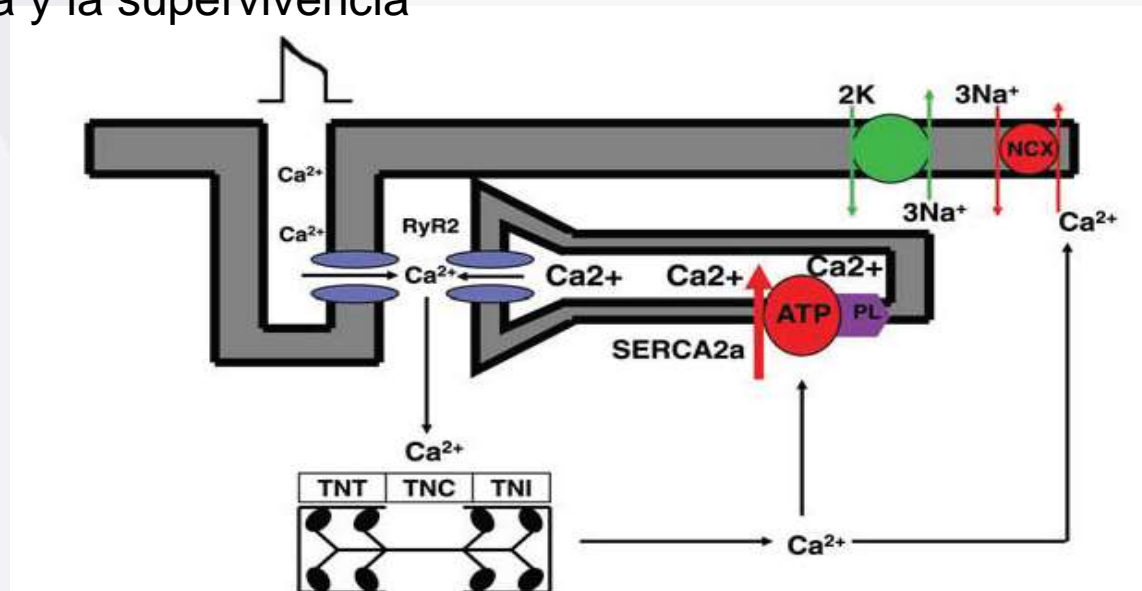
	HR	95% CI	p
hsTnT - & NT-proBNP -	1		
hsTnT - & NT-proBNP +	1.168	0.689-1.980	0.563
hsTnT + & NT-proBNP -	1.596	0.001-2.570	0.054
hsTnT + & NT-proBNP +	2.256	1.490-3.418	<0.001

CARDIO ACTUALIDAD 2011

Insuficiencia cardiaca

HEART FAILURE PROGRESSION: CALCIUM REGULATION

- Se ha identificado en los cardiomiocitos de los corazones humanos una deficiente recaptación del calcio en el retículo sarcoplásmico.
- Este fenómeno se ha asociado con una disminución en la expresión y actividad de la enzima responsable de recargar el retículo sarcoplásmico de calcio durante la relajación, el retículo sarcoplásmico: **sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA2a)**.
- El aumento de la expresión de SERCA2a en los cardiomiocitos normaliza el ciclo de calcio intracelular, restaura la función lusitrópica e inotrópica, corrige el metabolismo cardíaco, y se produce una mejora significativa en la función cardíaca, la energética y la supervivencia



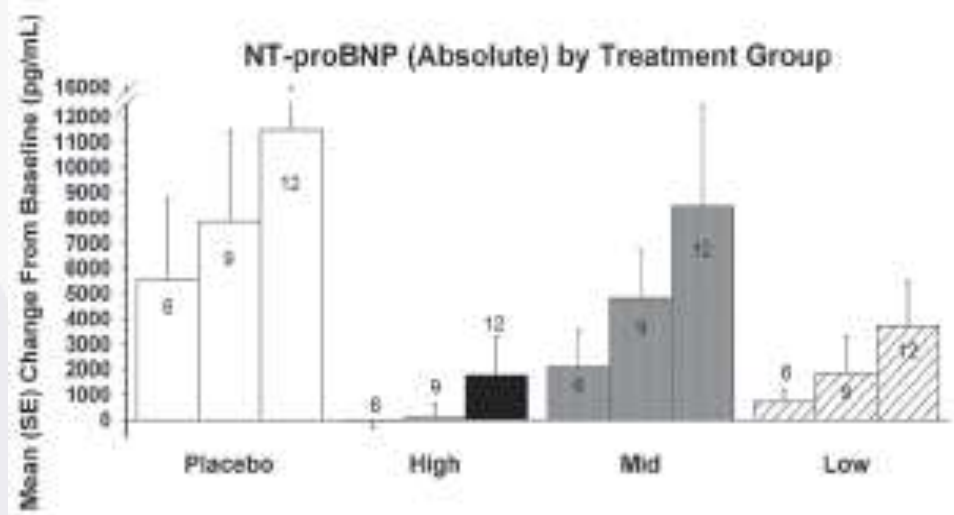
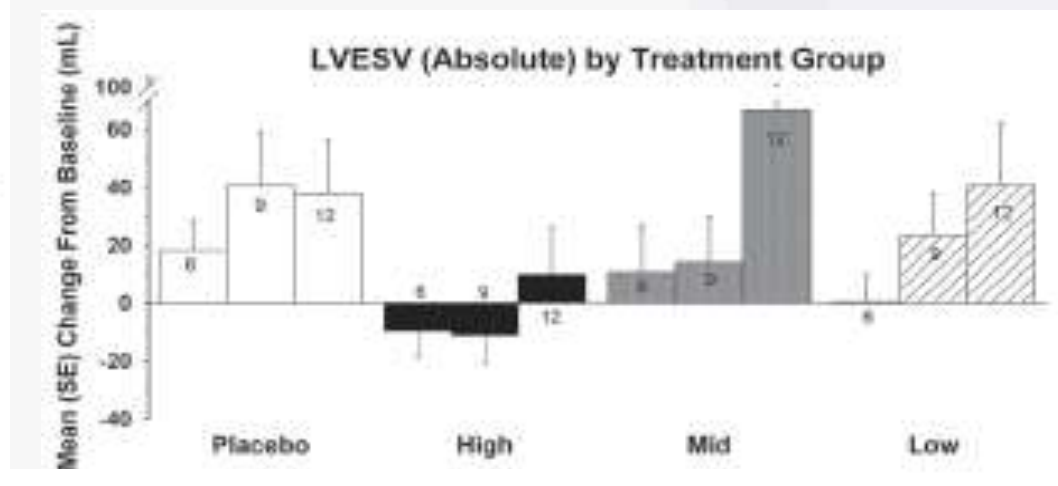
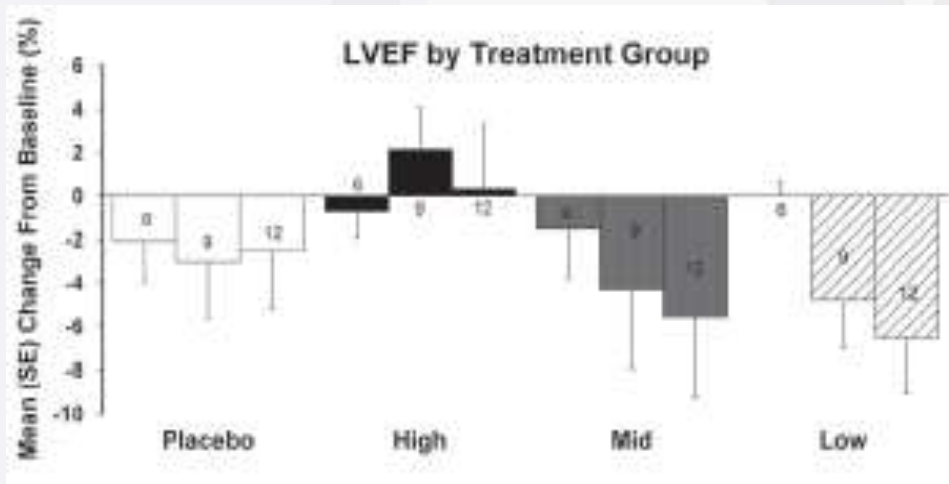
CALCIUM UPREGULATION BY PERCUTANEOUS ADMINISTRATION OF GENE THERAPY IN CARDIAC DISEASE (CUPID)

A Phase 2 Trial of Intracoronary Gene Therapy of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase in Patients With Advanced Heart Failure

American Heart Association

2010

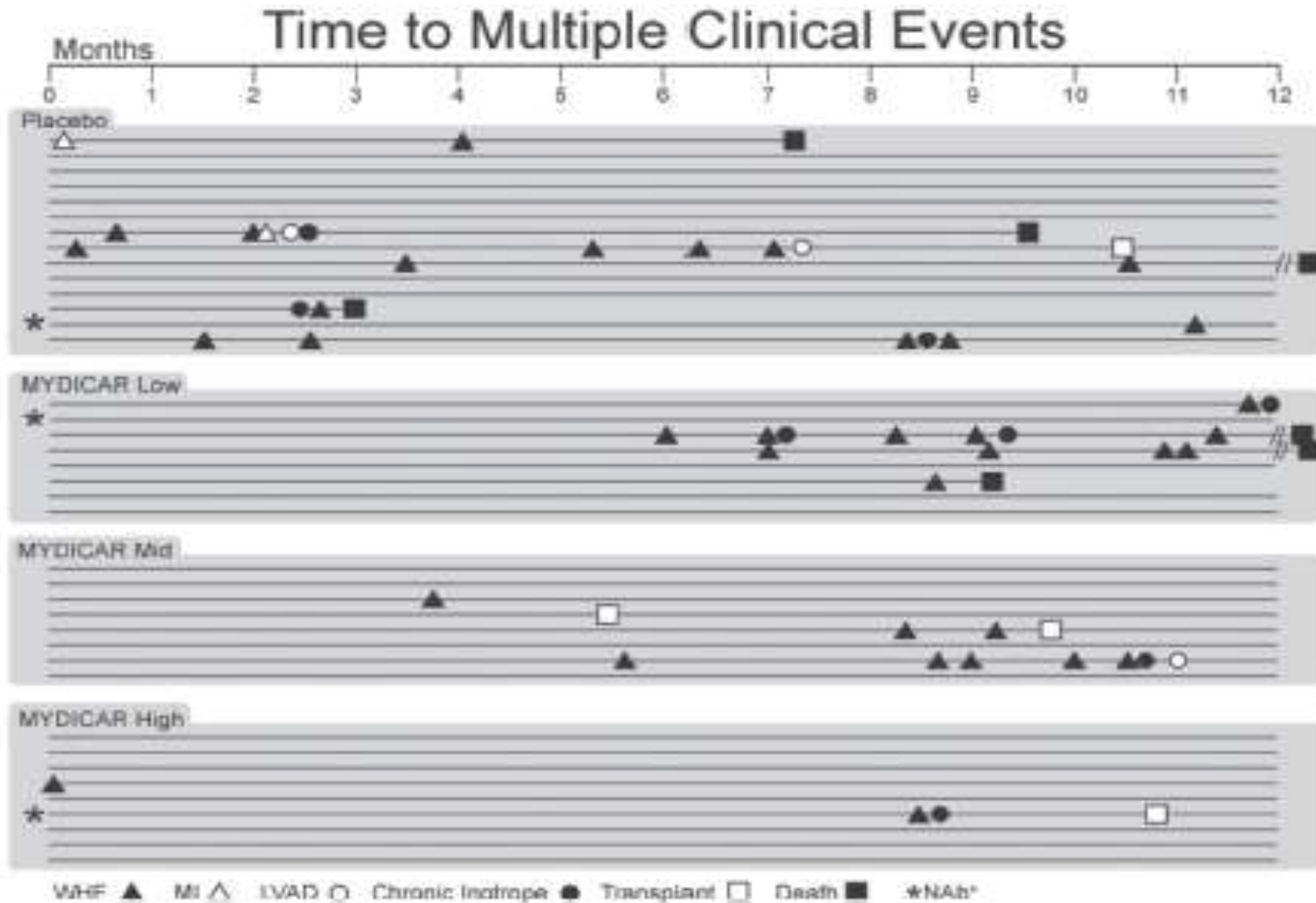
Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study that compares the use of AAV1/SERCA2a administered by intracoronary infusion at 3 dose levels with placebo over a 12-month period plus a 2-year telephonic follow-up.



CARDIOACTUALIDAD 2011

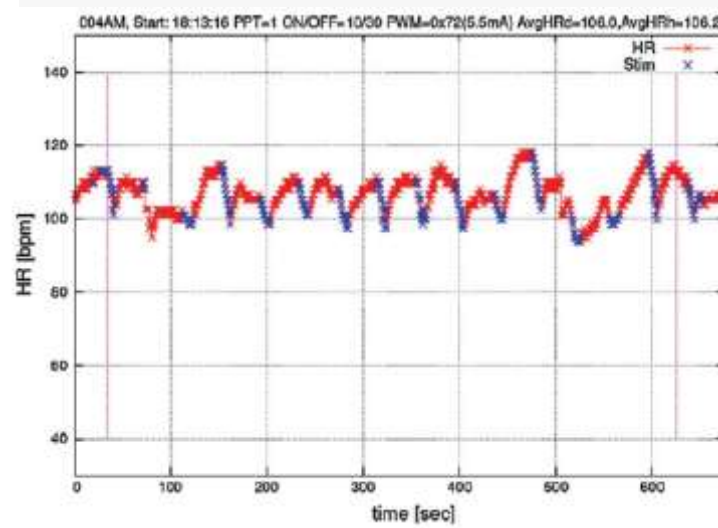
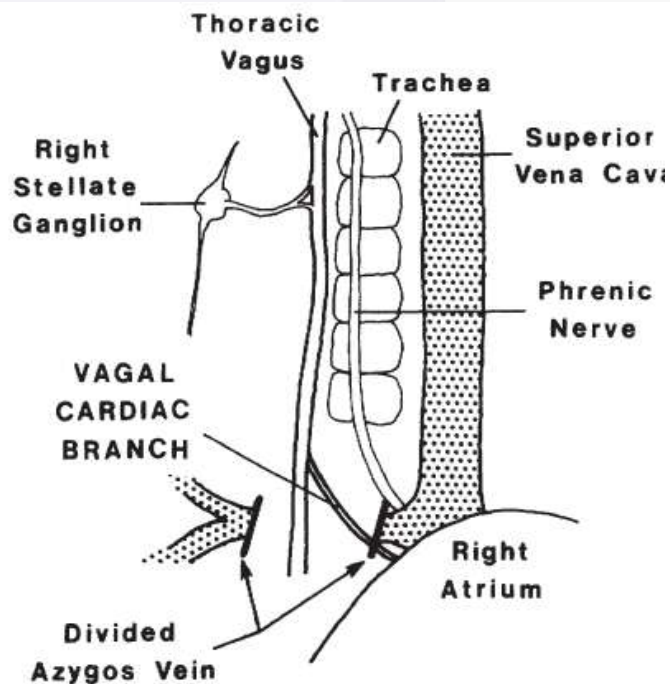
CALCIUM UPREGULATION BY PERCUTANEOUS ADMINISTRATION OF GENE THERAPY IN CARDIAC DISEASE (CUPID)

A Phase 2 Trial of Intracoronary Gene Therapy of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase in Patients With Advanced Heart Failure



SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMICO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

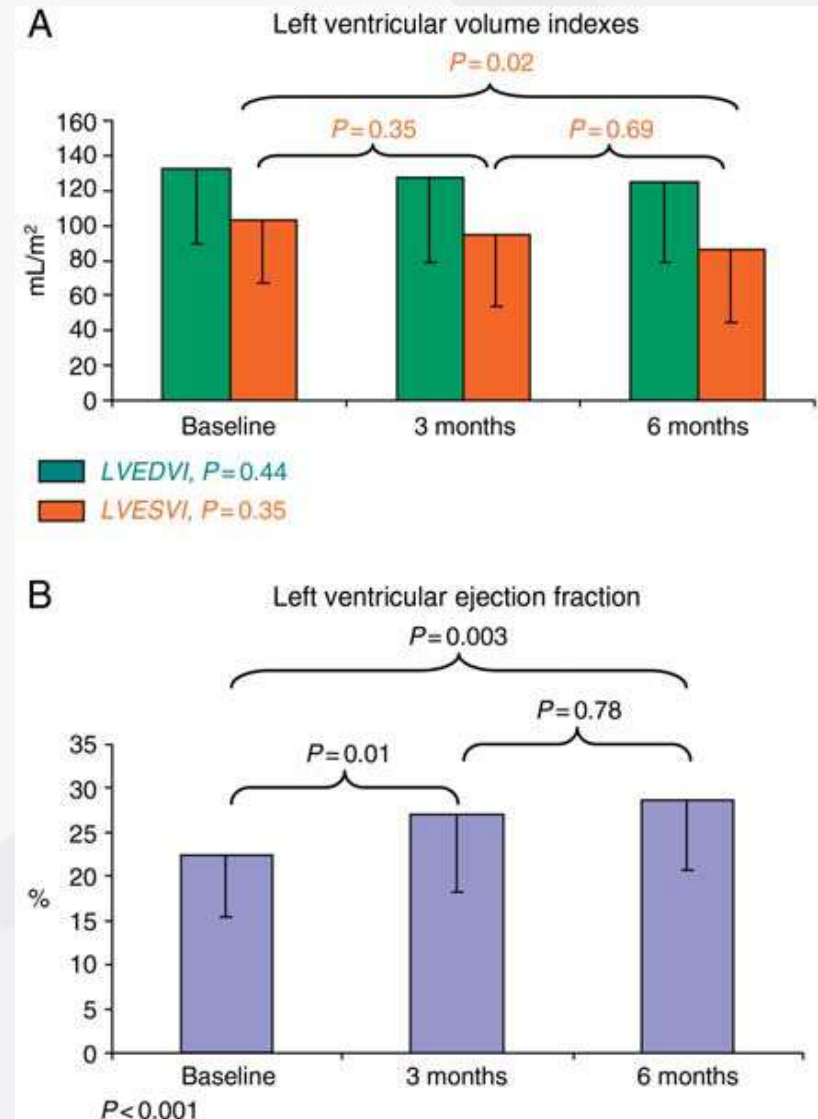
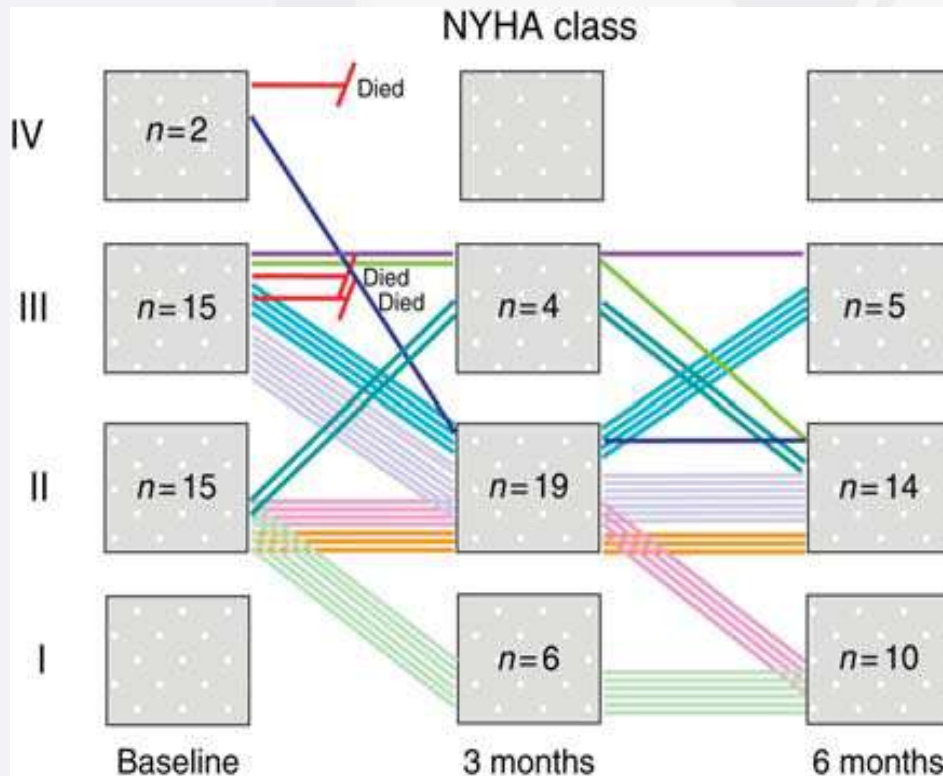
- En la Insuficiencia Cardíaca (IC) existe un aumento de la actividad simpática y una reducción de la actividad parasimpática.
- La reducción de la actividad para simpática en la IC está relacionada con un aumento de la mortalidad (súbita y no súbita) y con eventos isquémicos.
- En modelos experimentales de IC la estimulación crónica del nervio vago produce mejoría de los datos hemodinámicos y reduce la mortalidad.
- Se ha propuesto que el mecanismo de la modulación de los baroreceptores dependería del control aferente del sistema cardíaco simpático.



Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure

CardioFit Multicenter Trial

Open-label phase II, two-staged study (8-patient feasibility phase plus 24-patient safety and tolerability phase) enrolled 32 NYHA class II–IV patients [age 56+11 years, LV EF 23+8%].



CARDIO  ACTUALIDAD 2011



European Journal of Heart Failure (2011) 13, 347–357
doi:10.1093/eurjhf/hfr017

POSITION STATEMENT



Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

Massimo F. Piepoli^{1*}, Viviane Conraads², Ugo Corrà³, Kenneth Dickstein^{4,5}, Darrel P. Francis⁶, Tiny Jaarsma⁷, John McMurray⁸, Burkert Pieske⁹, Ewa Piotrowicz¹⁰, Jean-Paul Schmid^{11,12}, Stefan D. Anker¹³, Alain Cohen Solal¹⁴, Gerasimos S. Filippatos¹⁵, Arno W. Hoes¹⁶, Stefan Gielen¹⁷, Pantaleo Giannuzzi³, and Piotr P. Ponikowski¹⁸

Conclusion: a long way to go.....

CARDIO  ACTUALIDAD 2011

Insuficiencia cardiaca



A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy

Eric Villard^{1,2*}, Claire Perret³, Françoise Gary^{1,2}, Carole Proust³, Gilles Dilanian^{1,2}, Christian Hengstenberg⁴, Volker Ruppert⁵, Eloisa Arbustini⁶, Thomas Wichter^{7‡}, Marine Germain³, Olivier Dubourg⁸, Luigi Tavazzi⁹, Marie-Claude Aumont¹⁰, Pascal DeGroote¹¹, Laurent Fauchier¹², Jean-Noël Trochu^{13,14}, Pierre Gibelin¹⁵, Jean-François Aupetit¹⁶, Klaus Stark⁴, Jeanette Erdmann¹⁷, Roland Hetzer¹⁸, Angharad M. Roberts¹⁹, Paul J.R. Barton^{20,21}, Vera Regitz-Zagrosek²², Cardiogenics Consortium[§], Uzma Aslam^{1,2}, Laëtitia Duboscq-Bidot^{1,2}, Matthias Meyborg⁷, Bernhard Maisch⁵, Hugo Madeira²³, Anders Waldenström²⁴, Enrique Galve²⁵, John G. Cleland²⁶, Richard Dorent²⁷, Gerard Roizes²⁸, Tanja Zeller²⁹, Stefan Blankenberg²⁹, Alison H. Goodall³⁰, Stuart Cook^{19,20}, David A. Tregouet³, Laurence Tiret³, Richard Isnard^{1,2}, Michel Komajda^{1,2}, Philippe Charron^{1,2†}, and François Cambien^{2,31†}

GENÉTICA e INSUFICIENCIA CARDÍACA

1. Los investigadores del estudio **CHARGE** hicieron un metaanálisis para evaluar el riesgo de desarrollar IC en la población general. Este metaanálisis de 2,5 millones de SNPs en 24.000 personas, para la incidencia de IC solo se identificaron dos locus.

- En el 15q22 cerca de ubiquitin-specific peptidase 3 (USP3) y carbonic anhydrase XII (CA12)
- En el 12q14 cerca de la immunoglobulin -like 3 domains 3 (LRIG3)

Smith NL et al. Circ Cardiovasc Genet 2010;3:256–266

2. Un primer trabajo : Genome-Wide Association Study (GWAS) para diferentes locus que contribuyen a la miocardiopatía dilatada.

- 1179 pacientes con MCD y 1108 controls
- Test : 517 382 single nucleotide polymorphisms (SNPs).

Resultados :

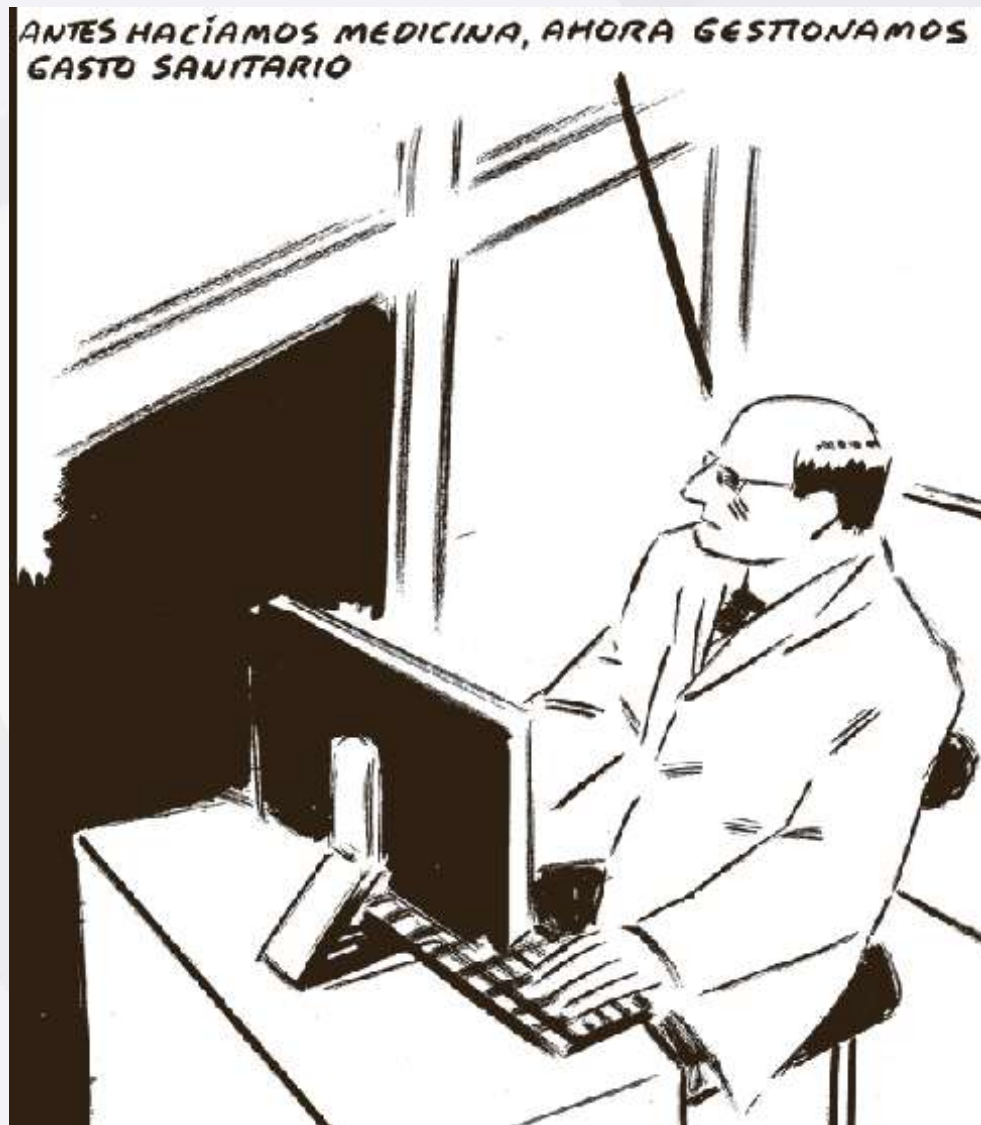
1. Gen en el cromosoma 10 : locus BAG3
2. Gen en el cromosoma 1 : locus HSPB7 y CLCNKA

Villard E et al. Eur Heart J. 2011; 32: 1065–1076

NOVEDADES EN IC 2010-2011

APUNTES BREVES

- Estudio **CHAMPION** (Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in CHF) ha estat publicat (Lancet 2011). La implantacióN del dispositiu mostró un 30% de reduccióN en el objectiu primario : hospitalizacióN per IC.
- **SENSE-HF** (intrathoracic impedance monitoring) Eur Heart J 2011 (in press) muestra una baja sensibilidad en la prediccióN de eventos relacionados con IC.
- Terapia de ResincronizacióN: **Estudi RAFT**. *Patients with NYHA class II or III heart failure, a wide QRS complex, and left ventricular systolic dysfunction, the addition of CRT to an ICD reduced rates of death and hospitalization for heart failure.* Tang A et al. N Engl J Med 2010;363:2385-95.
- Los niveles séricos bajos de vitamin-D se han relacionatdo con una mayor mortalidad por IC segun el Third National Health and Nutrition Examination Survey (**NHANES3**) presentado al Heart Failure Society of America 2010 Scientific Meeting .Otras evidencias: European Journal of Heart Failure .2011;13, 619–625.
- Estudi **GISSI-HF** trial (7000 pacientes con disfuncióN ventricular) tratados con ácidos grasos omega-3 : HR 0.91 (95% CI 0.833–0.998) mortalitat total y 0.92 (95% CI 0.849–0.999) por mortalidad total /hospitalizacióN cardiovascular .



El País, 10 de Septiembre de 2011

CARDIO  ACTUALIDAD 2011

Insuficiencia cardiaca