



# MANEJO CLINICO DE LA DM2 DESDE EL PUNTO DE VISTA DE MEDICINA INTERNA

JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
FEA M. INTERNA HCSO

Presidente de la Sociedad Asturiana de Medicina Interna



# CASO CLÍNICO

- ANTECEDENTES PERSONALES:

- Varón de 77 años.
- Vive en Cangas del Narcea con su mujer.
- Técnico de lavadoras jubilado.
- Exfumador de 60 cigarros al día hasta hace 14 años, durante 15 años.
- Ex-bebedor severo desde 2012.
- HTA.DM2 desde el 2012.Dislipemia. Hiperuricemia con crisis gotosas.
- Obesidad morbida grado II con IMC 36, 71 Kg/m<sup>2</sup>.
- Aneurisma de arteria cerebral anterior , estable en última revisión en RMN en Enero del 2016 de 5x4mm.
- En 2012 episodio FA e IC, objetivándose una disfunción del VI severa y dilatación de la AI sin hipertensión pulmonar.

# CASO CLÍNICO

- ANTECEDENTES PERSONALES:

- ETT Octubre del 2013: Mala ventana, AI dilatada. VI dilatado de aspecto esferoidal, con la función sistólica severamente deprimida por hipocontractilidad generalizada. VM fibrosada, con apertura conservada sin reflujo. Vao fibrosada sin reflujo. VD sin hipertensión pulmonar. Grasa epicárdica.
- NYHA II-III
- Ingresos por IC en 2013, 2014, 2015.
- FA permanente.
- SAOS desde 2012 en tratamiento con CPAP.
- Polineuropatía sensitivo-motora por EMG en 2016.
- Hepatopatía enólica previa con hígado graso no cirrótico.

# CASO CLÍNICO

- ANTECEDENTES PERSONALES:

- Diagnosticado de Síndrome de Leriche el 16/3/2009 con stent en femoral derecha, previo a ello tenía un ITB MID DE 0, tras el stent EL ITB derecho 0.41, tras ello fue intervenido de By-pàss femoro-femoral derecha-izquierda el 20/2/2014 precisando tres meses de ingreso por complicaciones locales, una neumonía nosocomial, EAP, y cuadro de diarrea por clostridium difficile.
- NAC LID en Febrero del 2014.
- Diarrea por Campylobacter en Enero del 2015, con Insuficiencia renal aguda resolviéndose y quedando con un FG de 63ml/min.
- Hipotiroidismo primario.

# CASO CLÍNICO

- **TRATAMIENTO DICIEMBRE DEL 2015:**

- CPAP nocturna.
- Rabeprazol 20mg.
- Bisoprolol 5 mg 1cp por la noche.
- Furosemida 40 mg 1cp por la mañana y medio al mediodía.
- Apixabán 5 mg 1cp cada 12h.
- Eplerenona 50mg 1cp al mediodía.
- Alopurinol 300 mg 1cp por la noche.
- Pitavastatina 4mg 1cp por la noche.
- Ezetimiba 10mg 1cp por la noche.
- Ramipril 5mg 1cp al mediodía.
- Metformina 1000mg 1cp cada 12h.
- Levotiroxina 25 mcg por la mañana.
- Estaba desde hacía dos meses en el ensayo Harmony Outcomes con albiglutide 30mg o placebo (Octubre 2015 HB1ac 7.4%)

# CASO CLÍNICO

- EXPLORACIÓN FÍSICA DICIEMBRE DEL 2015:
  - TA 120/93
  - Peso 110 kg Talla 177 cm IMC 35.11 Kg/m<sup>2</sup> (Dos meses antes pesaba 115 kg IMC 36.71Kg/m<sup>2</sup>, cuando entró en el HARMONY OUTCOMES)
  - COC.BEG.Normocoloreado y normohidratado. NO IY.Eupneico en reposo.
  - AC: RsCsAs a 82lpm sin soplos ni roces.
  - AP: mvc.
  - Abdomen blando, depresible , no palpo masas ni megalias, peristalsis positiva.
  - Msls:No edemas, no signos de TVP. Pedios positivos.

# CASO CLÍNICO

- **ENFERMEDAD ACTUAL DICIEMBRE DEL 2015:**
  - AMPA 130-140/75-80.
  - Refiere tener menos apetito, come menos, estuvo hace dos meses un poco revuelto, pero ahora no lo está
  - Se hacía alguna glucemia capilar , sólo basales, estaban entre 120-135 mg/dl.
  - Claudicación ocasional subiendo cuestras.
  - Disnea en llano si camina un poco rápido y a veces al hacer tareas en casa.
  - No dolor torácico ni palpitaciones.
  - OPN de 2 almohadas, no DPN.
  - No aumento de edemas.

# CASO CLÍNICO

## • EVOLUCIÓN:

### ❖ PESO e IMC:

- Mayo 2016: Peso 107 kg IMC 34.15 Kg/m<sup>2</sup>.
- Diciembre 2016 Peso 105 Kg IMC 33.52Kg/m<sup>2</sup>
- Mayo 2017 Peso 107.2 Kg IMC 34.22 Kg/m<sup>2</sup>.

### ❖ LDL COLESTEROL:

- Mayo 2016: 62 mg/dl.
- Diciembre 2016 59 mg/dl.
- Mayo 2017: 65 mg/dl

### ❖ Hemoglobina glicosilada:

- Mayo 2016: 6.5% mg/dl.
- Diciembre 2016 6.9% mg/dl.
- Mayo 2017: 7.5% mg/dl



# CASO CLÍNICO

- ANALITICA MAYO DEL 2017:

- HEMOGRAMA: HB 14;VCM 88;Leucocitos 9600 con formula normal; Plaquetas 224000.
- Bioquímica: Glu 144; Sodio 136;Potasio 4.3; Urea 52; Cr 1.22; FG> 60; PFH normales; BRT 0.9; TG 106; CT 128;HDL 41;LDL 65; Calcio y Fósforo normal;
- Hb1ac 7.5%
- TSH, Folato y B12 normal.
- Ekg: FA a 85lpm y BIRHH.
- Microalbuminuria (medida como cociente albumina/creatinina): 55 mg/g , tenia una previa de 47mg/g.

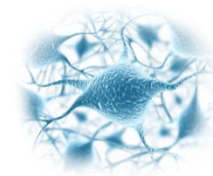
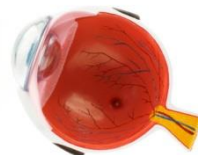
# CASO CLÍNICO

- IMPRESIÓN DIAGNOSTICA EN MAYO DEL 2017:
  1. DM2 con regular control.
  2. Dislipemia con buen control.
  3. Disfunción sistólica severa.
  4. FA permanente.
  5. Posible nefropatía diabética.
  6. Obesidad grado II.
  7. Enfermedad arterial periférica.

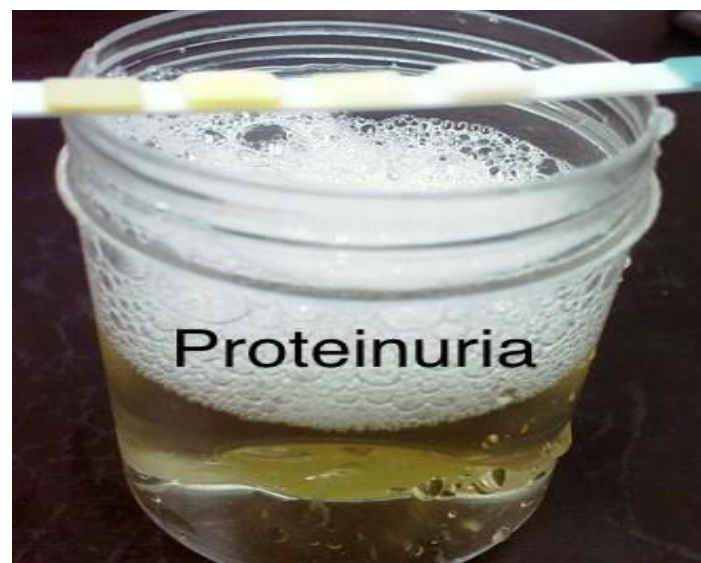
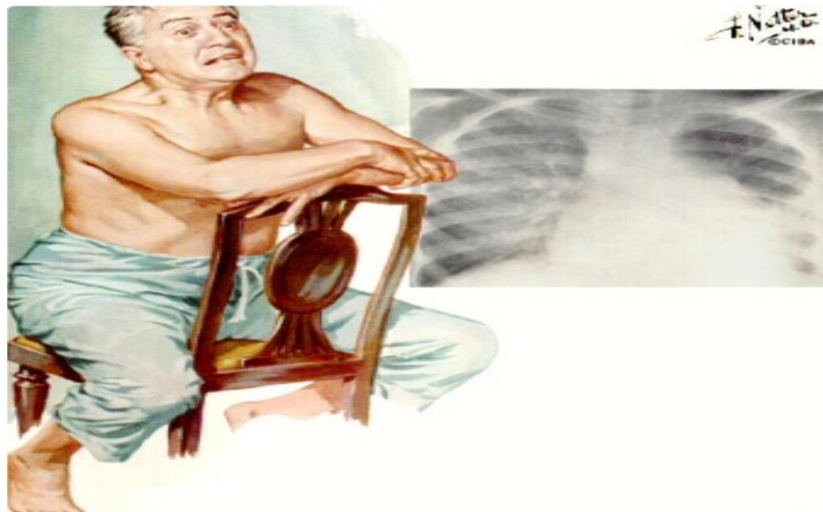
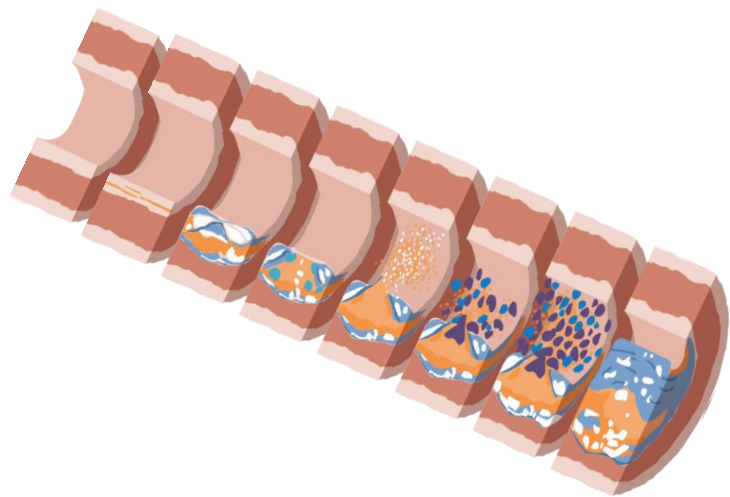
# Importancia relativa del control de cada FR según complicaciones en la DM2

|                  | Retinop | Nefrop | Coronaria | Cerebral | Periférica | Neuropatía |
|------------------|---------|--------|-----------|----------|------------|------------|
| Genética         | ++      | ++     | ++        | ++       | ++         | +          |
| Etnia            | +/-     | +/-    | +/-       | +/-      | +/-        | +/-        |
| Tiempo evolución | ++      | ++     | +         | +        | +          | ++         |
| Glucemia         | ++      | ++     | +/-       | +/-      | +/-        | ++         |
| Presión arterial | ++      | ++     | ++        | ++       | +          | -          |
| Lípidos          | +       | +      | ++        | ++       | ++         | -          |
| Tabaco           | +       | +      | ++        | ++       | ++         | +          |
| Obesidad         | +       | +      | +         | +        | +          | +          |

++ Intensa  
 + Moderada  
 +/- Dudosa  
 - Negativa

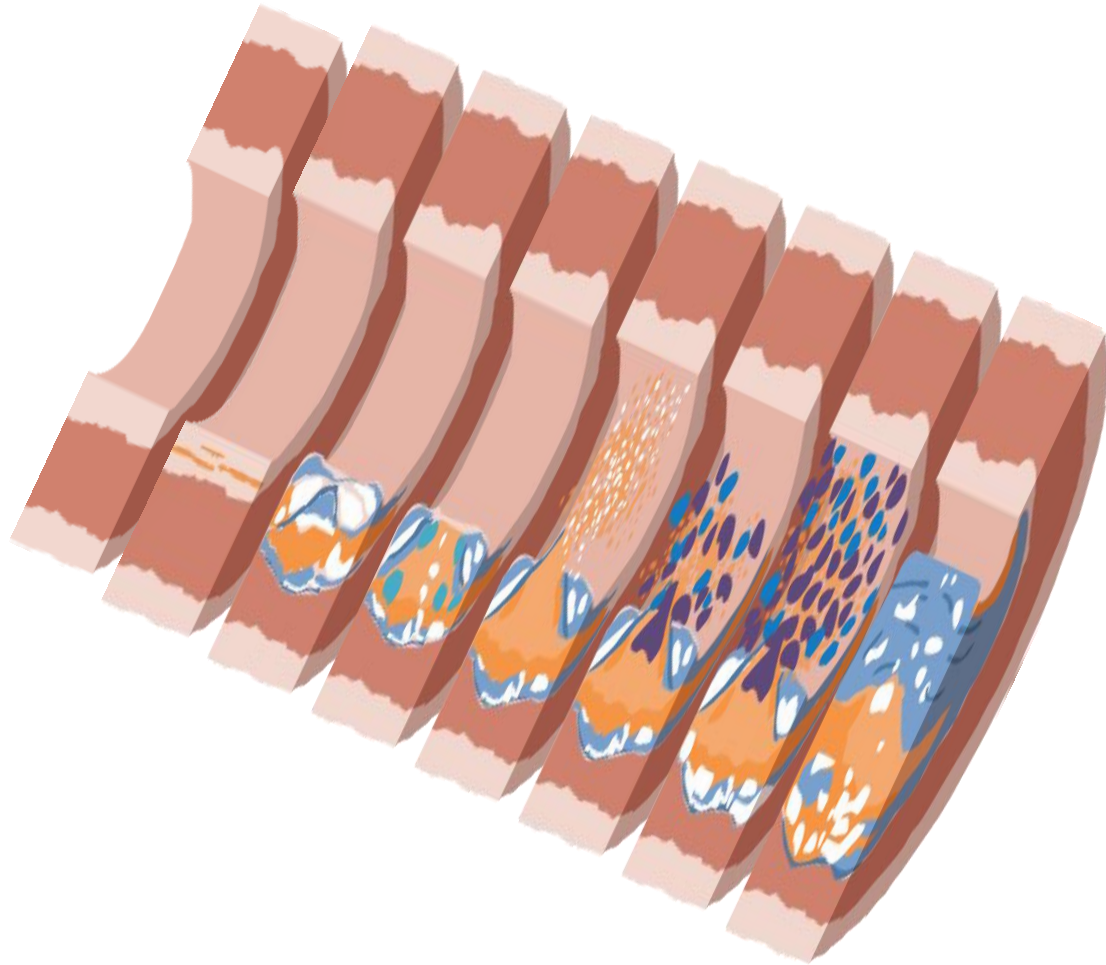


# PROBLEMAS CARDIOVASCULARES





## Impacto de los diferentes factores de riesgo cardiovascular sobre el riesgo coronario (UKPDS 23)



|                 |             |             |                         |
|-----------------|-------------|-------------|-------------------------|
| Colesterol-LDL  | (p <0,0001) | ▲ 39 mg/dl  | ▲ 57 % riesgo coronario |
| Colesterol -HDL | (p <0,0001) | ▼ 3,9 mg/dl | ▲ 15 % riesgo coronario |
| HbA1c           | (p =0,002)  | ▲ 1 punto   | ▲ 11 % riesgo coronario |
| PAS             | (p =0,007)  | ▲ 10 mm Hg  | ▲ 15 % riesgo coronario |
| Tabaquismo      | (p =0,056)  | Fumar       | ▲ 41 % riesgo coronario |



# OBJETIVOS DE CONTROL EN PACIENTES CON DM2 ADA 2018

- 1. CONTROL GLUCÉMICO:

- Hb1ac < 7%.
- Glucemia en ayunas 80-130.
- Glucemia postprandial < 180.

Además estos grupos farmacológicos *no producen hipoglucemias* con lo que no solo son *eficaces sino también muy seguros.*

- 2. TA: < 140/90 (Ahora coincide con la SEH), pudiendo ser más estricto en pacientes jóvenes, con riesgo de ictus y con nefropatía (IECAS, ARA II).

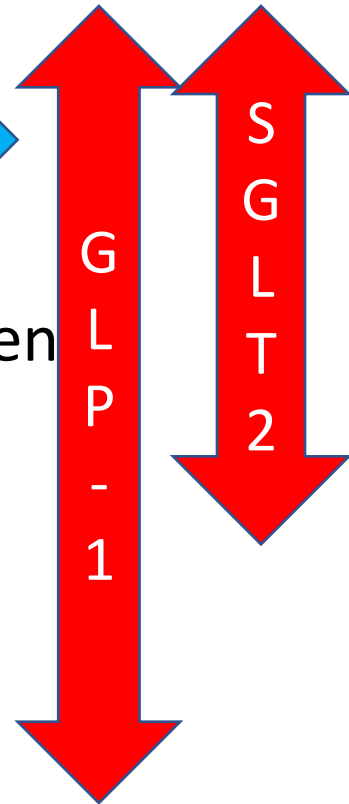
- 3. Lograr y mantener un peso adecuado, si es posible IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>.

- 4. Control lipídico.

- A. ESC 2016:

- I. LDL < 70-100 mg/dl.
    - II. TG < 150 mg/dl.
    - III. HDL > 40 (V) y > 50 (M)

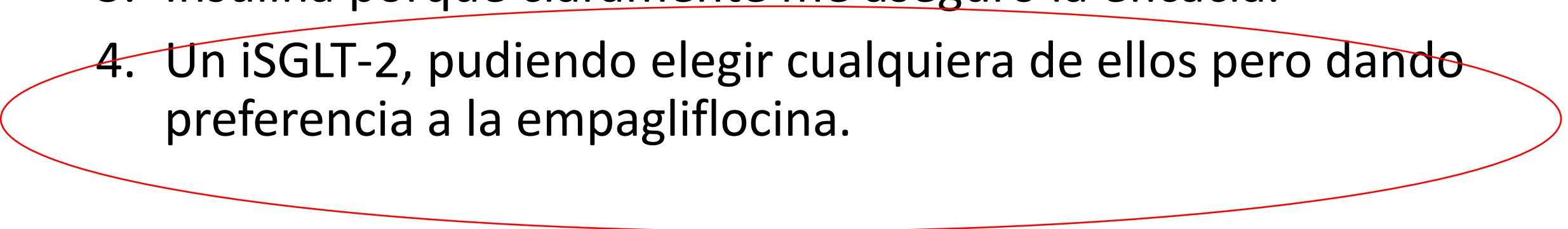
- 5. Abandono tabáquico.



| Familia fármacos | Eficacia   | Hipo-glucemia | Peso   | Efectos CV                                     | Insuf. Cardiac.                                  | Coste | Oral/Sub-cutáneo | Beneficio ERC                                  | Uso ERC                                                                                   | Consideración adicional                                                                                   |
|------------------|------------|---------------|--------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformina       | Alta       | No            | Neutro | Beneficio                                      | Neutro                                           | Bajo  | Oral             | Neutro                                         | Contraindicada si FGe <30                                                                 | Deficit vit B12<br>E. gastrointestinales                                                                  |
| I-DPP4           | Intermedio | No            | Neutro | Neutro                                         | Potencial riesgo:<br>Saxagliptina<br>Alogliptina | Alto  | Oral             | Neutro                                         | Ajustar dosis<br>(liraglutina no precisa ajuste)                                          | Potencial pancreatitis                                                                                    |
| i-SGLT2          | Intermedio | No            | ↓↓     | Beneficio:<br>Canagliflozina<br>Empagliflozina | Beneficio:<br>Canagliflozina<br>Empagliflozina   | Alto  | Oral             | Beneficio:<br>Canagliflozina<br>Empagliflozina | Cana no recomendada si FGe<45<br>Dapa y Empagliflozina contraindicada si FGe<30           | Infec. genitales<br>Hipotensión<br>Riesgo fracturas<br>Cetoacidosis<br>Riesgo amputación (canagliflozina) |
| Ar-GLP1          | Alta       | No            | ↓↓     | Beneficio:<br>Liraglutida                      | Neutro                                           | Alto  | Subcutáneo       | Beneficio:<br>Liraglutida                      | ↑ E. A en IRC<br>Exenatida no FGe<30<br>Lixi cuidado FGe<30                               | E. Gastrointestinal<br>Pancreatitis aguda?<br>Riesgo cáncer tiroides (lira, dula, exenatide)              |
| SU               | Alta       | SI            | ↑↑     | Neutro                                         | Neutro                                           | Bajo  | Oral             | Neutro                                         | Glimipirida, glipizida iniciar de forma conservadora para evitar hipoglucemia             | Riesgo aumentado de muerte CV basado en estudios de SU 1ª generación.                                     |
| Glitazonas       | Alta       | No            | ↑↑     | Potencial beneficio:<br>pioglitazona           | Aumenta el riesgo                                | Bajo  | Oral             | Neutro                                         | No precisa ajuste dosis. Generalmente no recomendada en IR por aumento retención líquidos | Ojo ICC<br>Retención líquidos<br>Riesgo fractura<br>Ca. Vejiga (piogl.)<br>↑c-LDL (rosigl.)               |

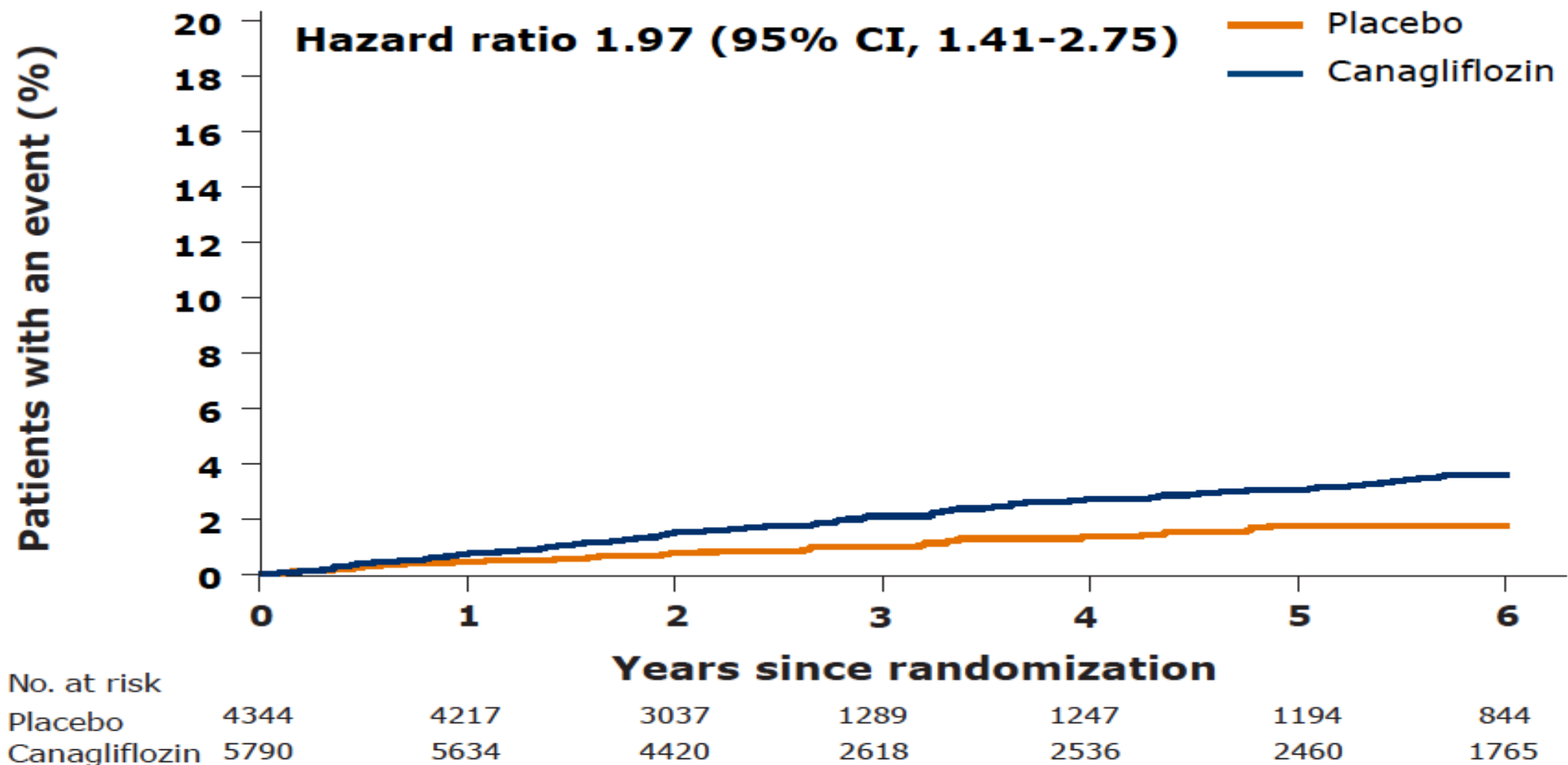


# PREGUNTA 1: Añadido al tratamiento con un AR-GLP-1 y con metformina , ¿ Qué Fármaco crees más correcto asociar?

1. Cualquier iSGLT-2, quizás menos indicado dapagliflocina que aun no tiene estudio de seguridad CV.
  2. Un IDPP-IV por ser un fármaco eficaz y además neutro desde el punto de vista del peso y no producir hipoglucemias.
  3. Insulina porque claramente me aseguro la eficacia.
  4. Un iSGLT-2, pudiendo elegir cualquiera de ellos pero dando preferencia a la empagliflocina.
- 

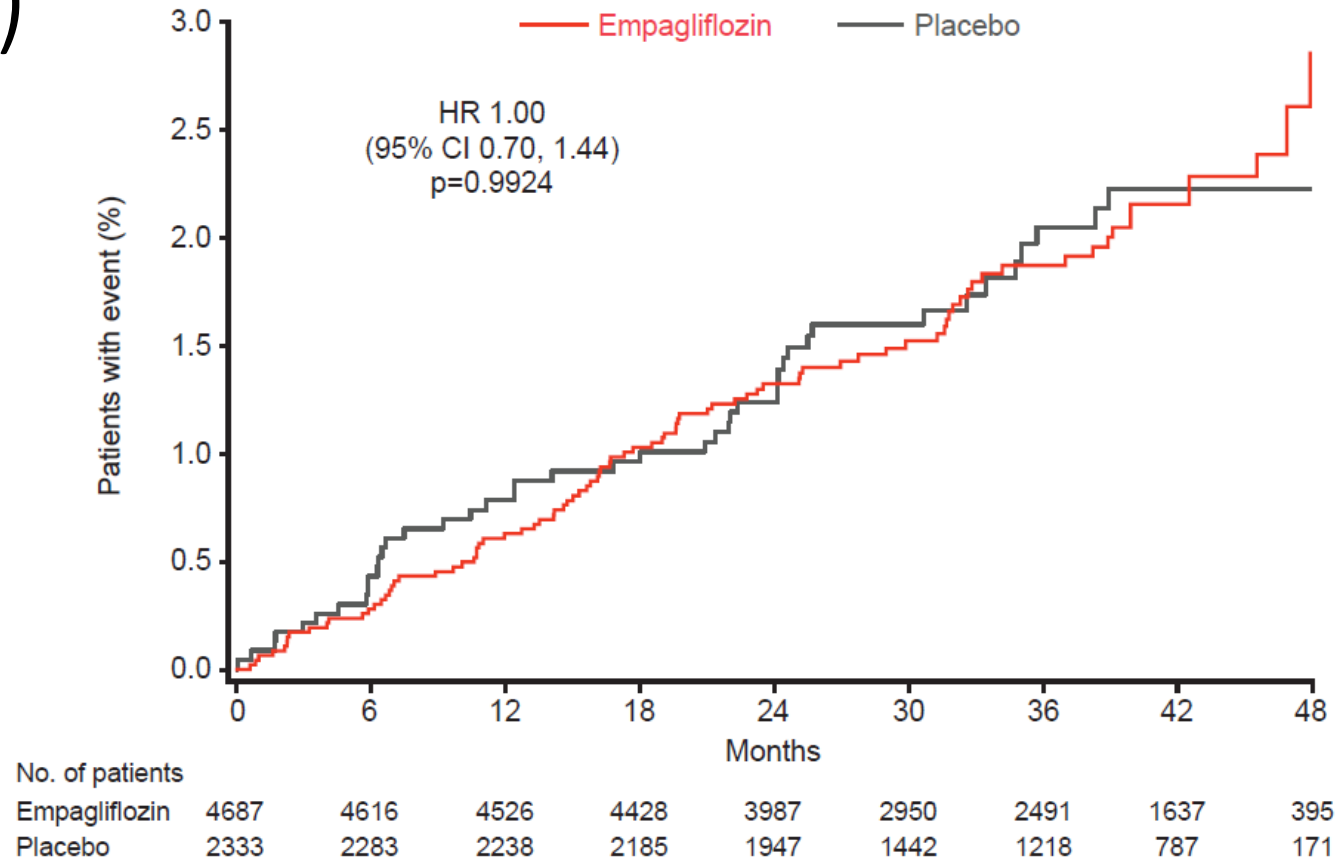


# Lower-extremity Amputations



Increased risk communicated to health authorities, investigators, and providers in 2016 based on IDMC letter.

# Tiempo hasta la primera amputación de MsIs(1)



Analyses in patients who received  $\geq 1$  dose of study drug.

Lower limb amputations were those reported as an adverse event, those reported as a 'medical procedure' in electronic clinical report forms or in investigator comments describing adverse events, or those identified from a systematic search of serious adverse event narratives using the search terms "amput", "disarticul", "resect" and "remov".

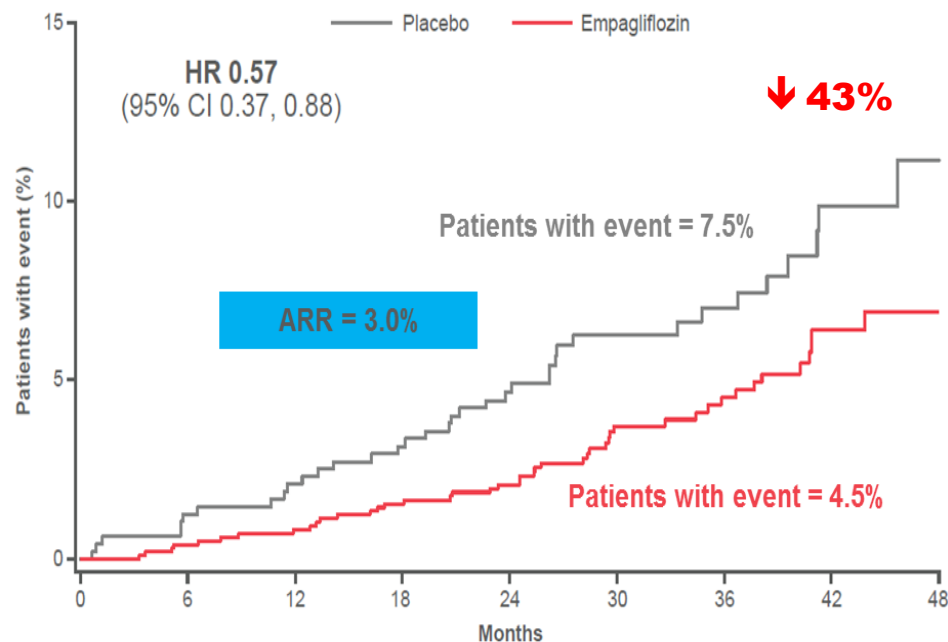
Hazard ratio and 95% CI were based on a Cox proportional hazards model adjusting for baseline age, sex, BMI, HbA1c, estimated glomerular filtration rate and region.

Patients who did not experience an event were censored on the last study visit.



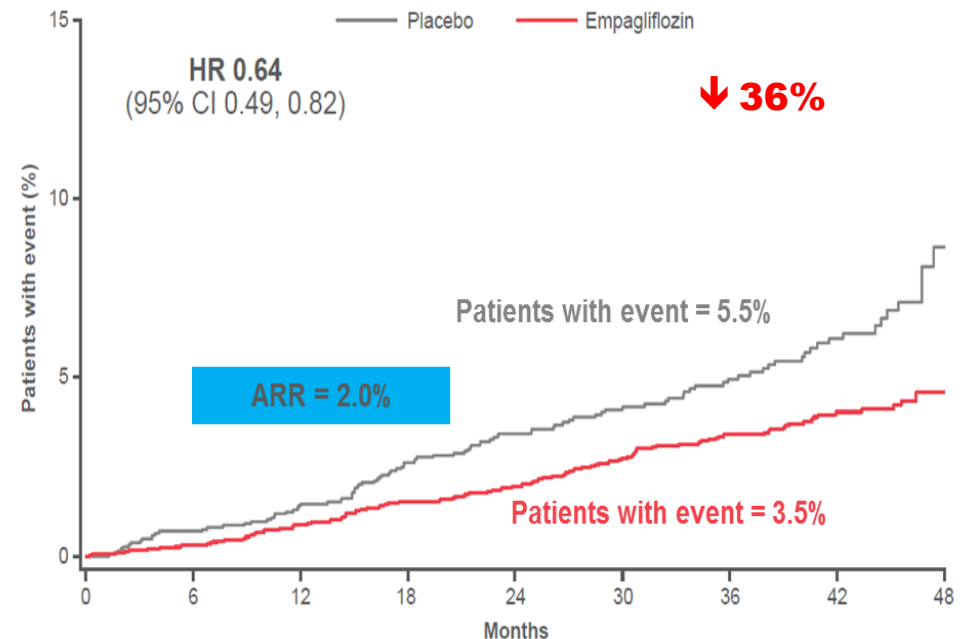
# Muerte CV en pacientes con y sin EAP

## Pacientes con EAP de base



|               |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Placebo       | 479 | 471 | 466 | 458 | 401 | 291 | 229 | 129 | 24 |
| Empagliflozin | 982 | 971 | 962 | 947 | 841 | 576 | 464 | 284 | 78 |

## Pacientes sin EAP de base

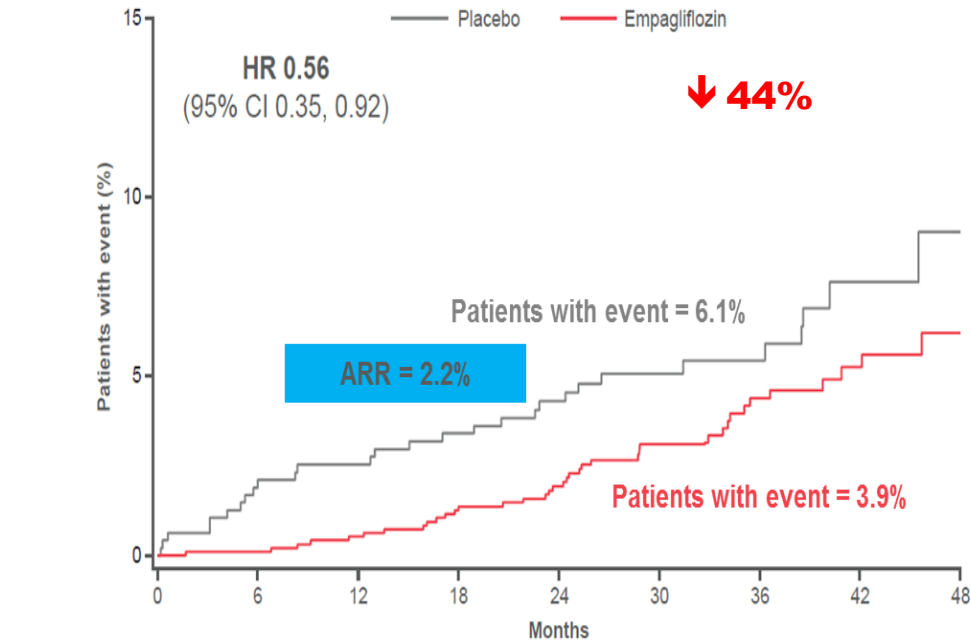


|      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 1853 | 1831 | 1813 | 1785 | 1611 | 1212 | 1052 | 696  | 153 |
| 3704 | 3679 | 3645 | 3608 | 3286 | 2502 | 2152 | 1437 | 336 |

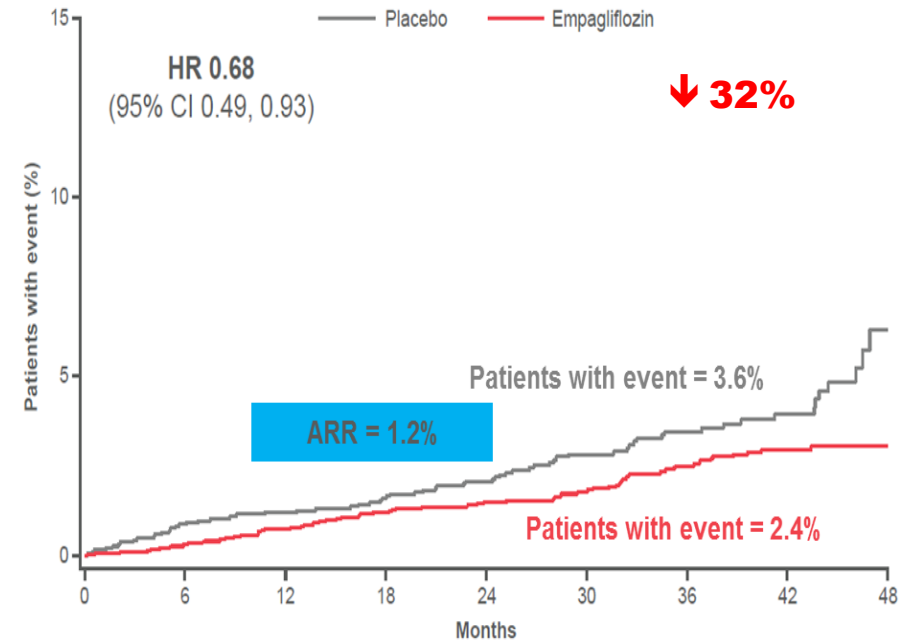
Kaplan-Meier estimates in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 HR and 95% CI are based on Cox regression analyses  
 ARR, absolute risk reduction

# Hospitalización por IC en pacientes con y sin EAP

## Pacientes con EAP de base

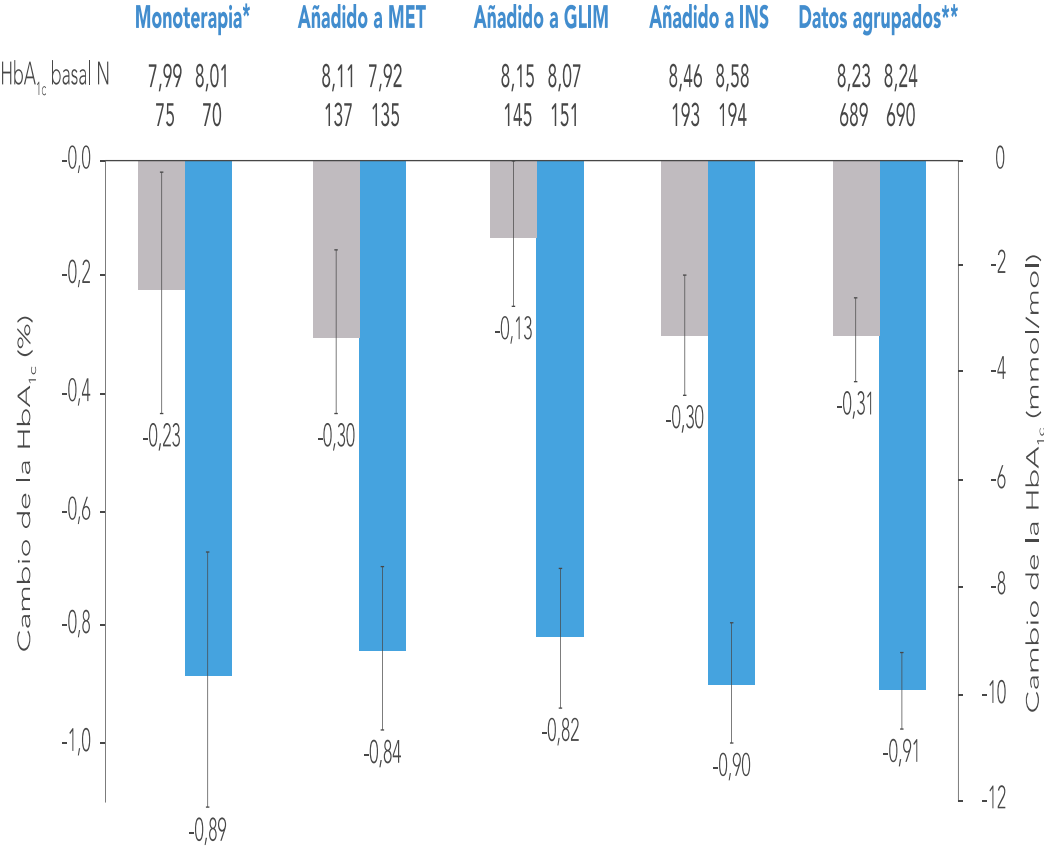


## Pacientes sin EAP de base



Kaplan-Meier estimates in patients treated with  $\geq 1$  dose of study drug  
 HR and 95% CI are based on Cox regression analyses  
 ARR, absolute risk reduction

# Efectos de los iSGLT2 sobre la hb1ac

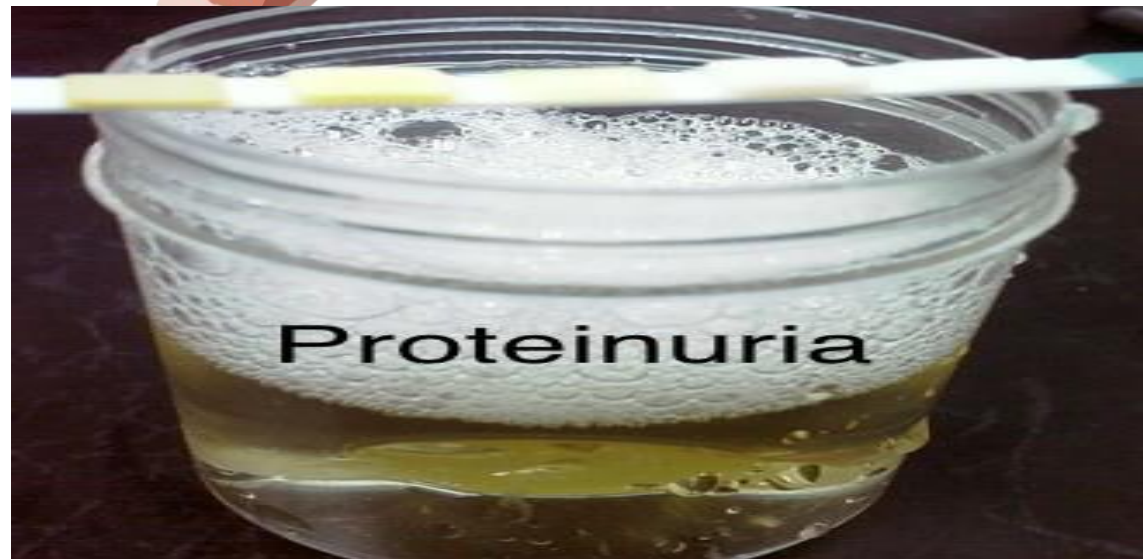
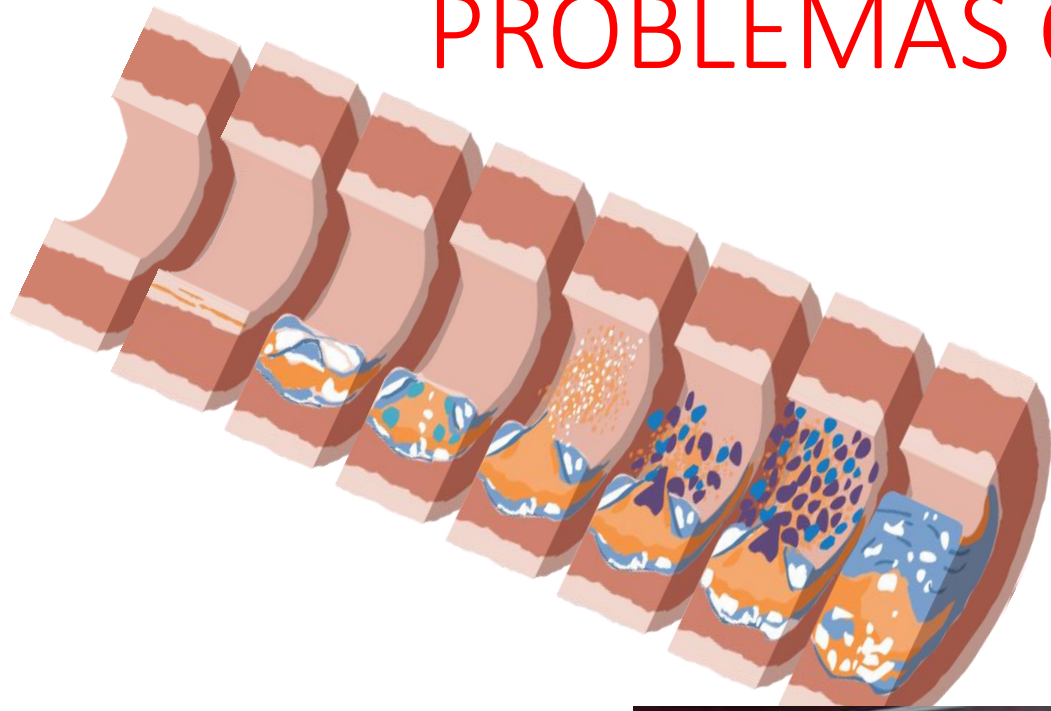


# Perdida de peso con iSGLT2

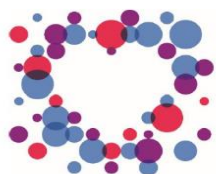
- 2-8 Kg de forma constante y mantenida en el tiempo.
- No hay pacientes no respondedores en este ámbito.
- Entre un 66-72% es pérdida de masa grasa , sobretodo abdominal



# PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

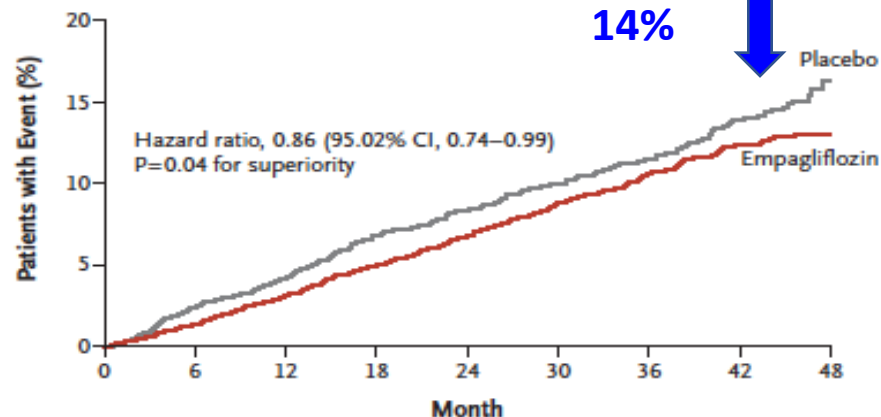






# EMPA-REG OUTCOME®

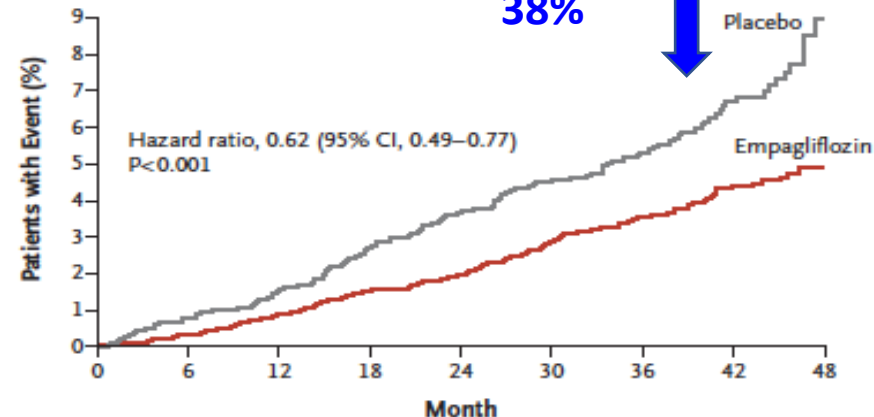
## A Primary Outcome



### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Empagliflozin | 4687 | 4580 | 4455 | 4328 | 3851 | 2821 | 2359 | 1534 | 370 |
| Placebo       | 2333 | 2256 | 2194 | 2112 | 1875 | 1380 | 1161 | 741  | 166 |

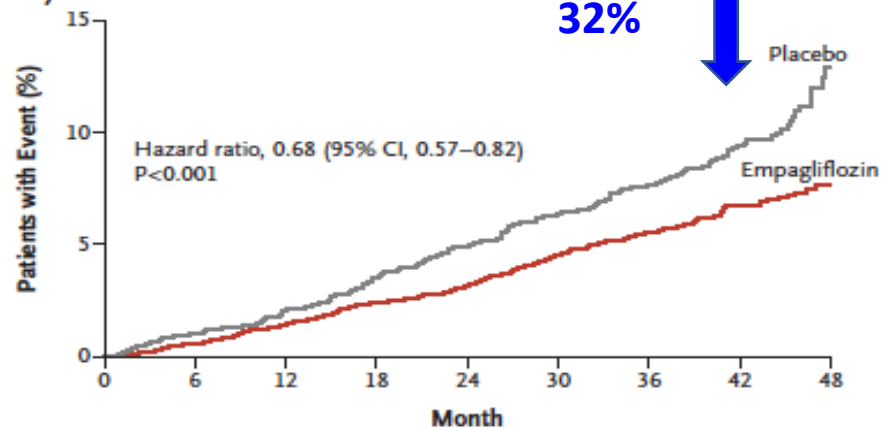
## B Death from Cardiovascular Causes



### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Empagliflozin | 4687 | 4651 | 4608 | 4556 | 4128 | 3079 | 2617 | 1722 | 414 |
| Placebo       | 2333 | 2303 | 2280 | 2243 | 2012 | 1503 | 1281 | 825  | 177 |

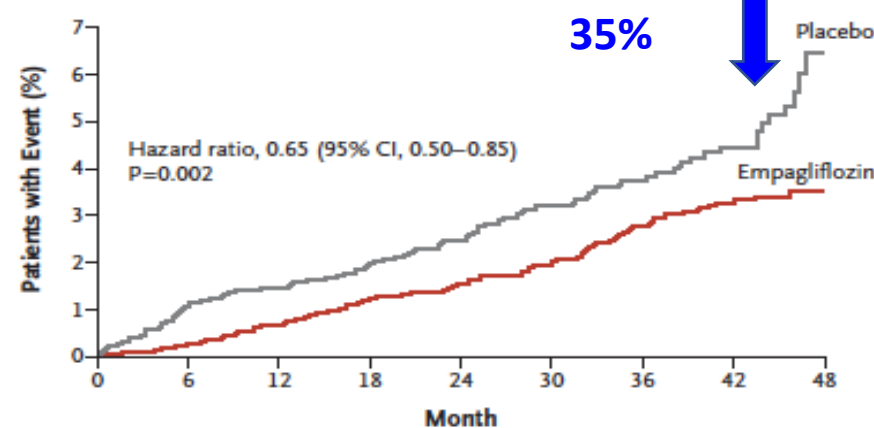
## C Death from Any Cause



### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Empagliflozin | 4687 | 4651 | 4608 | 4556 | 4128 | 3079 | 2617 | 1722 | 414 |
| Placebo       | 2333 | 2303 | 2280 | 2243 | 2012 | 1503 | 1281 | 825  | 177 |

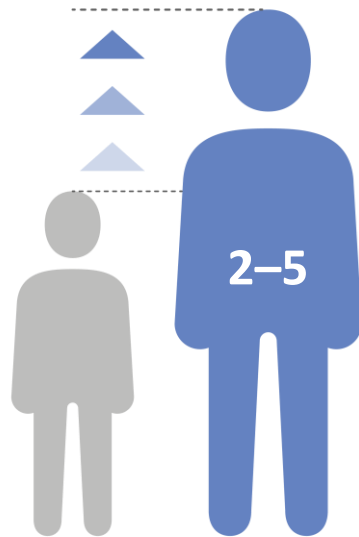
## D Hospitalization for Heart Failure



### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Empagliflozin | 4687 | 4614 | 4523 | 4427 | 3988 | 2950 | 2487 | 1634 | 395 |
| Placebo       | 2333 | 2271 | 2226 | 2173 | 1932 | 1424 | 1202 | 775  | 168 |

# Las personas con DM tienen incrementado el riesgo de IC



La personas con DM tiene de 2-5 veces más riesgo de DM2

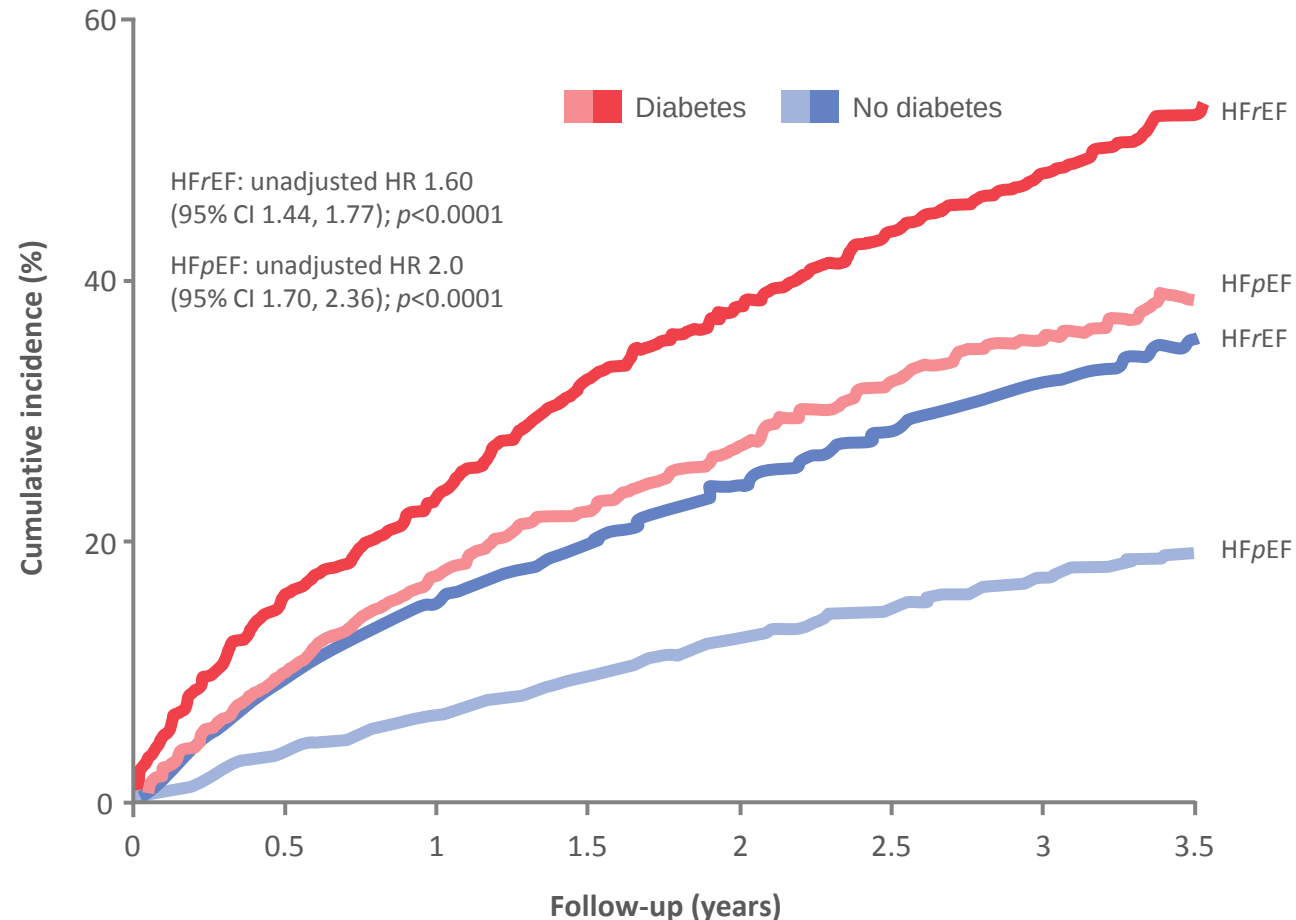


La DM confiere un 60-80% más de probabilidad de Muerte CV o mortalidad por cualquier causa en aquellos con IC

\*Synthesised based on data from two clinical studies  
1. Kannel WB *et al. Am J Cardiol* 1974;34:29; 2. Cubbon RM *et al. Diab Vasc Dis Res* 2013;10:330; 3. MacDonald MR *et al. Eur Heart J* 2008;29:1377

# La DM está asociada con peor pronóstico en pacientes con IC

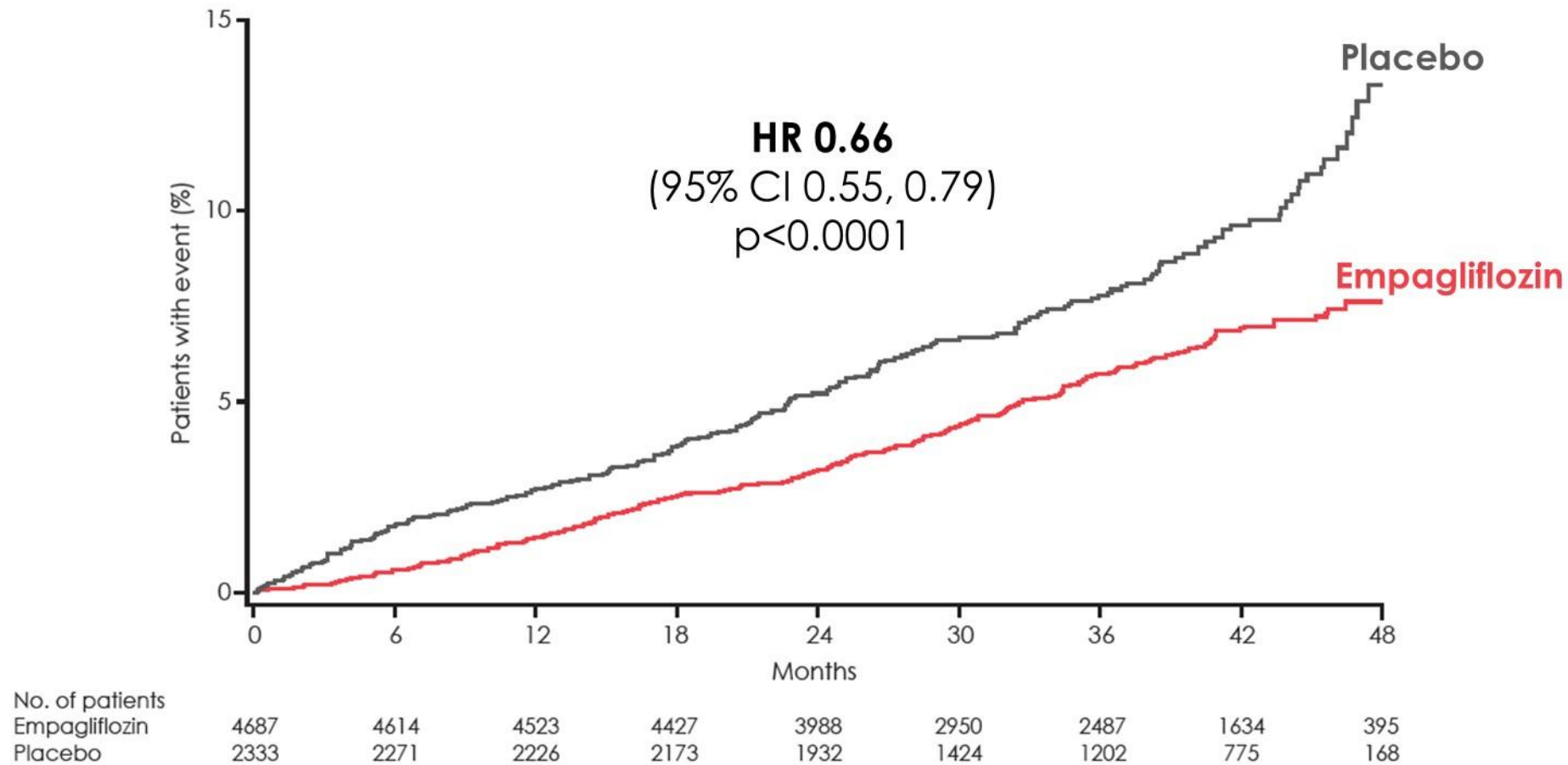
Muerte CV u Hospitalización por IC en pacientes con o sin DM basado en la FE



Abbreviations are defined in the notes page  
\*HRs refer to the risk of CV death or HFrEF in patients with diabetes versus non-diabetes

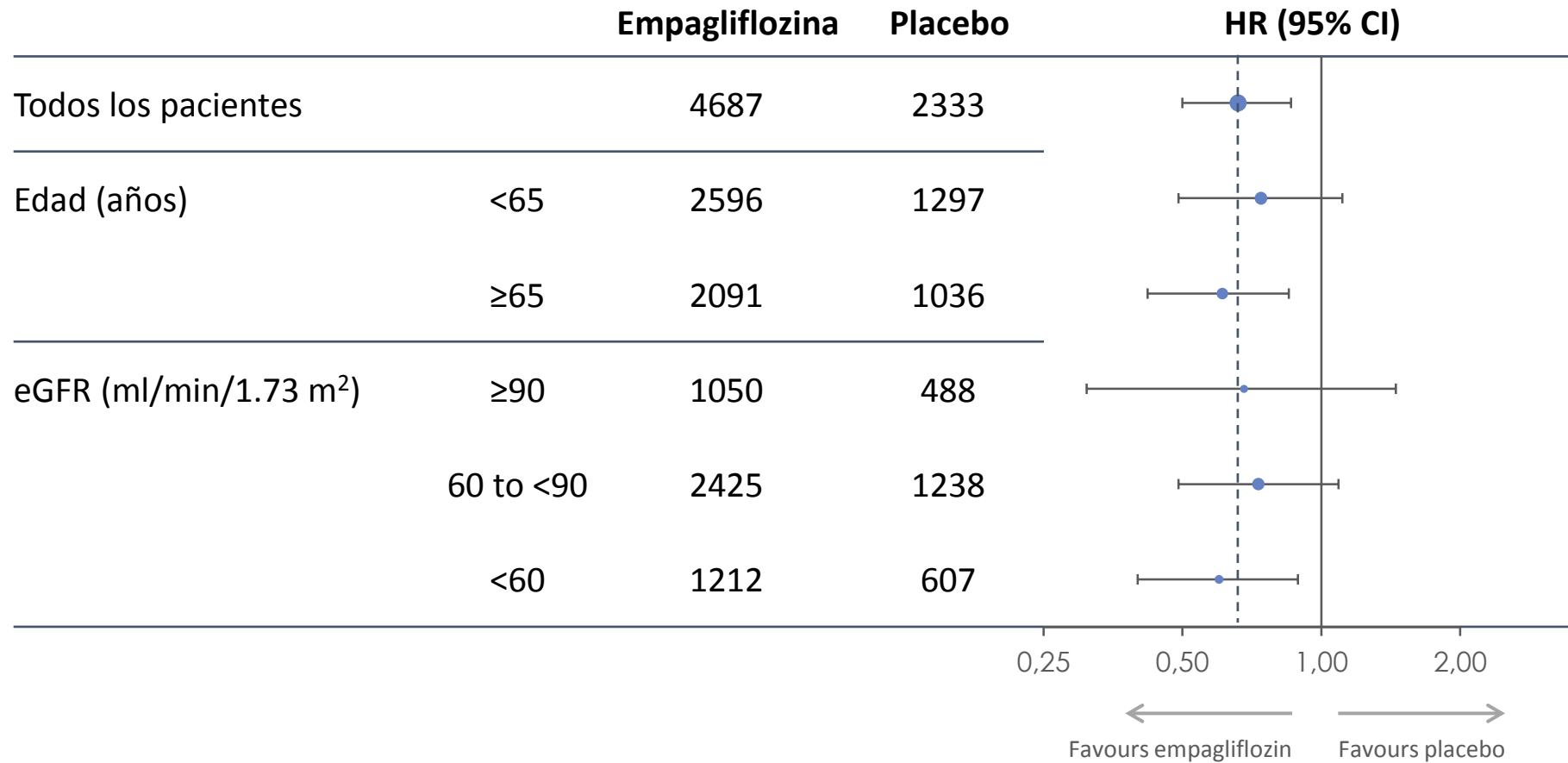
MacDonald MR et al. *Eur Heart J* 2008;29:1377

# Hospitalización por IC o muerte CV



Cumulative incidence function. CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

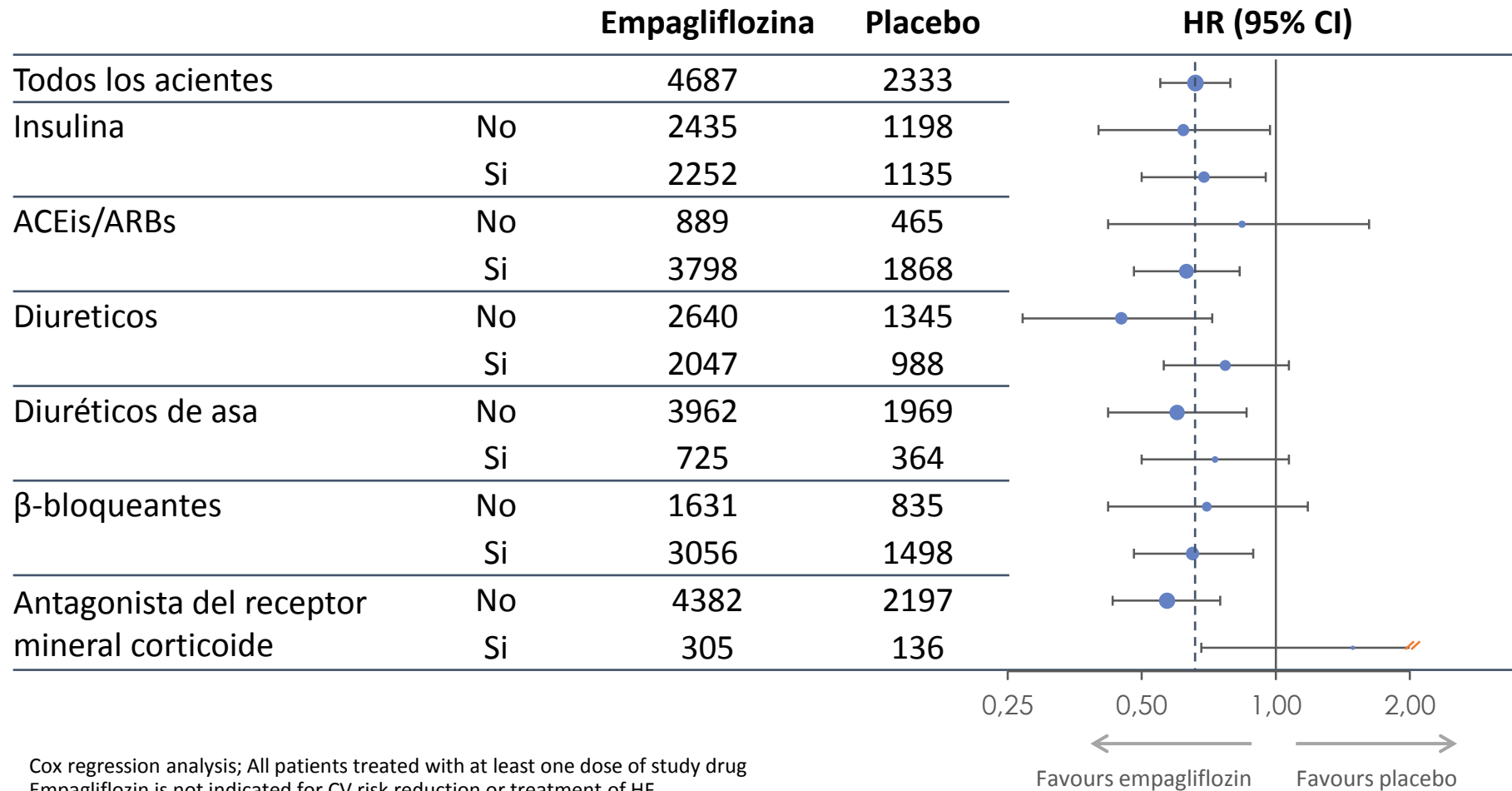
# Hospitalización por IC según las características basales



Cox regression analysis; All patients treated with at least one dose of study drug  
 Empagliflozin is not indicated for CV risk reduction or treatment of HF  
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate;  
 HHF, hospitalisation for HF; HR, hazard ratio  
 Fitchett D *et al. Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehv728



# Hospitalización por IC según la medicación de base

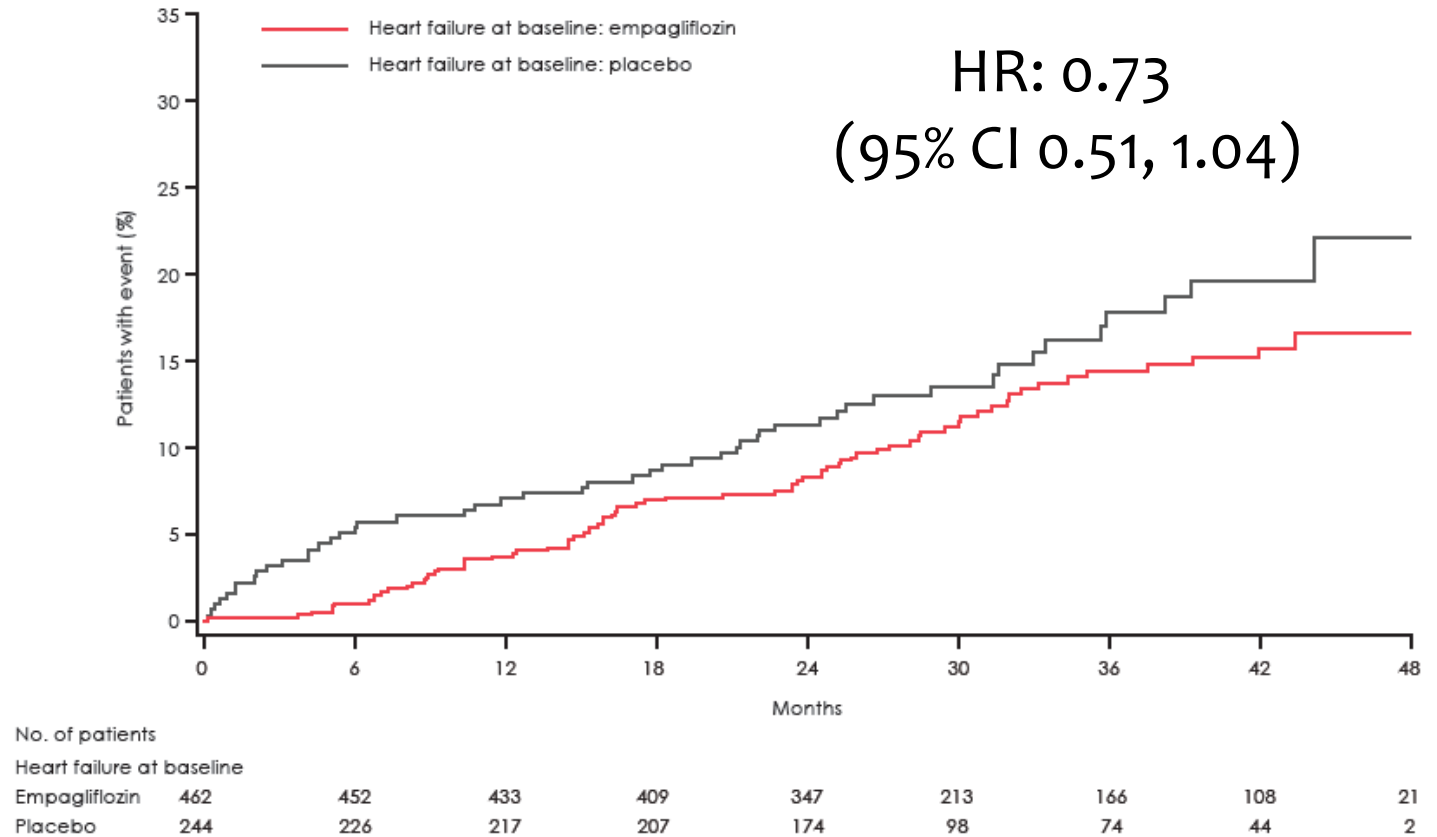


Cox regression analysis; All patients treated with at least one dose of study drug  
 Empagliflozin is not indicated for CV risk reduction or treatment of HF  
 ACEi, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker;  
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate;  
 HHF, hospitalisation for heart failure; HR, hazard ratio  
 Fitchett D *et al. Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehv728

# Efectos sobre la Hospitalización por IC o Muerte CV en pacientes con IC previa:

IC previa:

- Incidencia por 100 pt-año
  - Grupo Placebo :  
8.55 (6.33, 11.11)
  - Grupo Empagliflozina:  
6.36 (5.01, 7.88)

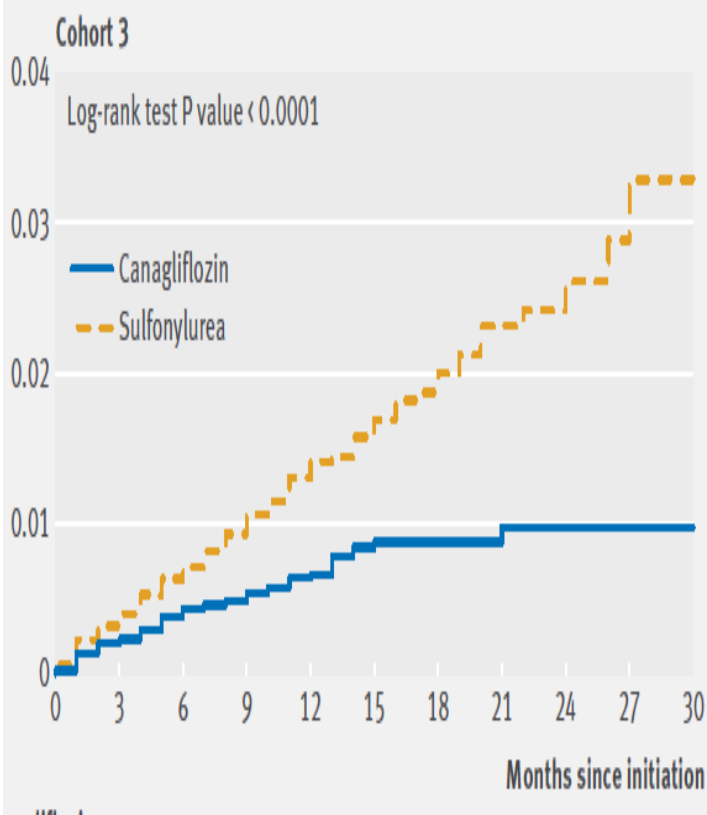
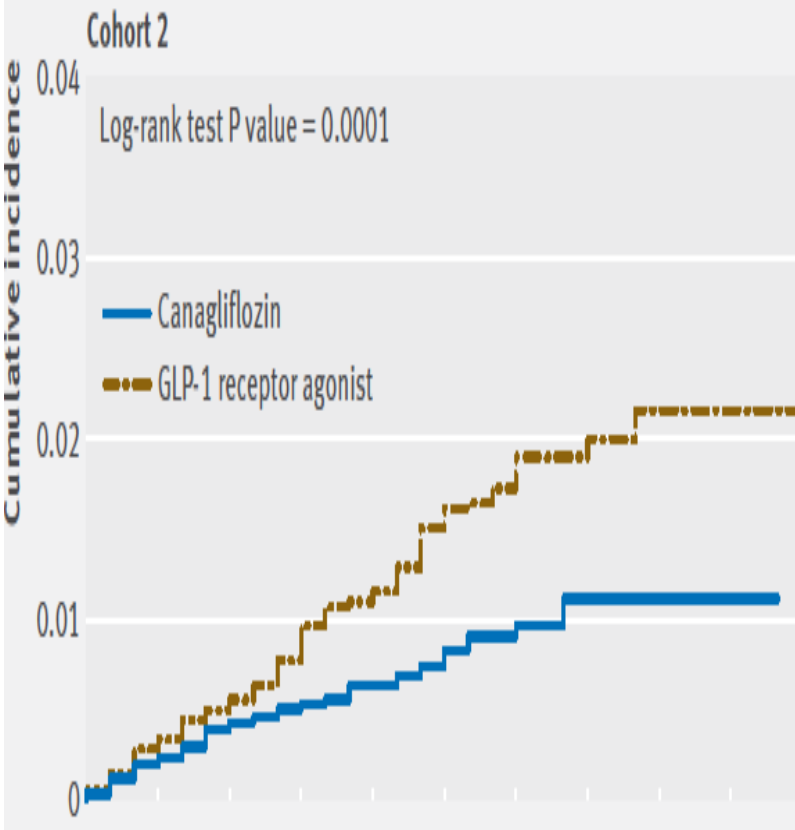
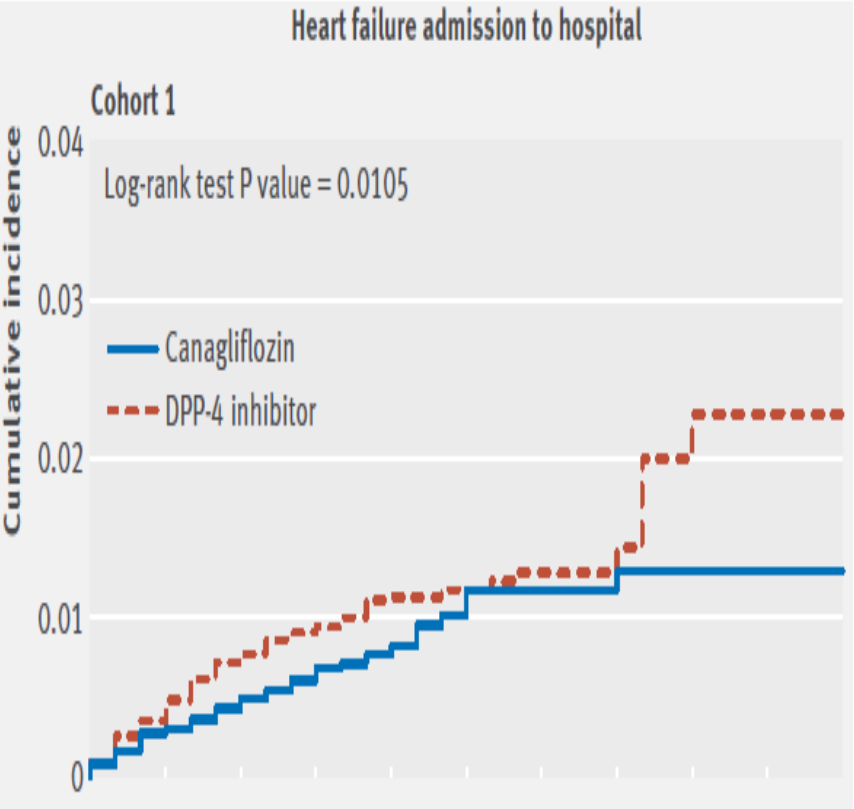


Cite this as: *BMJ* 2018;360:k1119  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1119>

Accepted: 2 January 2018

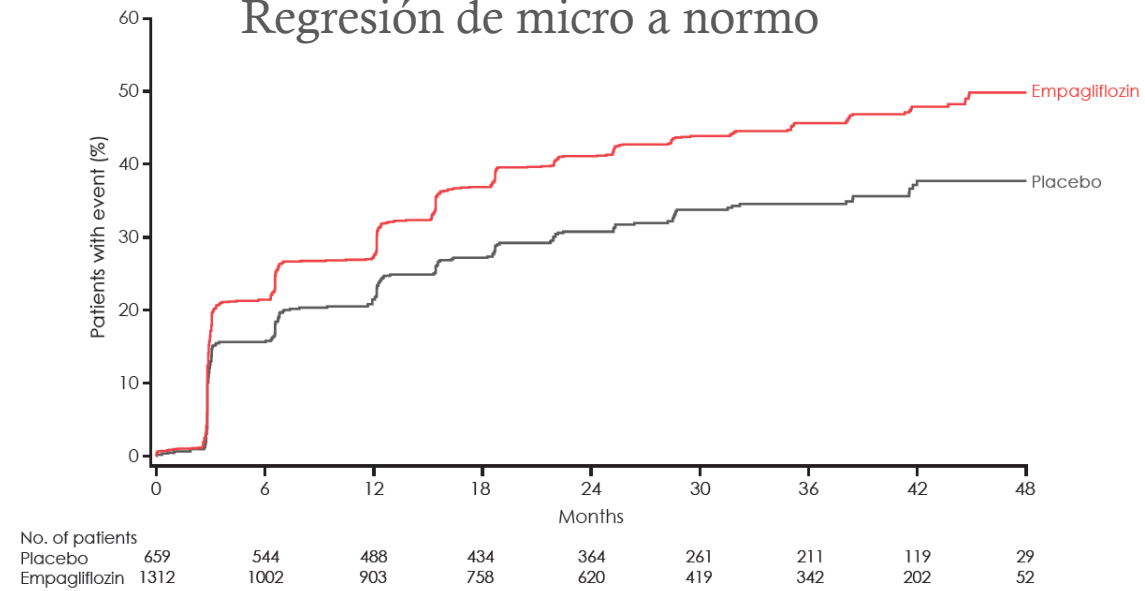
# Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study

Elisabetta Patorno,<sup>1</sup> Allison B Goldfine,<sup>2</sup> Sebastian Schneeweiss,<sup>1</sup> Brendan M Everett,<sup>3</sup> Robert J Glynn,<sup>1</sup> Jun Liu,<sup>1</sup> Seoyoung C Kim<sup>1,4</sup>



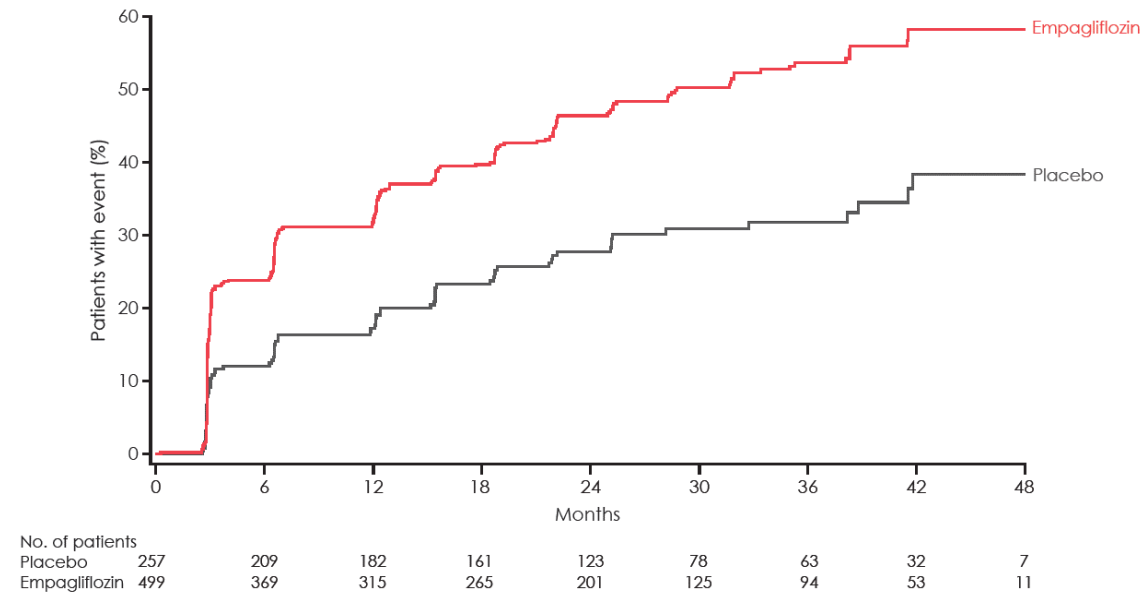
| Characteristics                     | Cohort 1 (n=17 667 pairs) |            | Cohort 2 (n=20 539 pairs) |            | Cohort 3 (n=17 354 pairs) |              |
|-------------------------------------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|--------------|
|                                     | Canagliflozin             | DPP-4i     | Canagliflozin             | GLP-1RA    | Canagliflozin             | Sulfonylurea |
| Mean (SD) follow-up (years)         | 0.6 (0.5)                 | 0.6 (0.5)  | 0.6 (0.5)                 | 0.6 (0.5)  | 0.6 (0.5)                 | 0.6 (0.5)    |
| Heart failure admission to hospital |                           |            |                           |            |                           |              |
| No of events (*)                    | 91 (8.9)                  | 124 (12.8) | 94 (7.5)                  | 148 (12.4) | 77 (7.3)                  | 154 (14.4)   |
| Hazard ratio (95% CI)               | 0.70 (0.54 to 0.92)       | NA         | 0.61 (0.47 to 0.78)       | NA         | 0.51 (0.38 to 0.67)       | NA           |

## Regresión de micro a normo



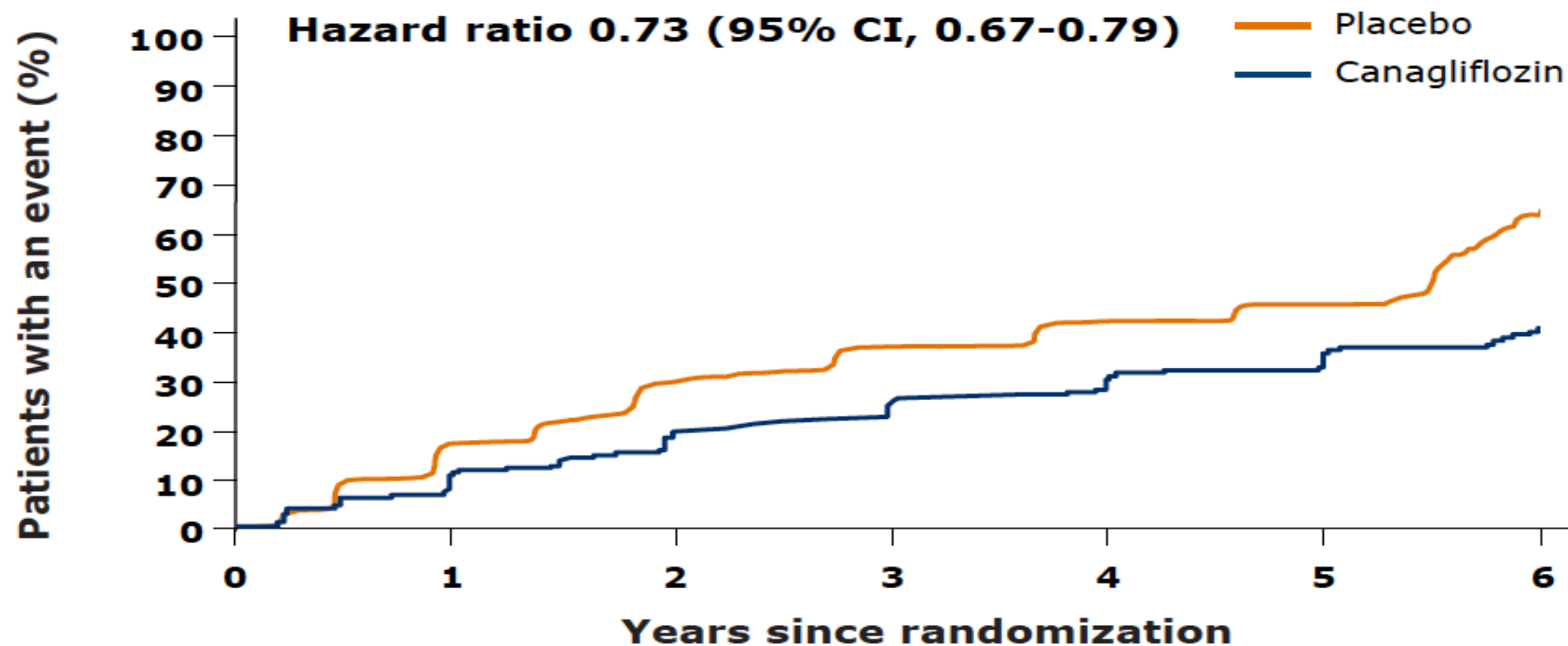
↑ 43%

## Regresión de macro a micro/normo



↑ 82%

# Progression of Albuminuria



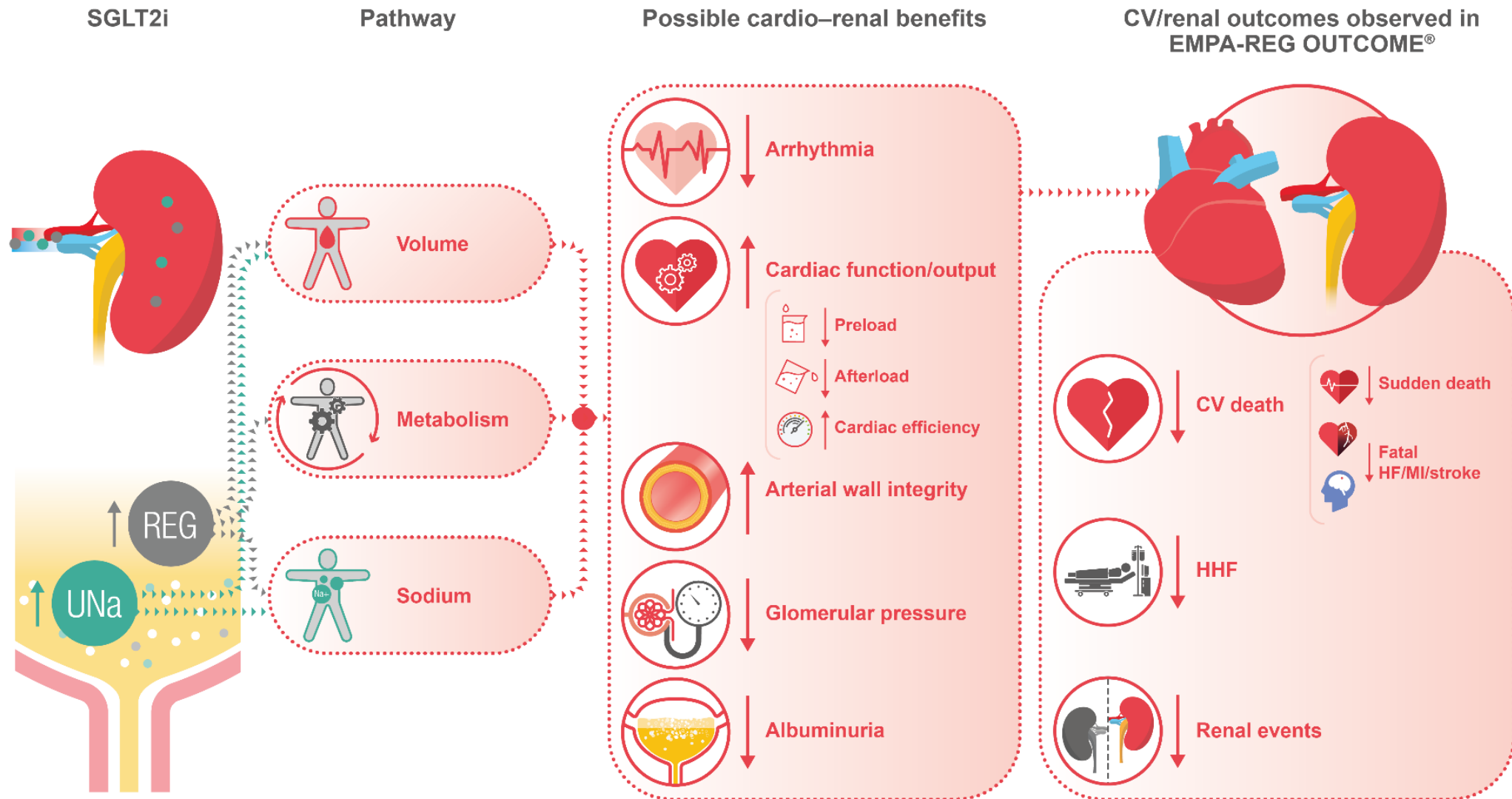
No. of patients

|               |      |      |      |      |      |      |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Placebo       | 3819 | 3096 | 1690 | 724  | 626  | 548  | 303 |
| Canagliflozin | 5196 | 4475 | 2968 | 1730 | 1528 | 1354 | 775 |

Intent-to-treat analysis



# Proposed mechanisms for reduction in HF outcomes



REG, removal of excess glucose; UNa, urinary sodium.  
Butler J et al. *Eur J Heart Fail* 2017;doi: 10.1002/ejhf.933.

# CASO CLÍNICO

- TRATAMIENTO MAYO DEL 2017:
  - CPAP nocturna.
  - Rabeprazol 20mg.
  - Bisoprolol 5 mg 1cp por la noche.
  - ***Furosemida 40 mg 1cp por la mañana***
  - Apixabán 5 mg 1cp cada 12h.
  - Eplerenona 50mg 1cp al mediodía.
  - Alopurinol 300 mg 1cp por la noche.
  - Pitavastatina 4mg 1cp por la noche.
  - Ezetimiba 10mg 1cp por la noche.
  - Ramipril 5mg 1cp al mediodía.
  - **Metformina/Empagliflocina 1000mg 1cp cada 12h.**
  - Levotiroxina 25 mcg por la mañana.
  - **Ensayo Harmony Outcomes con albiglutide 30mg o placebo**

# CASO CLÍNICO

- ANALITICA AGOSTO DEL 2017:
  - HEMOGRAMA: HB 14.5;VCM 88;Leucocitos 9600 con formula normal; Plaquetas 224000.
  - Bioquímica: Glu 122; Sodio 139;Potasio 4.1; Urea 45; Cr 1.16; FG> 60; PFH normales; BRT 0.9; TG 102; CT 127;HDL 44;LDL 68; Calcio y Fósforo normal;
  - Hb1ac 6.6%
  - TSH, Folato y B12 normal.
  - Ekg: FA a 80lpm y BIRIHH.
  - Microalbuminuria negativa.

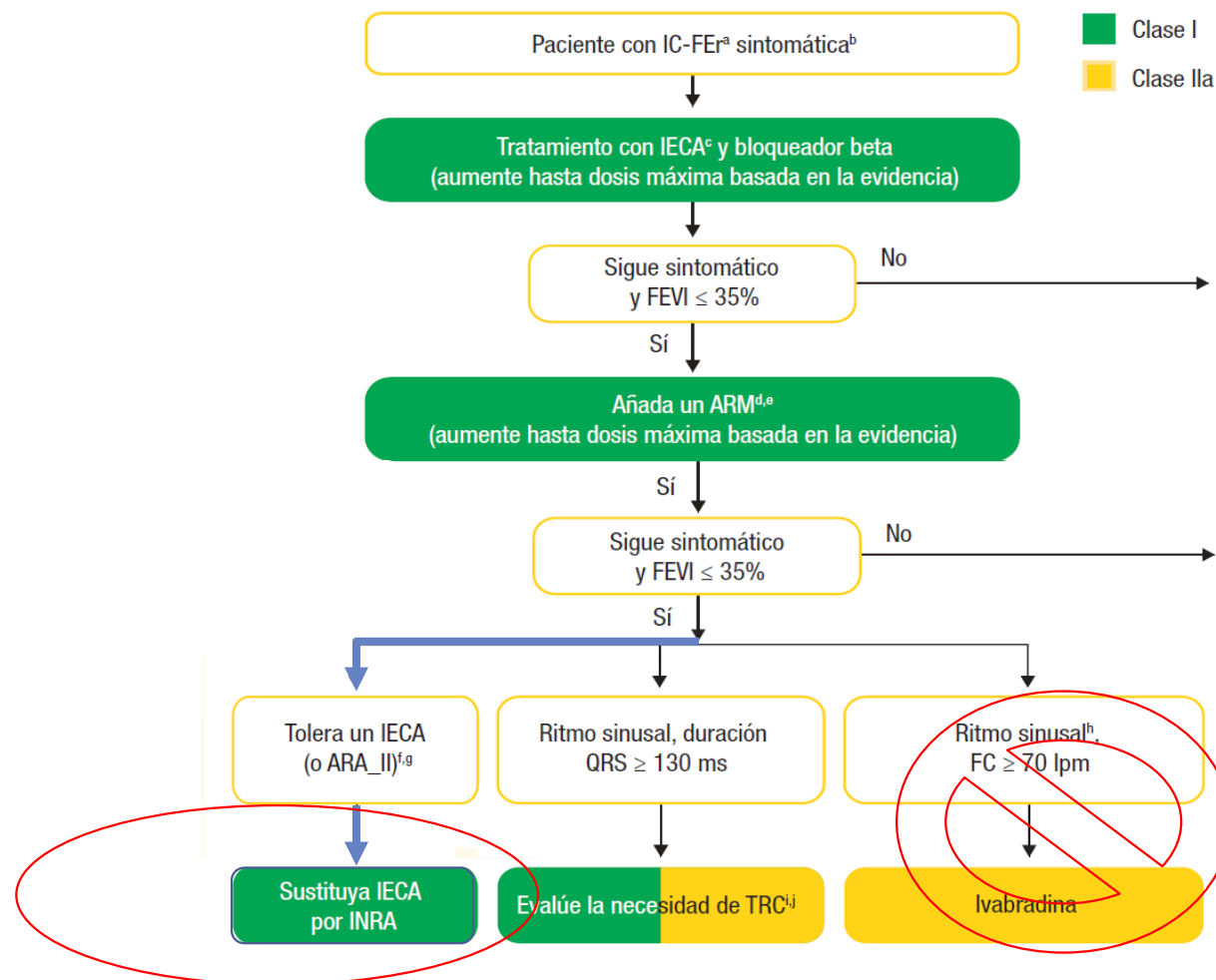
# CASO CLÍNICO

- **ENFERMEDAD ACTUAL AGOSTO DEL 2017:**
  - AMPA 125-135/70-75.
  - Peso 102 kg e IMC 32.56 Kg/m<sup>2</sup>
  - Se hace alguna glucemia capilar , sólo basales, estaban entre 110-125 mg/dl.
  - Claudicación ocasional subiendo cuestras que no ha ido a más.
  - Disnea de mínimos.
  - No dolor torácico ni palpitaciones.
  - OPN de 2-3 almohadas, no DPN.
  - No aumento de edemas.
  - No nuevos ingresos por IC.

PREGUNTA 2: ¿Podemos aportar algo más en el tratamiento de la IC para mejorar su estado funcional NYHA III? , ¿ Qué Fármaco crees más correcto asociar?

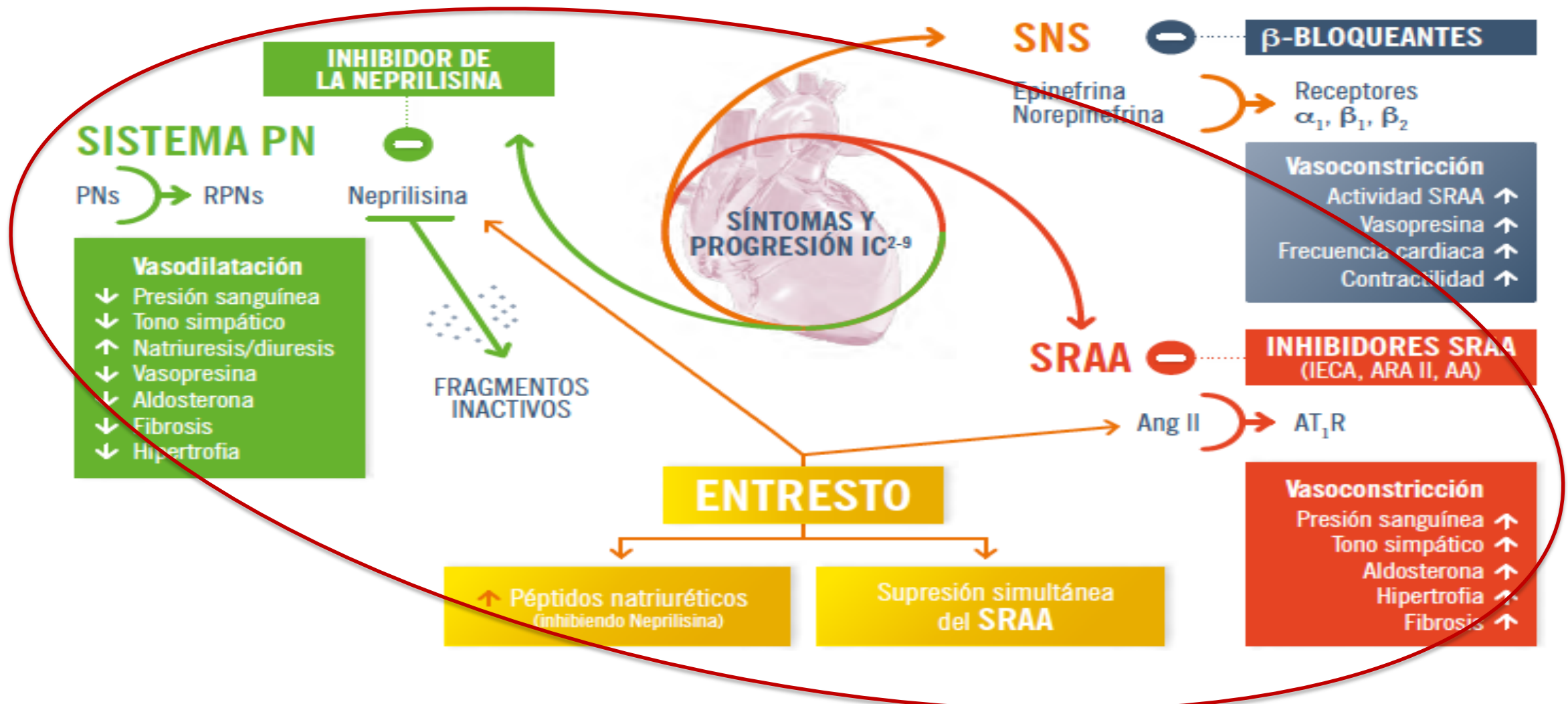
1. Optimizar el tratamiento con bisoprolol hasta una dosis de 10mg.
2. Optimizar el tratamiento con bisoprolol hasta una dosis de 10mg porque no se puede combinar sacubitrilo/valsartán con un iSGLT2.
3. Optimizar ramipril a dosis de 10mg al día.
4. Sustituir el ramipril por sacubitrilo/valsartán por ser el fármaco que mejores resultados tiene en la IC con FEr.

## 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



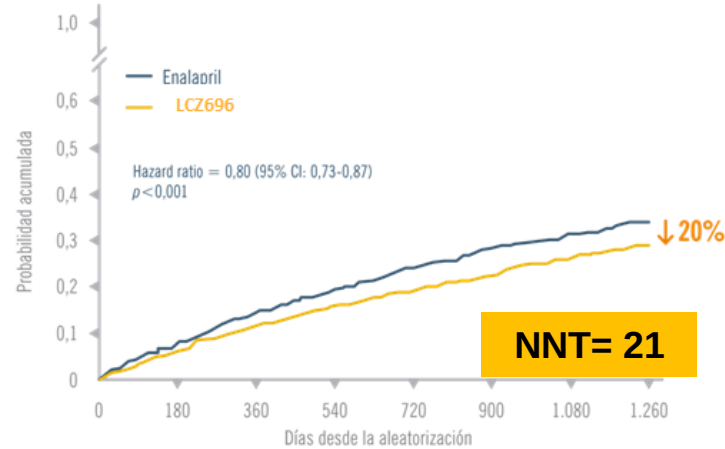


# EL DESENLACE FISIOPATOLOGICO QUE GENERA Y SE PRODUCE POR LA INSUFICIENCIA CARDIACA

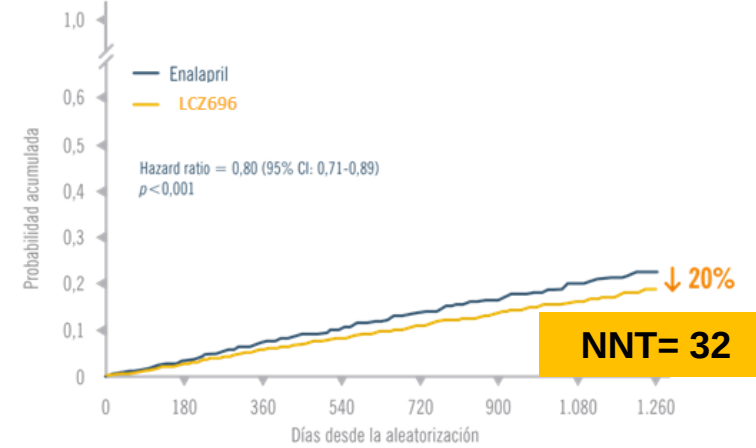


# ENSAYO PARADIGM-HF : resultados

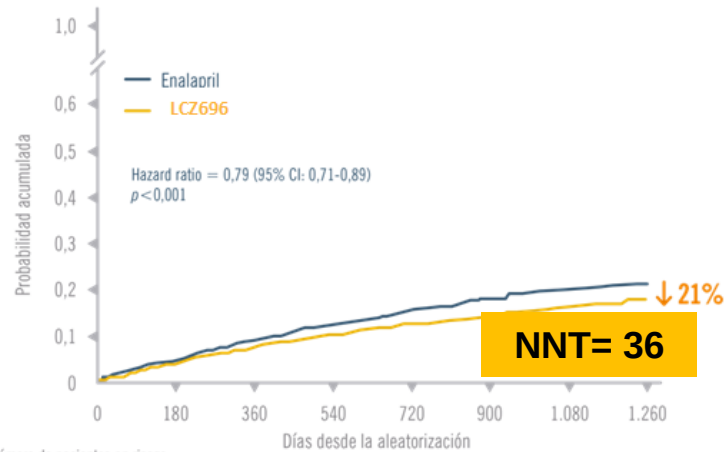
## Objetivo primario



## Muerte de causa cardiovascular

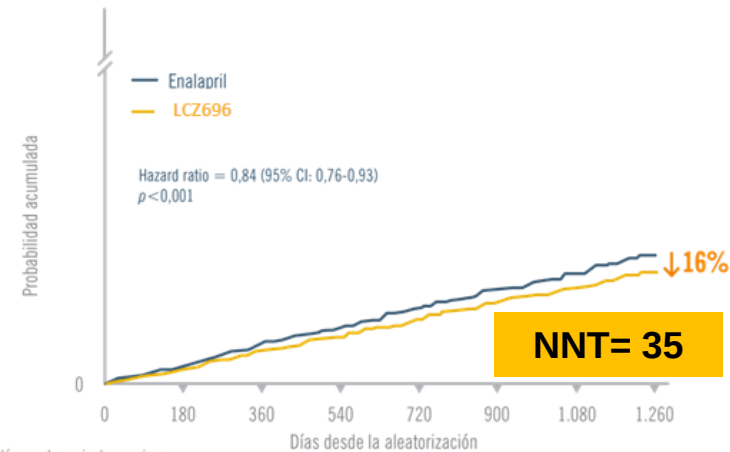


## Primera hospitalización por IC



|                               |       |       |       |       |       |       |     |     |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| Número de pacientes en riesgo |       |       |       |       |       |       |     |     |
| ENTRESTO                      | 4.187 | 3.922 | 3.663 | 3.018 | 2.257 | 1.544 | 896 | 249 |
| Enalapril                     | 4.212 | 3.883 | 3.579 | 2.922 | 2.123 | 1.488 | 853 | 236 |

## Muerte por cualquier causa

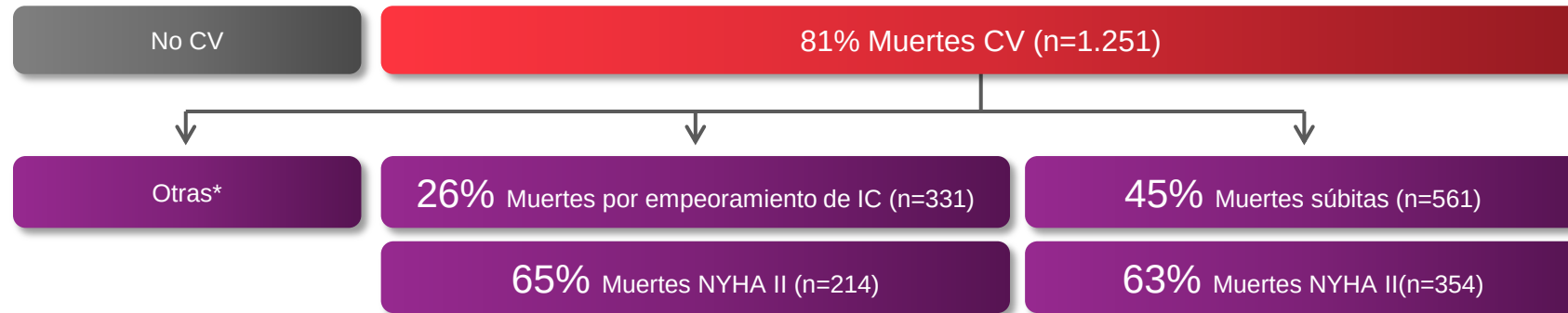


|                               |       |       |       |       |       |       |       |     |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| Número de pacientes en riesgo |       |       |       |       |       |       |       |     |
| ENTRESTO                      | 4.187 | 4.056 | 3.891 | 3.282 | 2.478 | 1.716 | 1.005 | 280 |
| Enalapril                     | 4.212 | 4.051 | 3.860 | 3.231 | 2.410 | 1.726 | 994   | 279 |

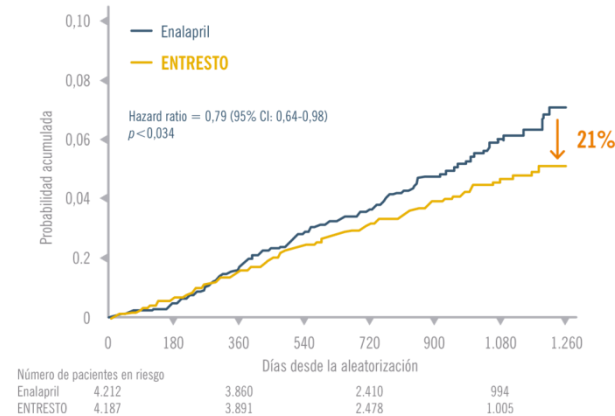
# PARADIGM-HF: Análisis sobre las causas de muerte

En el ensayo PARADIGM-HF, la mayoría las muertes CV fueron muertes súbitas

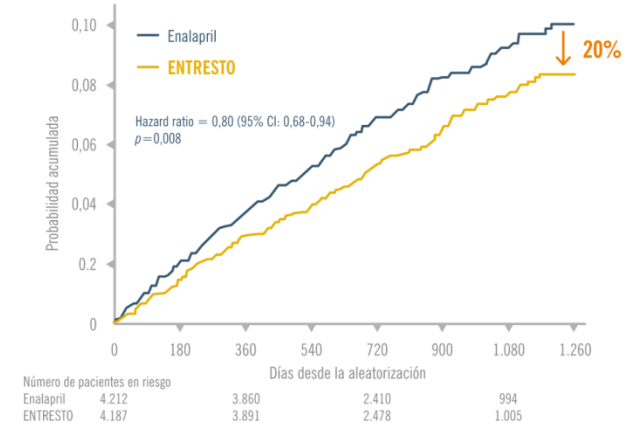
Total muertes PARADIGM-HF (n=1.251)



Muerte por empeoramiento de la IC<sup>1</sup>



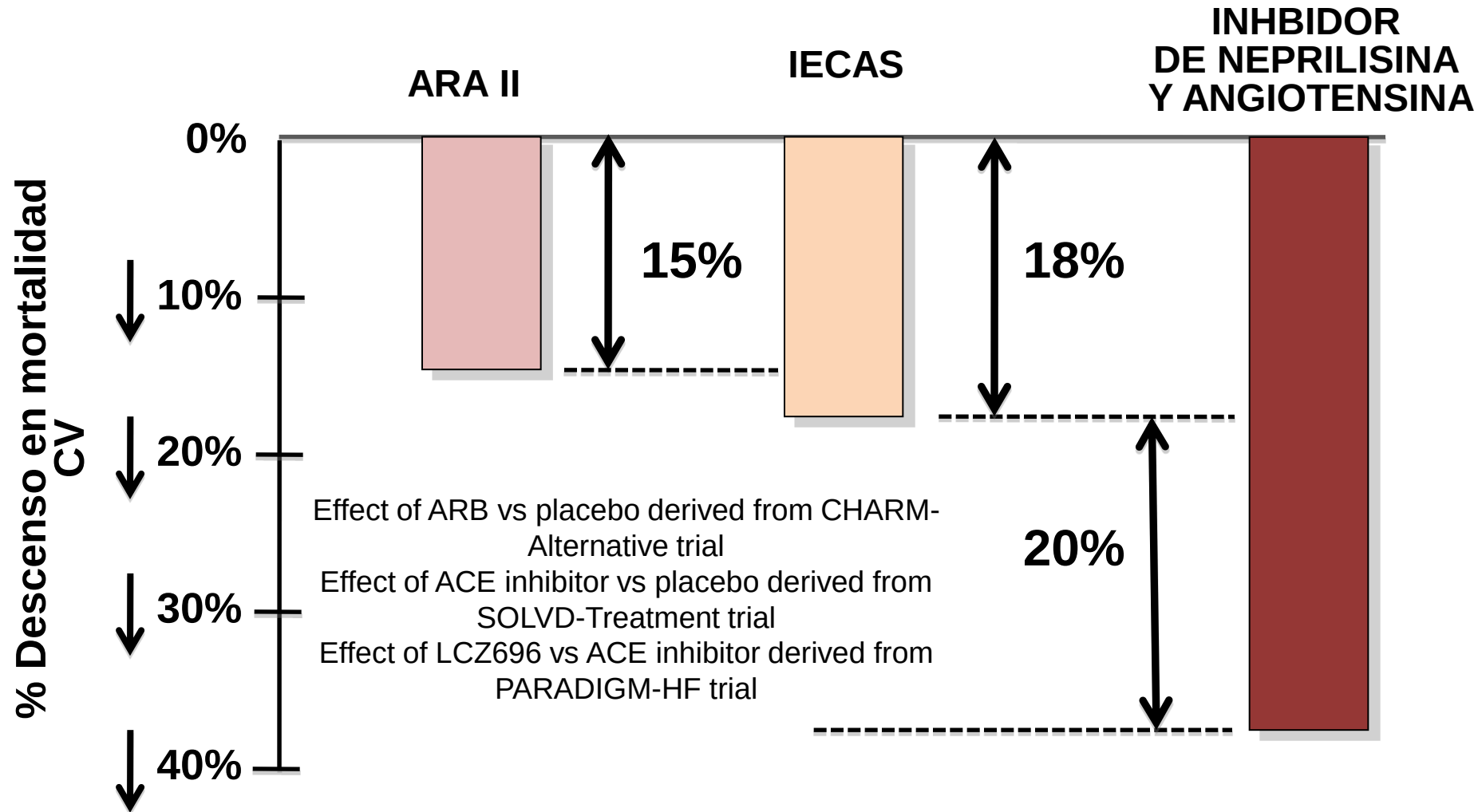
Muerte Súbita Cardíaca



Con **ENTRESTO®**, la reducción de riesgo de muerte por empeoramiento de la IC y la muerte súbita fueron significativamente menores vs. enalapril

\*Muerte por infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular o complicaciones resultantes de procedimientos cardiovasculares.

# La inhibición de la Angiotensina y Neprilisina con LCZ696 (sacubitrilo/valsartán) dobla el descenso en Mortalidad CV del conseguido por IECAS y ARAII



# PARADIGM-HF

## Seguridad: Eventos Adversos (EA)

| Evento, n (%)                                                  | LCZ696<br>(n=4187) | Enalapril<br>(n=4212) | p-value |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| <b>Hipotensión</b>                                             |                    |                       |         |
| Sintomático                                                    | 588 (14.0)         | 388 (9.2)             | <0.001  |
| Sintomático con PAS <90 mmHg                                   | 112 (2.7)          | 59 (1.4)              | <0.001  |
| <b>Creatinina en sangre elevada</b>                            |                    |                       |         |
| ≥2.5 mg/dL                                                     | 139 (3.3)          | 188 (4.5)             | 0.007   |
| ≥3.0 mg/dL                                                     | 63 (1.5)           | 83 (2.0)              | 0.10    |
| <b>Potasio en sangre elevado</b>                               |                    |                       |         |
| >5.5 mmol/L                                                    | 674 (16.1)         | 727 (17.3)            | 0.15    |
| >6.0 mmol/L                                                    | 181 (4.3)          | 236 (5.6)             | 0.007   |
| <b>Tos</b>                                                     | 474 (11.3)         | 601 (14.3)            | <0.001  |
| <b>Angioedema</b> (adjudicada por un comité de expertos ciego) |                    |                       |         |
| Sin tratamiento o solo tratamiento con antihistamínicos        | 10 (0.2)           | 5 (0.1)               | 0.19    |
| Catecolaminas o glucocorticoides sin hospitalización           | 6 (0.1)            | 4 (0.1)               | 0.52    |
| Hospitalización sin dispositivo de vía aérea                   | 3 (0.1)            | 1 (<0.1)              | 0.31    |
| Con compromiso de la vía aérea                                 | 0                  | 0                     | ---     |

# ENTRESTO® (sacubitrilo/valsartán): Manejo clínico

## Inicio y titulación de ENTRESTO®

Pacientes tratados previamente con IECAs



1704048776



# Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial



Jelena P Seferovic, Brian Claggett, Sara B Seidelmann, Ellen W Seely, Milton Packer, Michael R Zile, Jean L Rouleau, Karl Swedberg, Martin Lefkowitz, Victor C Shi, Akshay S Desai, John J V McMurray, Scott D Solomon

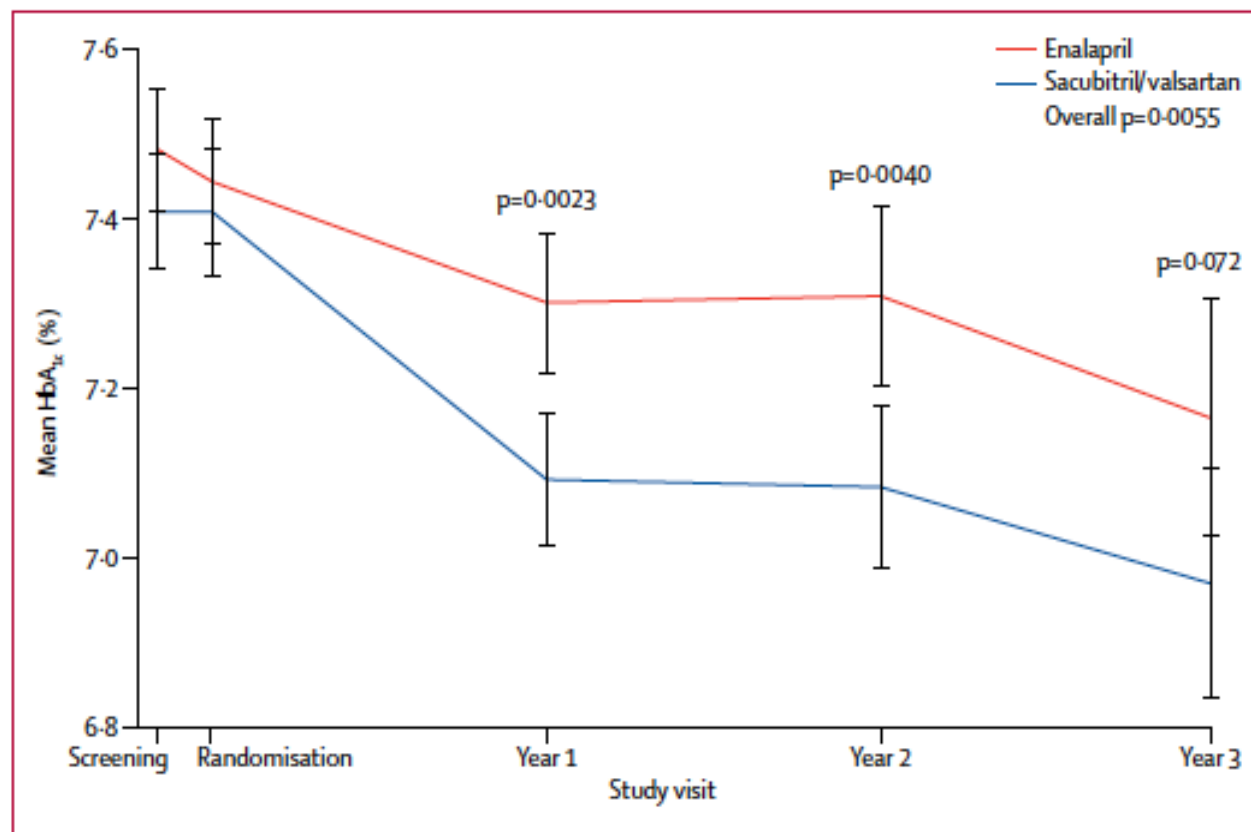


Figure 1: Changes in mean HbA<sub>1c</sub> and confidence intervals by treatment group at screening, randomisation, 1-year, 2-year, and 3-year visits

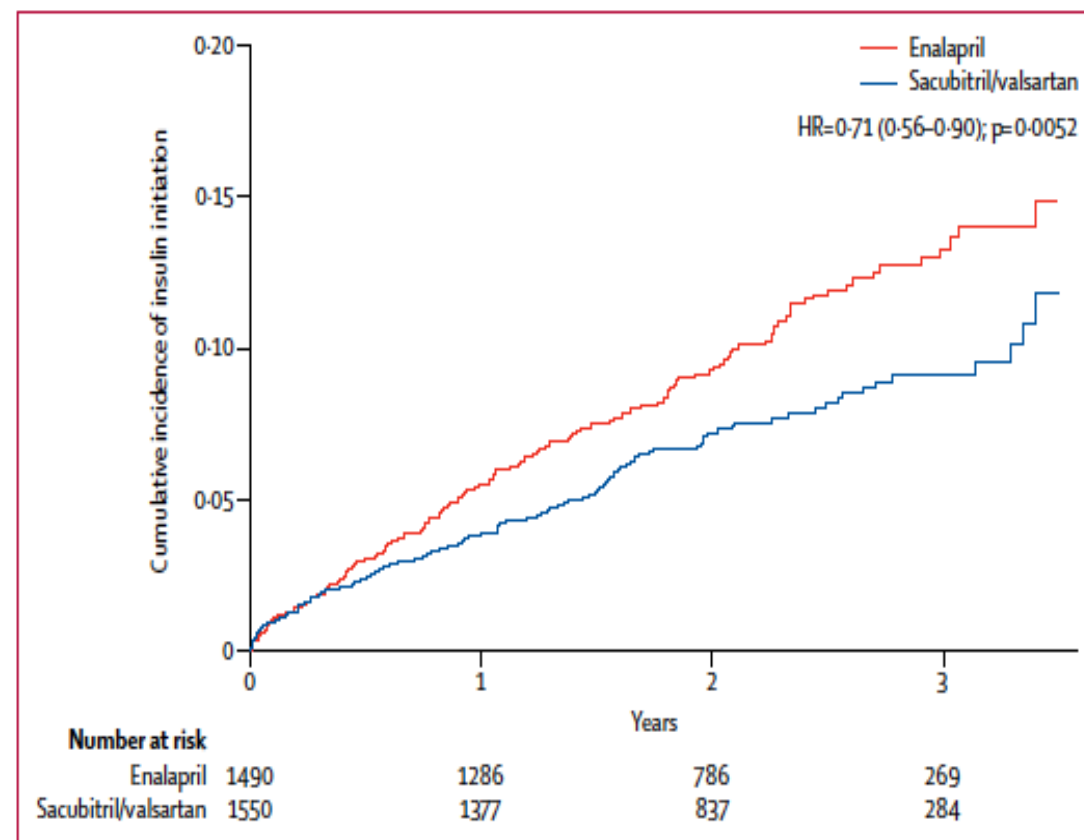


Figure 2: Kaplan-Meier curve showing time to insulin initiation in the sacubitril/valsartan and enalapril groups, in patients previously not treated with insulin

# Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial

Milton Packer, Brian Claggett, Martin P Lefkowitz, John J V McMurray, Jean L Rouleau, Scott D Solomon, Michael R Zile



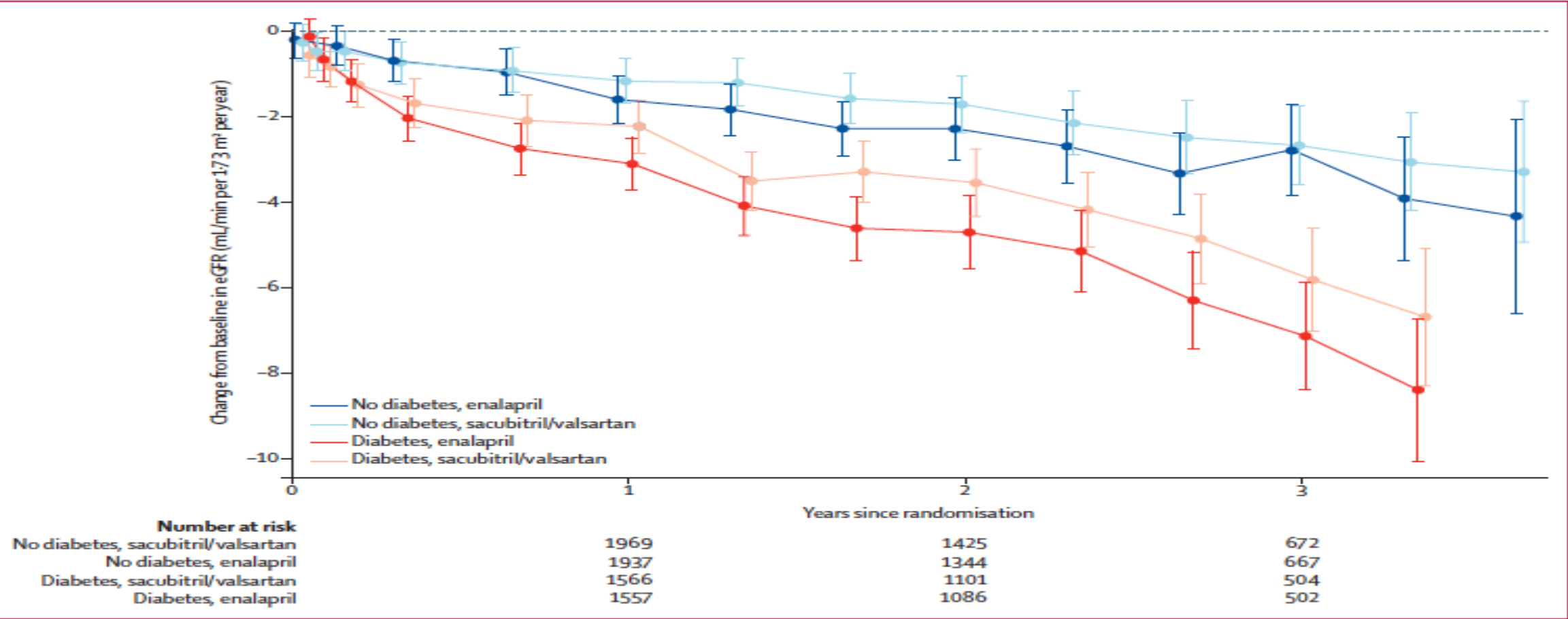
Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Published Online

April 13, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30100-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30100-1)

S2213-8587(18)30100-1



# CASO CLÍNICO

## • TRATAMIENTO AGOSTO DEL 2017:

- CPAP nocturna.
- Rabeprazol 20mg.
- Bisoprolol 5 mg 1cp por la noche.
- ***Furosemida 40 mg 1cp por la mañana***
- Apixabán 5 mg 1cp cada 12h.
- Eplerenona 50mg 1cp al mediodía.
- Alopurinol 300 mg 1cp por la noche.
- Pitavastatina 4mg 1cp por la noche.
- Ezetimiba 10mg 1cp por la noche.
- ***Suspender Ramipril 5mg***
- ***36h después de suspender el Ramipril Sacubitrilo/Valsartán 24/26 cada 12h.***
- **Metformina/Empagliflocina 1000mg 1cp cada 12h.**
- Levotiroxina 25 mcg por la mañana.
- **Ensayo Harmony Outcomes con albiglutide 30mg o placebo**

# CASO CLÍNICO

- **ENFERMEDAD ACTUAL NOVIEMBRE DEL 2017:**
  - AMPA 120-130/70.
  - Peso 102 kg e IMC 32.56 Kg/m<sup>2</sup>
  - Se hace alguna glucemia capilar , sólo basales, estaban entre 110-120 mg/dl.
  - Refiere que puede caminar en llano que hace tiempo que no lo hacía (NYHA II).
  - No dolor torácico ni palpitaciones.
  - No OPN ,no DPN.
  - No aumento de edemas.
  - No nuevos ingresos por IC.

# CASO CLÍNICO

- EVOLUCIÓN NOVIEMBRE DEL 2017:
  - Hb1ac 6.5%
  - Función renal: Urea 48;Cr 1.14; FG>60; Potasio 4.
  - Microalbuminuria negativa.
  - Mejor grado funcional: NYHA II.
  - No OPN.
  - Reduce furosemida a 20mg al día.
  - Subí sacubitrilo/valsartán a 49/51 mg cada 12h.

# CASO CLÍNICO

## • TRATAMIENTO FEBRERO DEL 2018:

- CPAP nocturna.
- Rabeprazol 20mg.
- Bisoprolol 5 mg 1cp por la noche.
- **Furosemida 40 mg 1/2cp por la mañana**
- Apixabán 5 mg 1cp cada 12h.
- Eplerenona 50mg 1cp al mediodía.
- Alopurinol 300 mg 1cp por la noche.
- Pitavastatina 4mg 1cp por la noche.
- Ezetimiba 10mg 1cp por la noche.
- **Sacubitrilo/Valsartán 49/51 cada 12h.**
- **Metformina/Empagliflocina 1000mg 1cp cada 12h.**
- Levotiroxina 25 mcg por la mañana.
- **Ensayo Harmony Outcomes con albiglutide 30mg o placebo**

Hb1ac 6.6%

Función renal: Urea 45;Cr

1.10; FG>60; Potasio 4.

Microalbuminuria negativa.

Grado funcional: NYHA II.

No OPN.

Furosemida a 20mg al día.

**Subí sacubitrilo/valsartán a  
97/103 mg cada 12h.**

**Recordar el tratamiento  
combinado entre un iSGLT2  
y sacubitrilo/valsartán no  
sólo no es excluyente sino que  
puede ser complementario**



