NOVETATS EN EL TRACTAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

Dr. Pedro Moliner
Servei de Cardiologia
Unitat d'IC Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Dra. Mar Domingo
Servei d'AP Badalona-Sant Adrià de Besós.
Unitat d'IC Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Grp de malalties del cor de la CAMFiC

- TRACTAMENT IC AMB FRACCIÓ D'EJECCIÓ REDUïDA
- TRACTAMENT IC AMB FRACCIÓ D'EJECCIÓ PRESERVADA
- TRACTAMENT DE LES COMORBIDITATS no CV
- DELS ASSAJOS A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Classificació 2016 de IC en funció de FEVE

Guies Insuficiència Cardiaca ESC 2012:

- IC amb FE preservada (ICFEp): FEVE≥45%
- IC amb FE reduïda (ICFEr): FEVE<45%

Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]	Symptoms ± Signs[a]
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides[b]; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

[a]Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

[b]BNP>35 pg/ml and/or NT-proBNP>125 pg/mL.

Tractament de la ICFEr crònica

European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

ESC GUIDELINES

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

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Piotr Ponikowski* (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Jankowska (Poland), Mariell Jessup (USA), Cecilia Linde (Sweden), Petros Nihoyannopoulos (UK), John T. Parissis (Greece), Burkert Pieske (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy), Luis M. Ruilope (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland), Frans H. Rutten (The Netherlands), Peter van der Meer (The Netherlands)

Document Reviewers: Gerasimos Filippatos (CPG Review Coordinator) (Greece), John J. V. McMurray (CPG Review Coordinator) (UK), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Nawwar Al-Attar (UK), John James Atherton (Australia), Johann Bauersachs (Germany), A. John Camm (UK), Scipione Carerj (Italy), Claudio Ceconi (Italy), Antonio Coca (Spain), Perry Elliott (UK), Çetin Erol (Turkey), Justin Ezekowitz (Canada), Covadonga Fernández-Golfín (Spain), Donna Fitzsimons (UK), Marco Guazzi (Italy),

* Corresponding authors: Piotr Ponikowski, Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, Centre for Heart Diseases, Military Hospital, ul. Weigla 5, 50-981 Wroclaw, Poland, Tel: +48 261 660 279, Tel/Fax: +48 261 660 237, E-mail: piotrponikowski@4wsk.pl.

Adriaan Voors, Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands, Tel: +31 50 3612355, Fax: +31 50 3614391, E-mail: a.a.voors@umcg.nl.

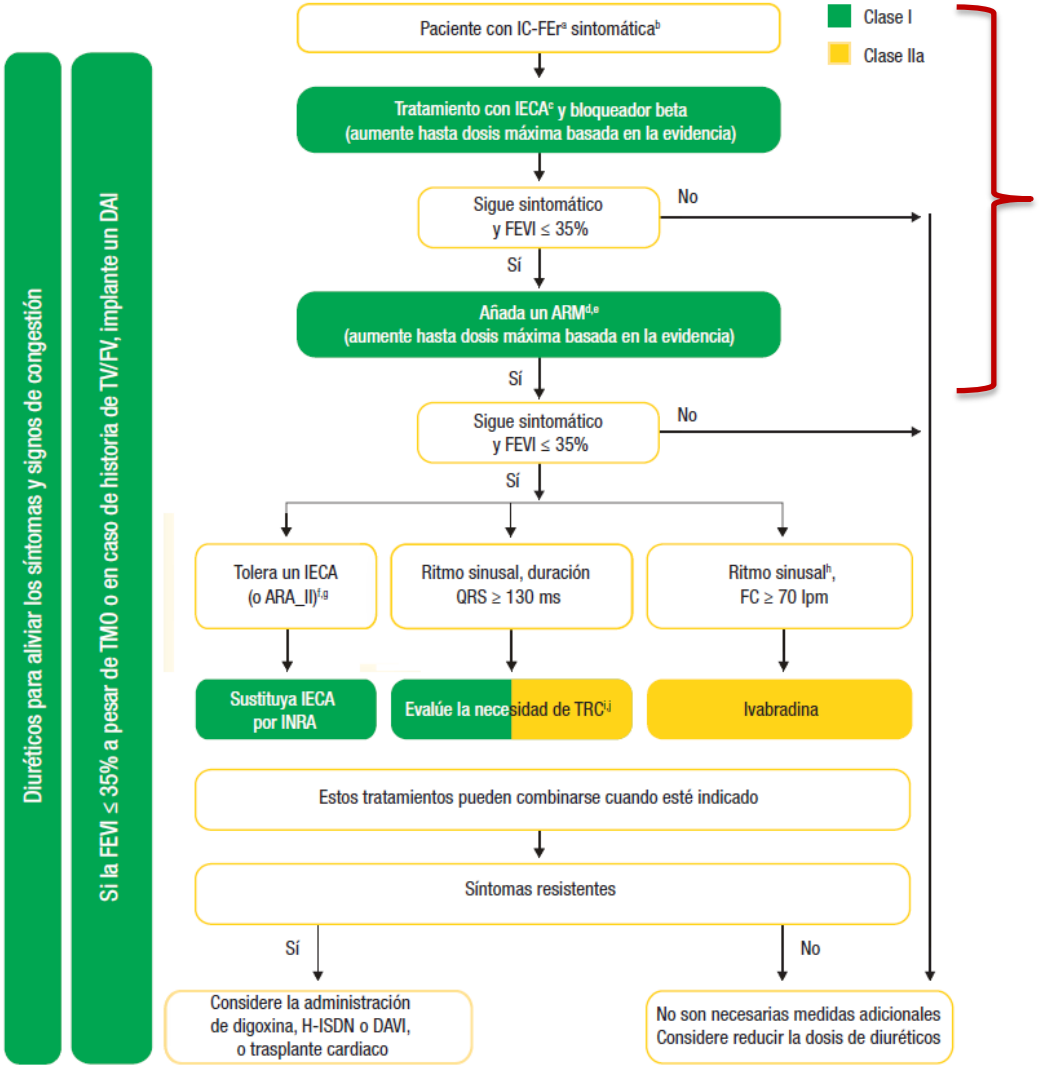
ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies document reviewers: listed in the Appendix.

ESC entities having participated in the development of this document:

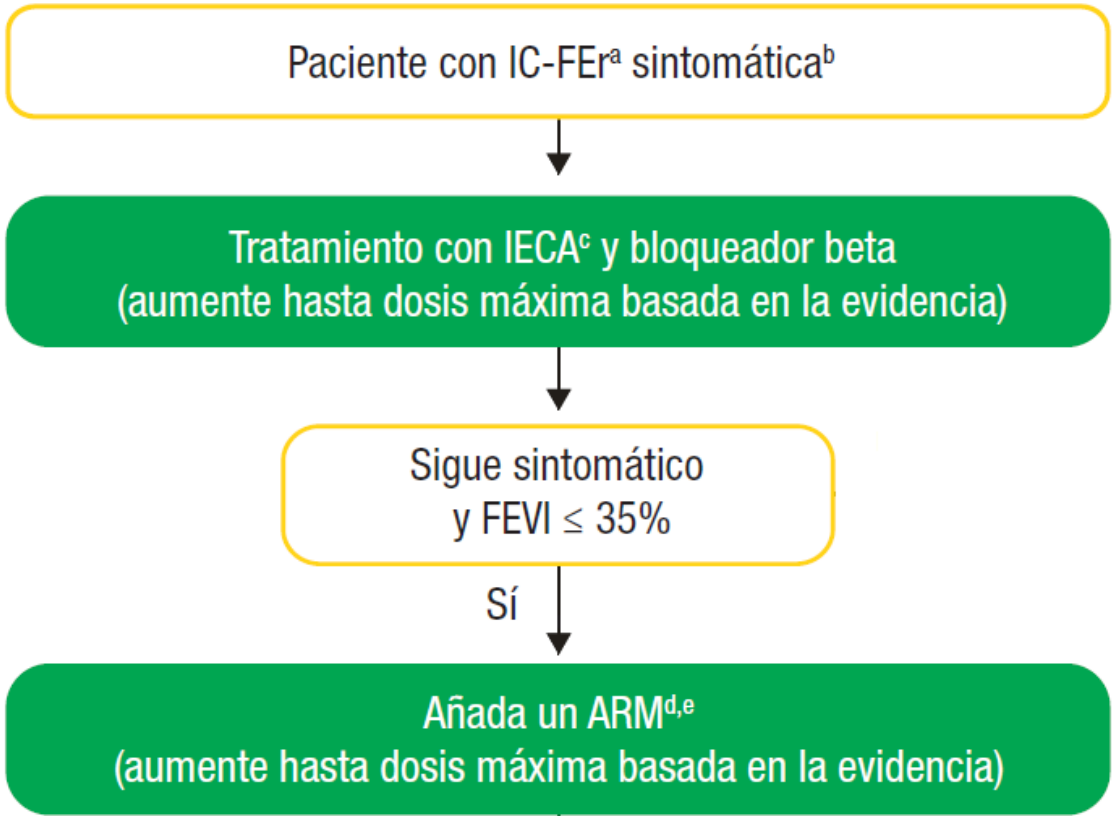
Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Councils: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Working Groups: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Myocardial and Pericardial Diseases, Myocardial Function, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease.



Tractament de la ICFEr crònica



Tractament de la ICFEr crònica

Tractament de la ICFEr crònica

1. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991; 325: 293-302. 2. Cohn et al. N Engl J Med. 1991; 325: 303-310. 3. Pitt et al. Lancet. 1997; 349: 747-752. 4. MERIT-HF Study Group. Lancet. 1999; 353: 2.001-2.007. 5. Packer et al. Circulation. 1999; 100: 2.312-2.318. 6. The CIBIS-II Investigators. Lancet. 1999; 353: 9-13. 7. Pitt et al. N Engl J Med. 1999; 341: 709-717. 8. Packer et al. N Engl J Med. 2001; 344: 1.651-1.658. 9. Cohn et al. N Engl J Med. 2001; 345: 1.667-1.675. 10. Pitt et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2001; 15: 79-87. 11. Dargie HJ. Lancet. 2001; 357: 1.385-1.390. 12. McMurray et al. Lancet. 2003; 362: 767-771. 13. Poole-Wilson et al. Lancet. 2003; 362: 7-13. 14. Granger et al. Lancet. 2003; 362: 772-776. 15. Taylor et al. N Engl J Med. 2004; 351: 2.049-2.057. 16. Konstam et al. Lancet. 2009; 374: 1.840-1.848. 17. Swedberg et al. Lancet. 2010; 376: 875-885. 18. Zannad et al. N Engl J Med. 2011; 364: 11-21. Otras referencias bibliográficas: Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology. 2012; 365-371. Levin et al. N Engl J Med. 1998; 339: 321-328. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 1.062-1.073. Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy. 2002; 22: 27-42. Schrier & Abraham. N Engl J Med. 2009; 341: 577-585.

AA: antialdosterónicos; Ang: angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AT_1: angiotensina II tipo 1; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 6, 2011 VOL. 364 NO. 1

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 vs placebo
- 2737 pacients
- NYHA II
- FEVE≤35%
- Mort de causa cardiovascular vs ingrés per IC

Characteristic	Eplerenone (N=1364)	Placebo (N=1373)
Hemoglobin — g/dl	13.8±1.6	13.8±1.6
Serum creatinine — mg/dl	1.14±0.30	1.16±0.31
Estimated GFR — ml/min/1.73 m² of body-surface area	71.2±21.9	70.4±21.7
Estimated GFR rate <60 ml/min/1.73 m² — no. (%)	439 (32.2)	473 (34.5)
Serum potassium — mmol/liter	4.3±0.4	4.3±0.4
Device therapy — no. (%)		
Implantable cardioverter–defibrillator	178 (13.0)	184 (13.4)
Cardiac-resynchronization therapy	38 (2.8)	22 (1.6)
Implantable cardioverter–defibrillator with cardiac resynchronization	74 (5.4)	99 (7.2)
Medication at randomization visit — no. (%)		
Diuretic	1150 (84.3)	1176 (85.7)
ACE inhibitor	1068 (78.3)	1055 (76.8)
ARB	261 (19.1)	266 (19.4)
ACE inhibitor, ARB, or both	1282 (94.0)	1275 (92.9)
Beta-blocker	1181 (86.6)	1193 (86.9)
Digitalis glycosides	363 (26.6)	377 (27.5)
Antiarrhythmic drug	196 (14.4)	192 (14.0)
Antithrombotic drug (antiplatelet or oral anticoagulant)	1205 (88.3)	1214 (88.4)
Lipid-lowering agent	857 (62.8)	856 (62.3)

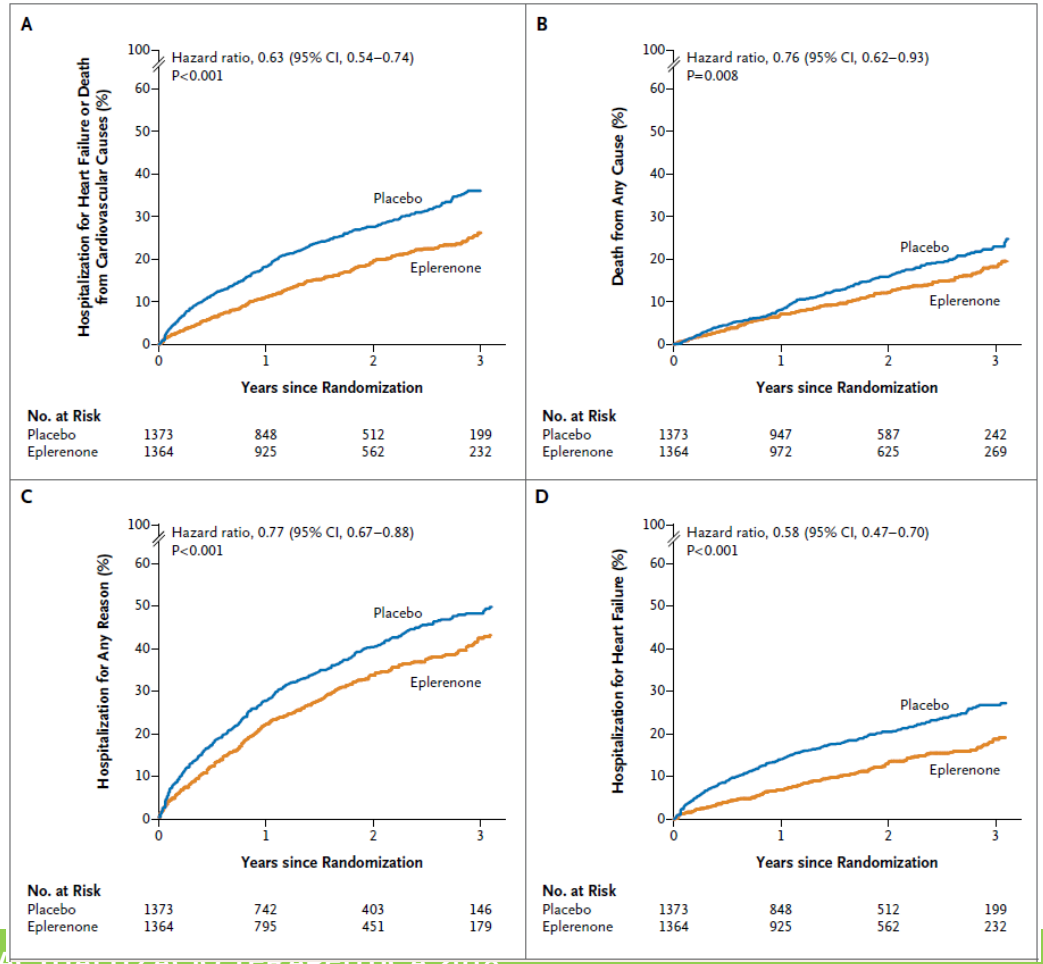
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 6, 2011 VOL. 364 NO. 1

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 vs placebo
- 2737 pacients
- NYHA II
- FEVE≤35%
- Mort de causa cardiovascular vs ingrés per IC

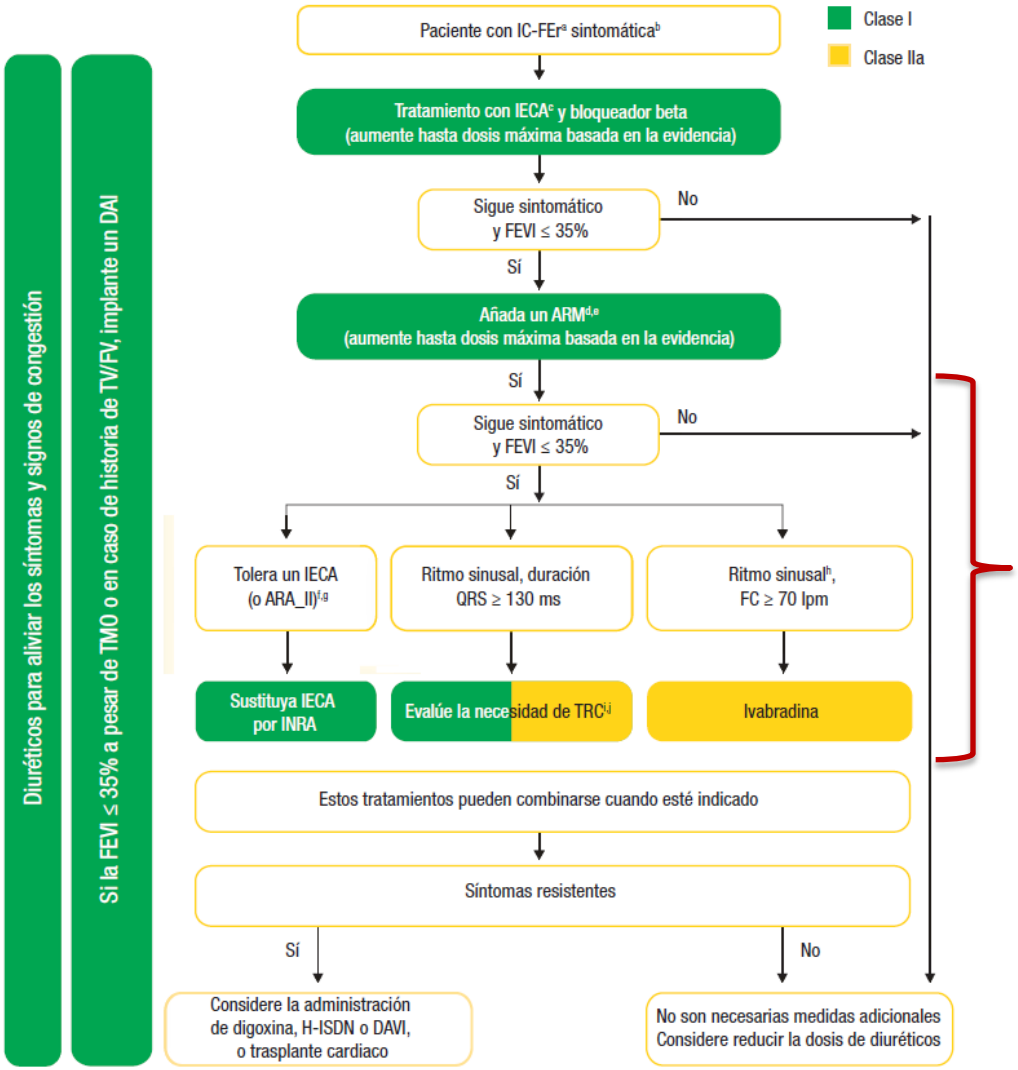


Tractament de la ICFEr crònica

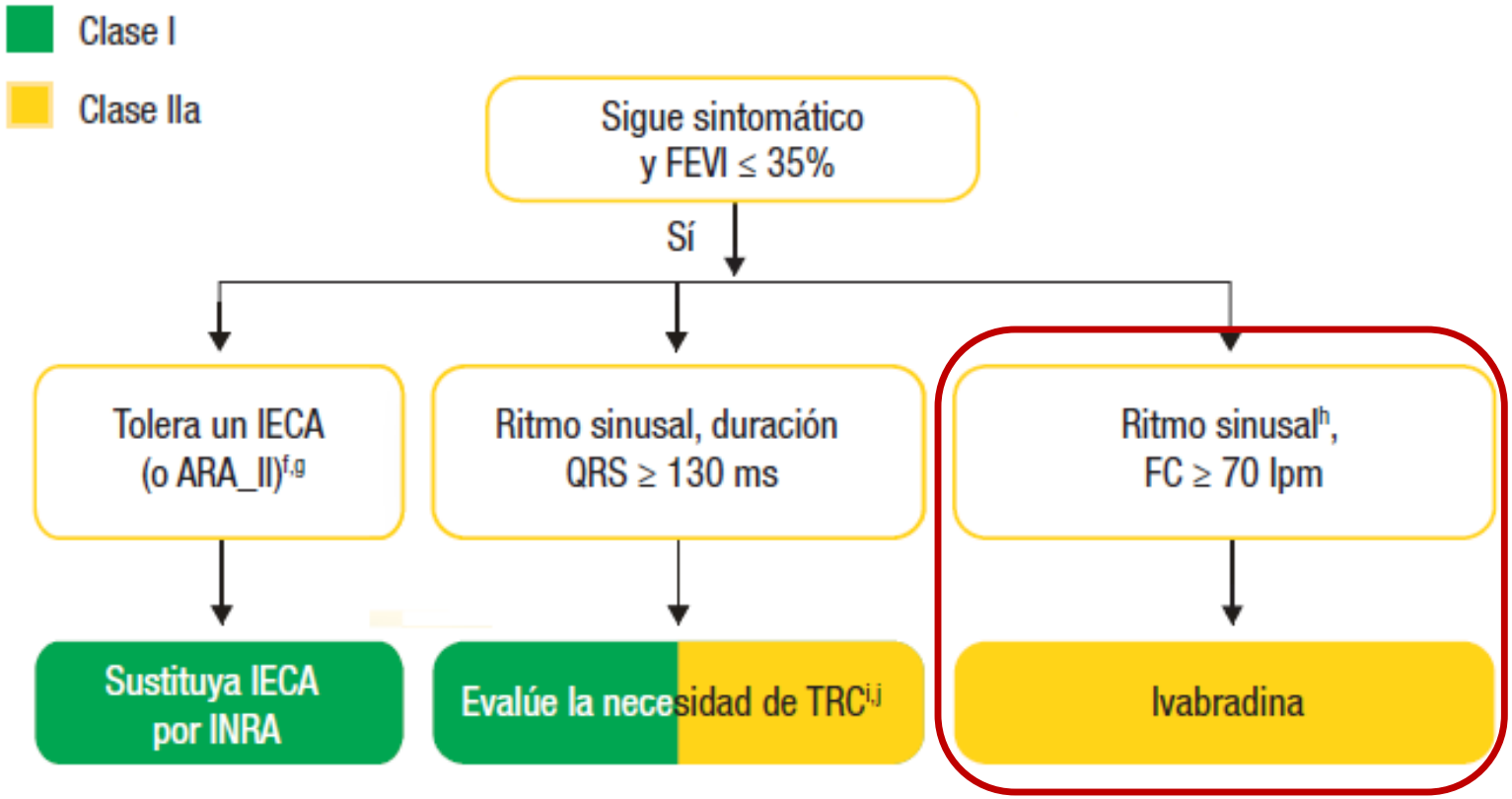
Dosis de fármacos modificadores de la enfermedad, basadas en la evidencia recabada en estudios clínicos aleatorizados clave sobre insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (o tras infarto de miocardio)

	Dosis inicial (mg)	Dosis objetivo (mg)
IECA		
Captopril[a]	6,25/8 h	50/8 h
Enalapril	2,5/12 h	20/12 h
Lisinopril[b]	2,5–5,0/24 h	20-35/24 h
Ramipril	2,5/24 h	10/24 h
Trandolapril[a]	0,5/24 h	4/24 h
Bloqueadores beta		
Bisoprolol	1,25/24 h	10/24 h
Carvedilol	3,125/12 h	25/12 h[d]
Succinato de metoprolol (CR/XL)	12,5-25/24 h	200/24 h
Nebivolol[c]	1,25/24 h	10/24 h
ARA-II		
Candesartán	4-8/24 h	32/24 h
Valsartán	40/12 h	160/12 h
Losartan[b,c]	50/24 h	150/24 h
ARM		
Eplerenona	25/24 h	50/24 h
Espironolactona	25/24 h	50/24 h

Tractament de la ICFEr crònica



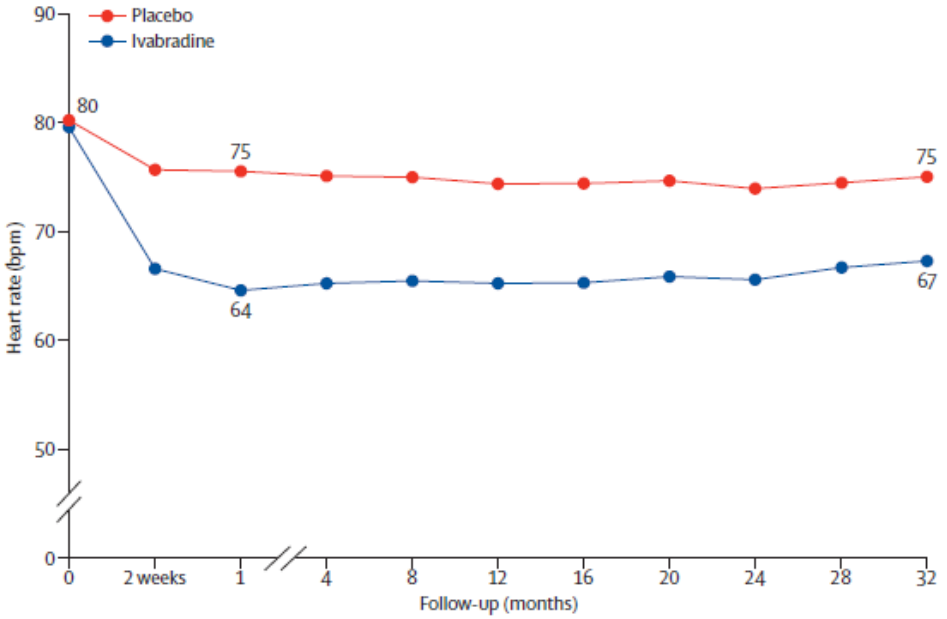
Tractament de la ICFEr crònica



Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

*Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeffrey S Borer, Ian Ford, Ariane Dubost-Brama, Guy Lerebours, Luigi Tavazzi, on behalf of the SHIFT Investigators**

- 6500 pacients
- FE<35%
- Classe II-III
- Tractament optimitzat de IC (90%BB, 84% IECAs, 60%MRA)
- Ritme sinusal
- FC>75 bpm
- *Endpoint* primari: Mort CV o ingrés per IC

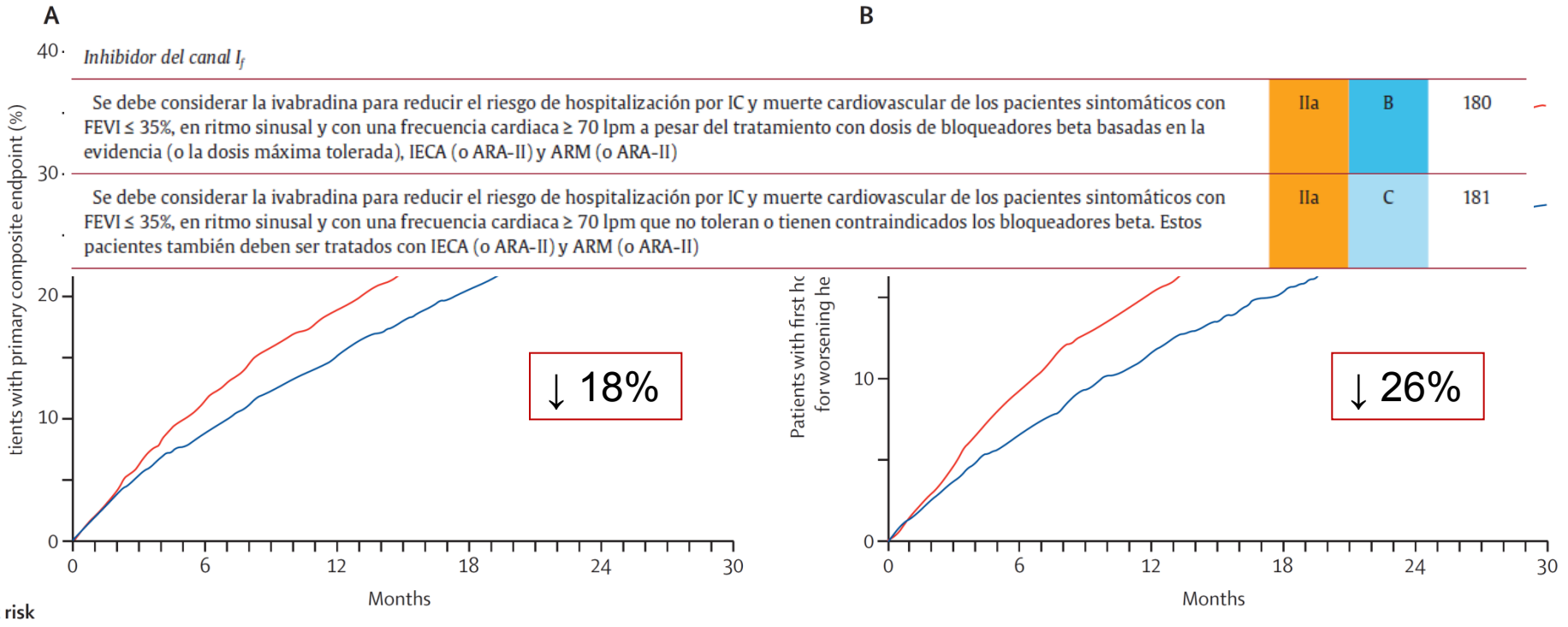


Lancet 2012; 376: 875-85

Estudi SHIFT

Mort CV o ingrés IC

Ingrés IC

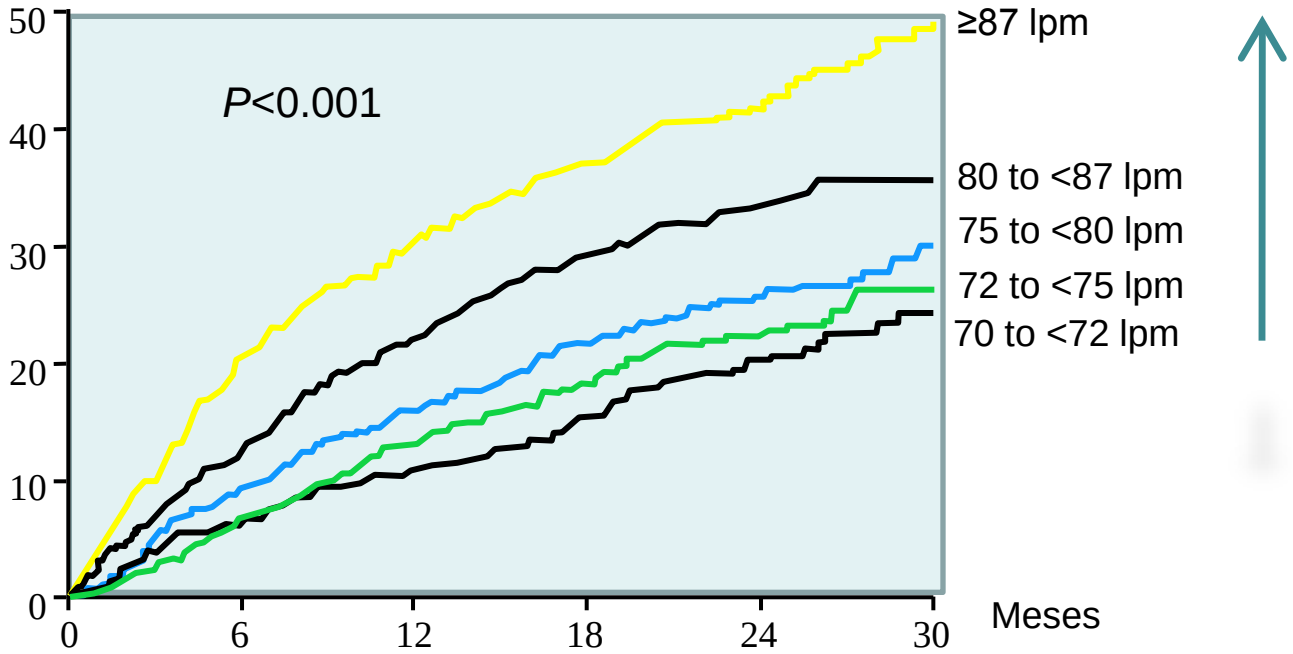


Lancet 2012; 376: 875-85

Estudi SHIFT

SHIFT grup placebo (n=3264)

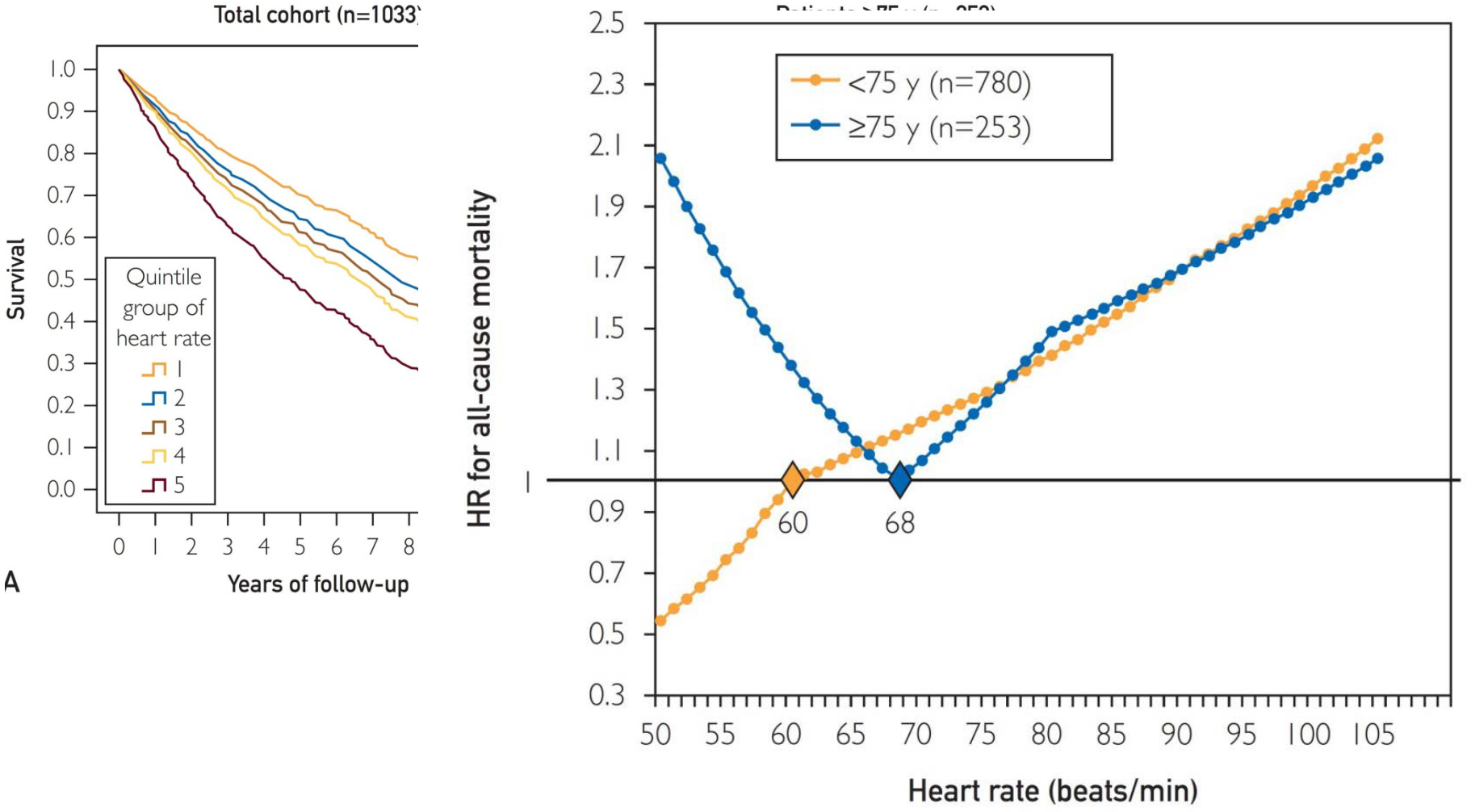
Pacients que van presentar mort CV o hospitalització per IC (%)



Augment del risc en 3% per 1 bpm ↑, 16% per 5 bpm ↑

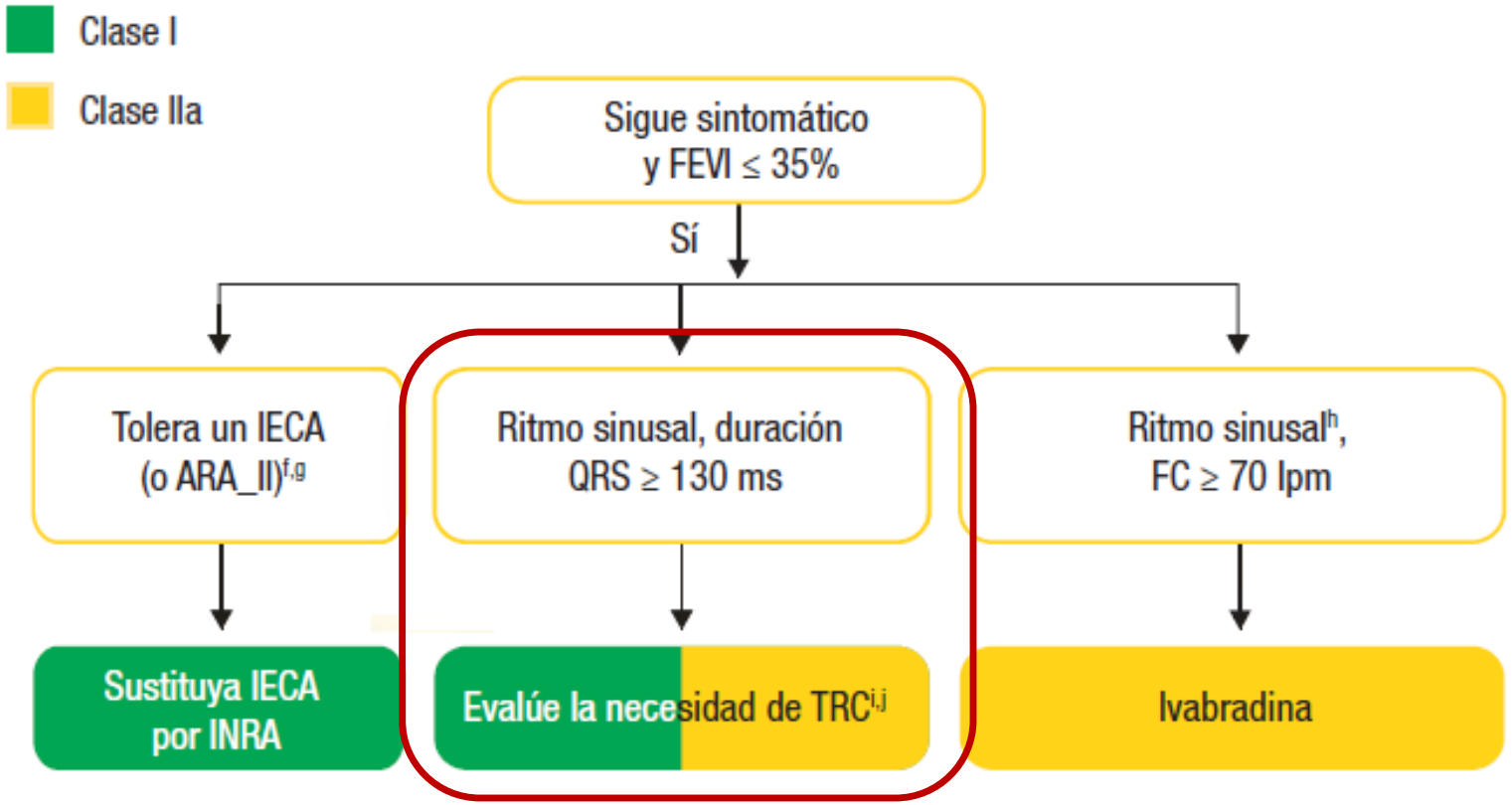
Böhm M, et al. Lancet. 2010;376:886-894.

Aging and Heart Rate in Heart Failure: Clinical Implications for Long-term Mortality



Mayo Clin Proc 2015; 90: 765

Tractament de la ICFEr crònica



Indicació TRC

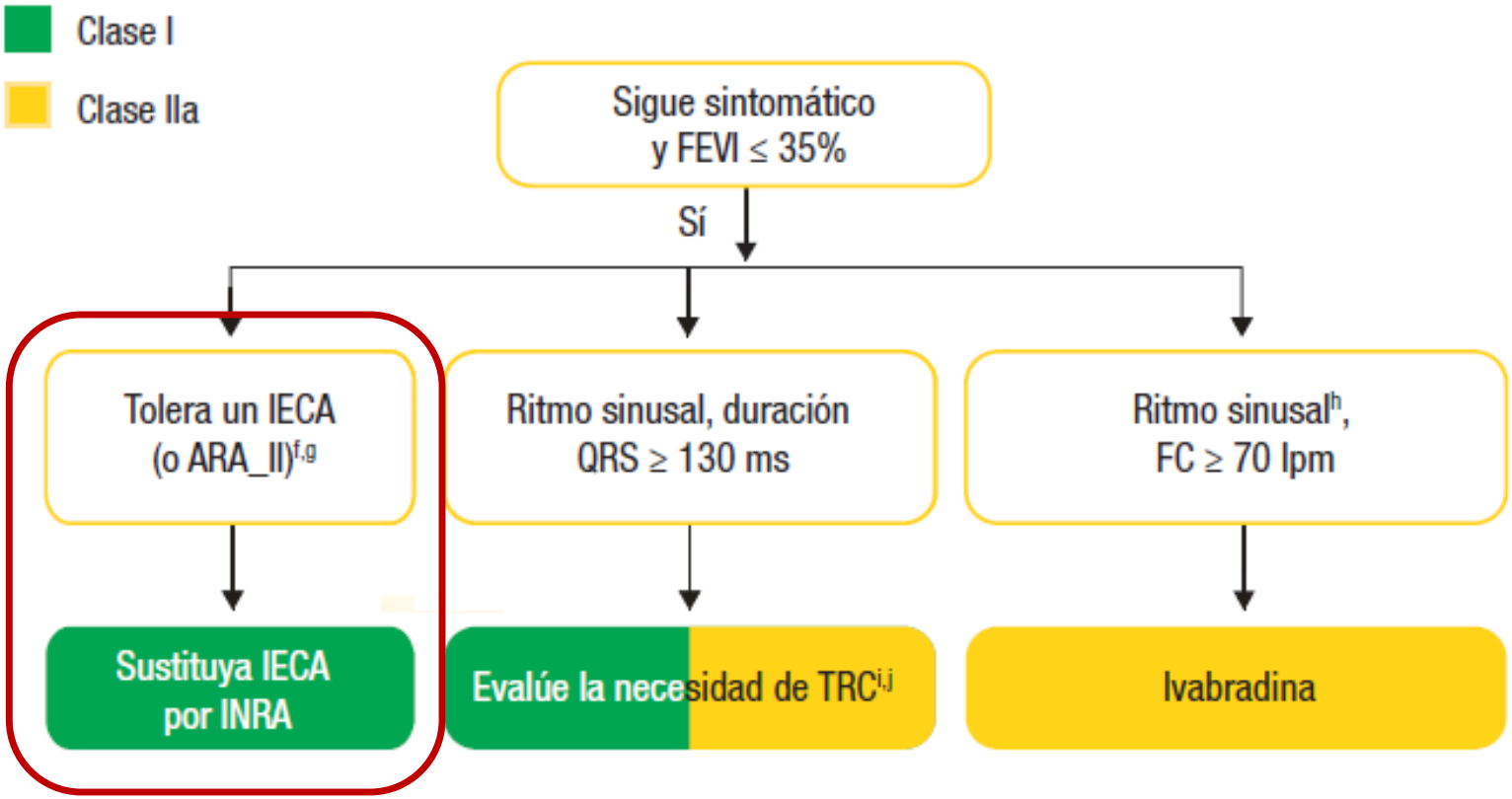
Novetats:

- Màxima recomanació per a bloqueig branca esquerra i QRS ≥ 150 mseg
- QRS < 130 mseg no té indicació.

Recomendaciones sobre la terapia de resincronización cardiaca para pacientes con insuficiencia cardiaca

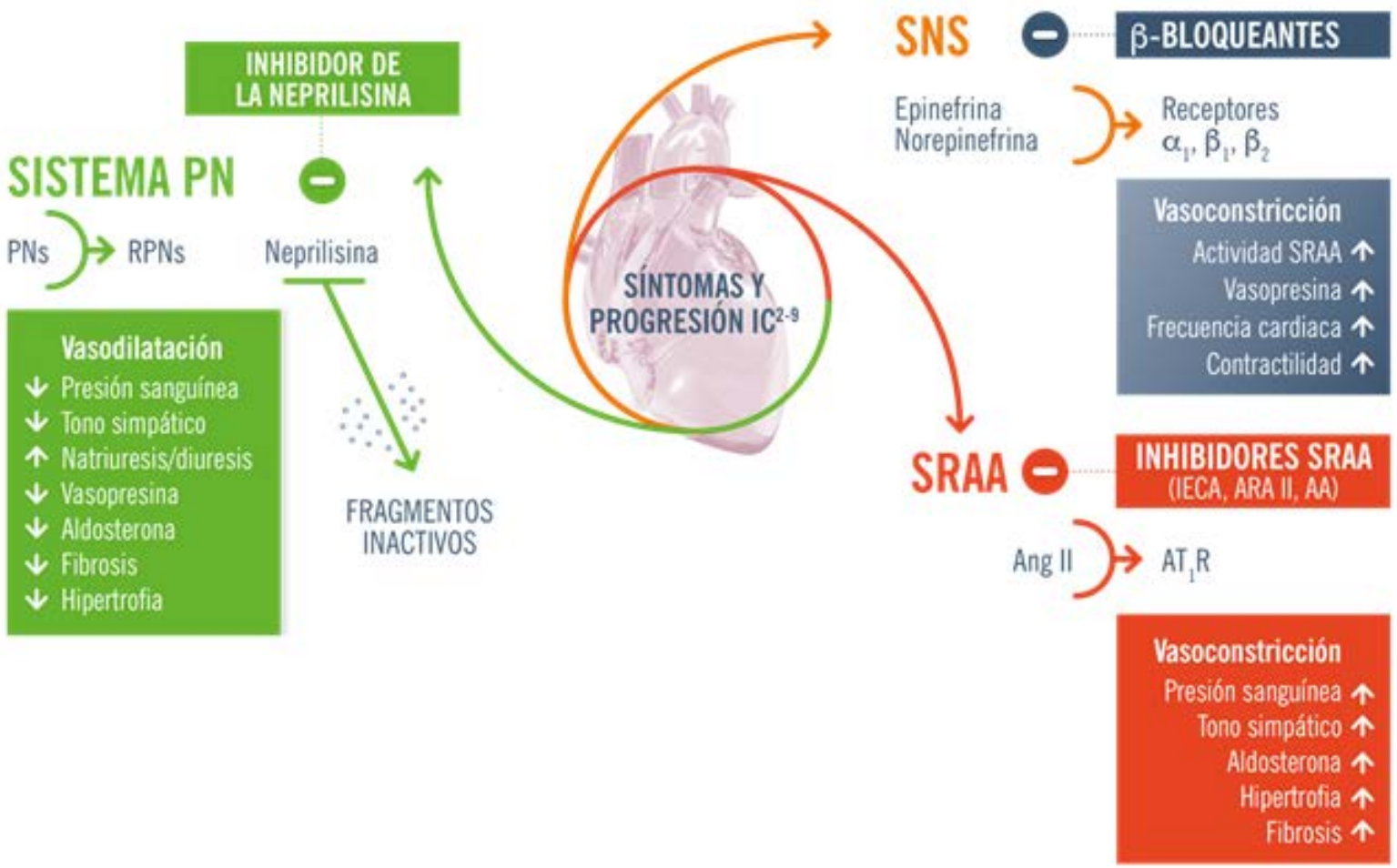
Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]	Ref[c]
Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y morfología QRS de BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	I	A	261-272
Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS ≥ 150 ms y morfología QRS sin BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	IIa	B	261-272
Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología QRS de BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	I	B	266, 273
Se puede considerar la TRC para pacientes con IC sintomáticos, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología del QRS sin BRI, con FEVI ≤ 35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	IIb	B	266, 273
Se recomienda la TRC, en lugar de marcapasos del VD, para pacientes con IC-FEr, independientemente de la clase funcional de la NYHA, que tienen una indicación para marcapasos ventricular y BAV de alto grado, a efectos de reducir la mortalidad. Esto incluye a los pacientes con FA (véase la sección 10.1)	I	A	274-277
Se debe considerar la TRC para pacientes con FEVI ≤ 35% y NYHA III-IV[d] pese al TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad si el paciente está en FA y tiene una duración del QRS ≥ 130 ms, siempre que se disponga de captura biventricular o se espera que el paciente vuelva a ritmo sinusal	IIa	B	275, 278-281
Se puede considerar la TRC para los pacientes con IC-FEr que tienen un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un empeoramiento de la IC pese al TMO y tienen un porcentaje alto de estimulación del VD. Esto no es aplicable a los pacientes con IC estable	IIb	B	282
La TRC está contraindicada para los pacientes con QRS < 130 ms	III	A	266, 283-285

Tractament de la ICFEr crònica

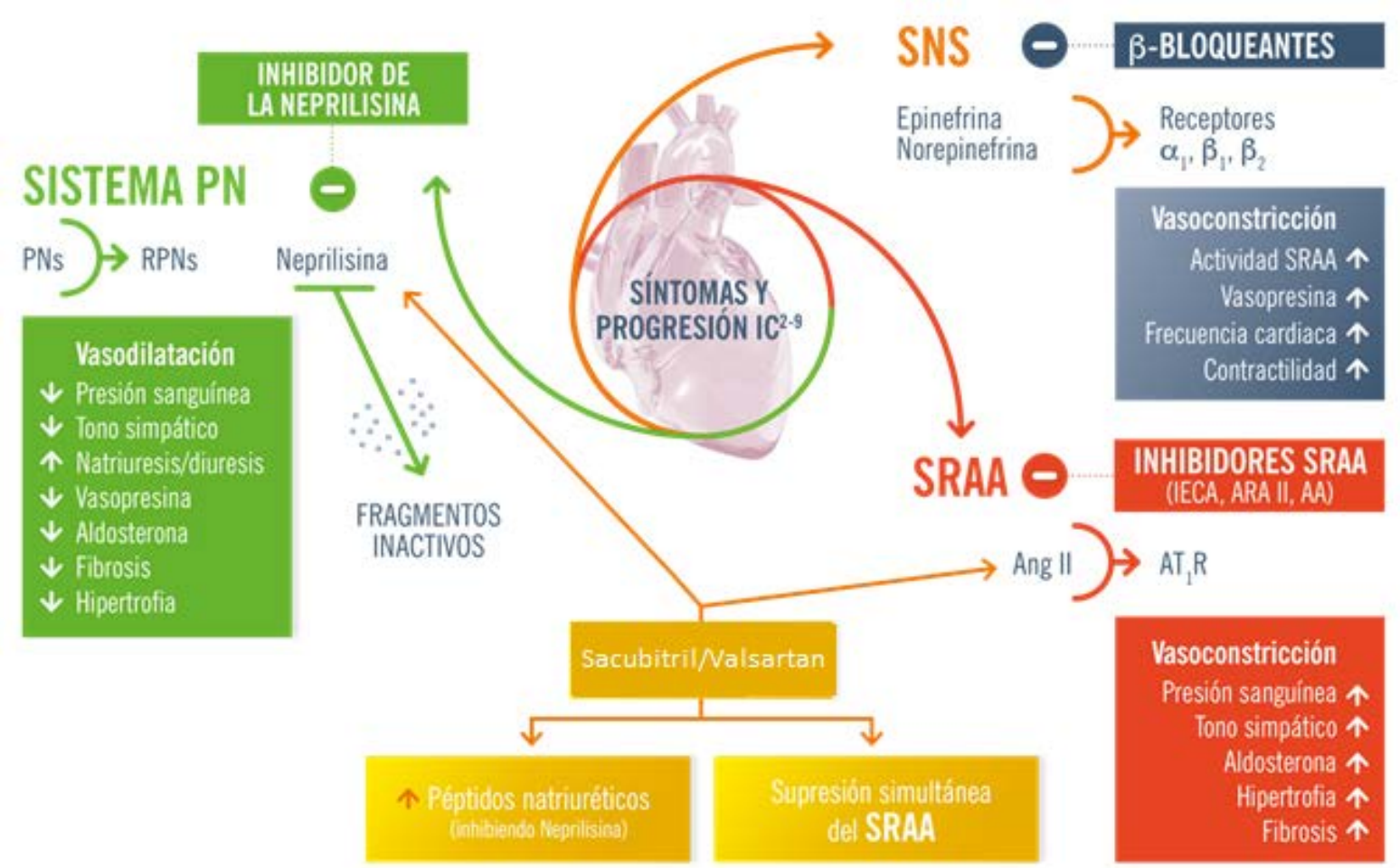


Tractament de la ICFEr crònica

Tractament de la ICFEr crònica



Tractament de la ICFEr crònica



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 11, 2014 VOL. 371 NO. 11

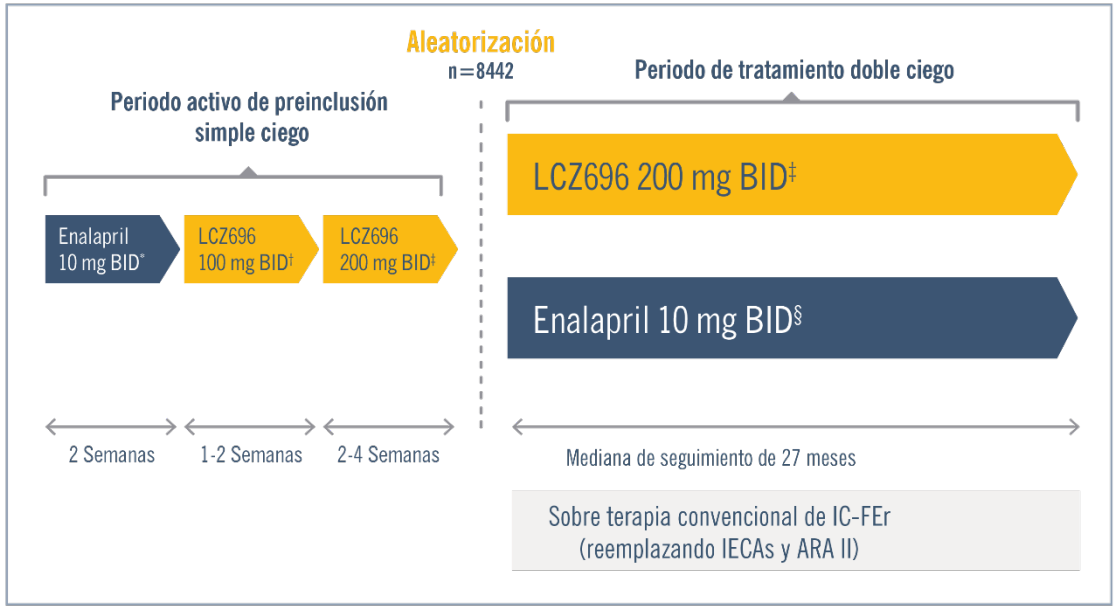
Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

8442 PACIENTES

47 PAÍSES

1043 CENTROS



* *Enalapril 5 mg BID (10 mg DDT) durante 1-2 semanas seguido de enalapril 10 mg BID (20 mg DDT) como preinclusión inicial opcional para aquellos pacientes que son tratados con ARA II o con una dosis baja de IECA; †200 mg DDT: ‡400 mg DDT: §20 mg DDT.*

McMurray et al. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993-1.004.

PARADIGM-HF

CRITERIS PRINCIPALS D'INCLUSIÓ

•IC crònica NYHA II–IV amb FEVE ≤35%

•BNP (o NT-proBNP):

-≥150 (o ≥600 pg/mL), o

-≥100 (o ≥400 pg/mL) i una hospitalització per IC en últims 12 mesos

•≥4 setmanes de tractament amb dosis estable de IECA o ARA II, i un b-bloquejant

CRITERIS PRINCIPALS DE EXCLUSIÓ

•Historia de angioedema

•TFGe <30 mL/min/1,73 m2 en la selecció o aleatorització.

•Potassi >5,2 mmol/L en la selecció (o >5,4 mmol/L en la aleatorització)

•Hipotensió simptomàtica, PAS <100 mmHg en la selecció

•IC aguda descompensada

•Síndrome coronari agut, infart, AIT, cirugia cardiaca, carotidea o altra CV major, ICP, o angioplastia carotidia en els 3 meses previs a la selecció

•Història de malaltia pulmonar severa

McMurray et al. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993-1.004.

PARADIGM-HF

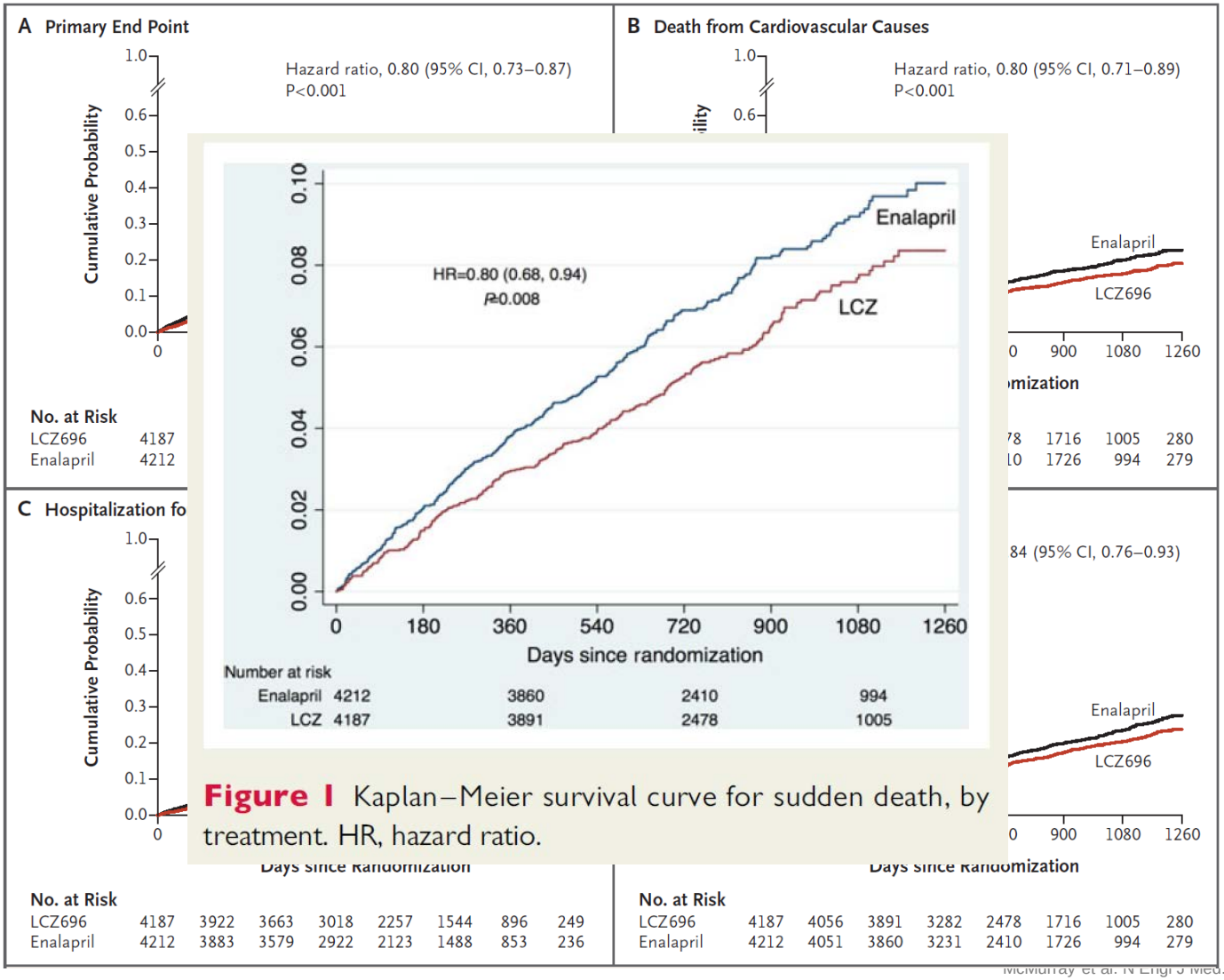


Figure 1 Kaplan–Meier survival curve for sudden death, by treatment. HR, hazard ratio.

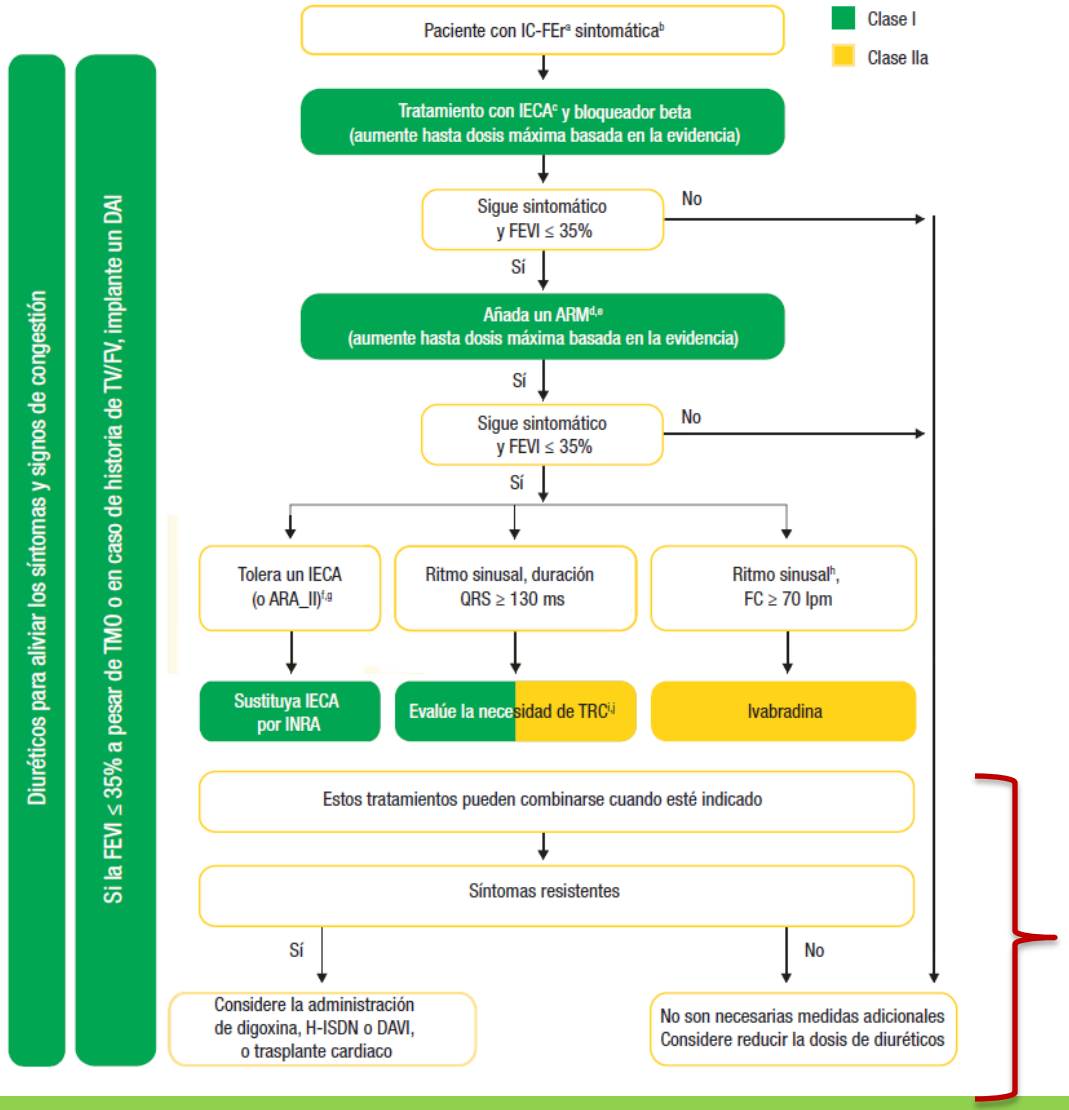
McMurray et al. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993-1.004.

PARADIGM-HF

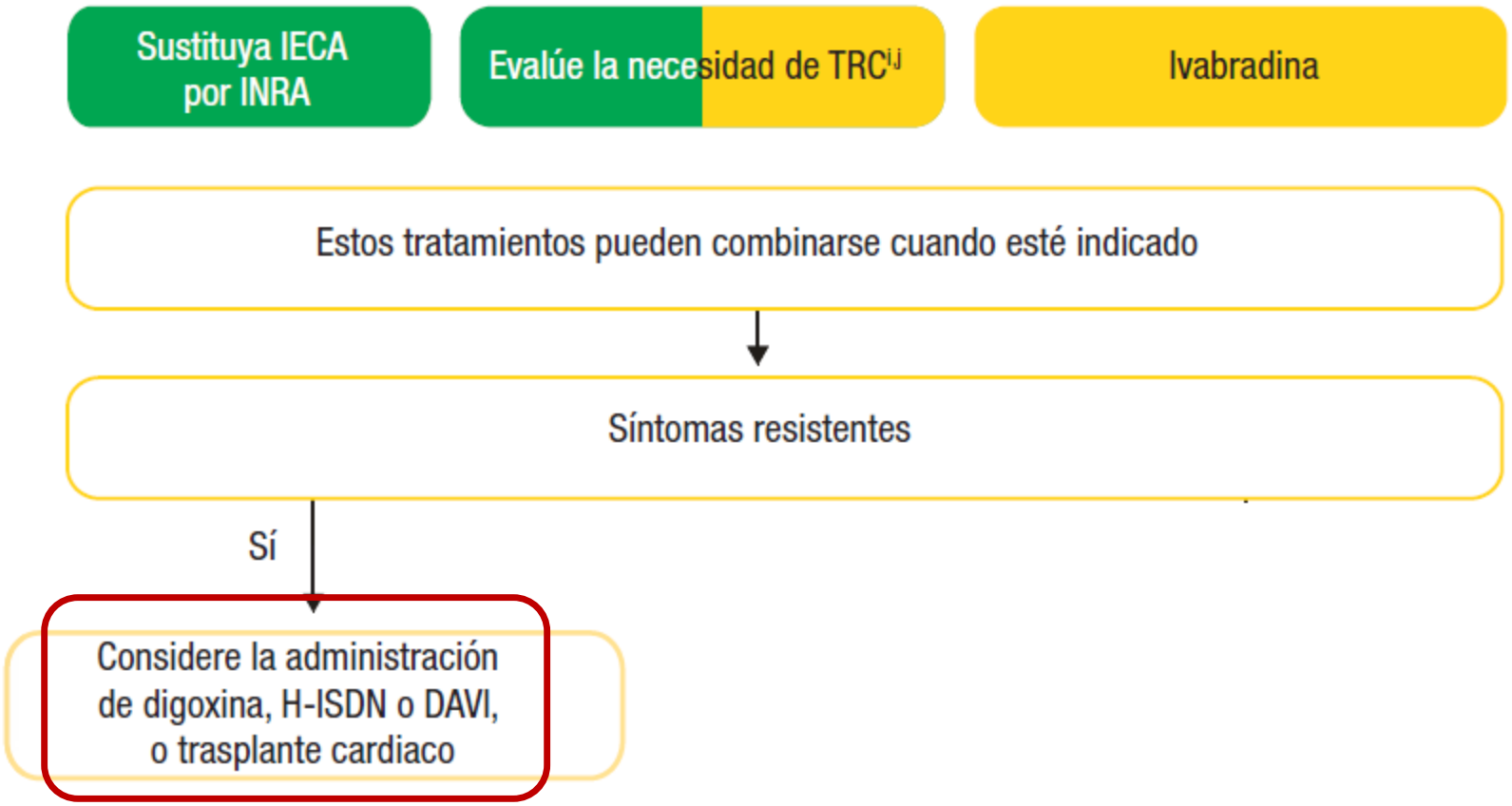
Event	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

Packer et al. Circulation. 2015; 131(1): 54-61.

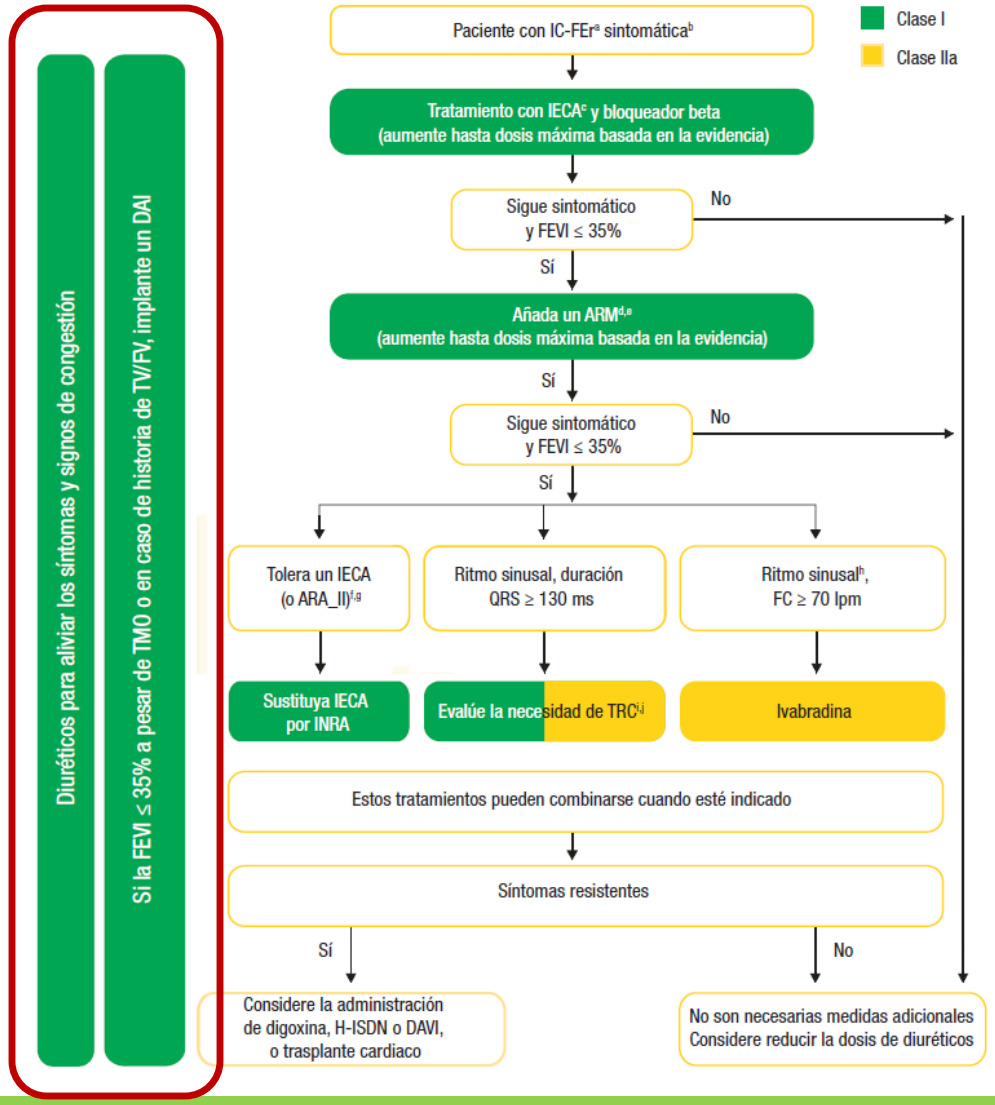
Tractament de la ICFEr crònica



Tractament de la ICFEr crònica



Tractament de la ICFEr crònica



Tractament de les comorbiditats en IC

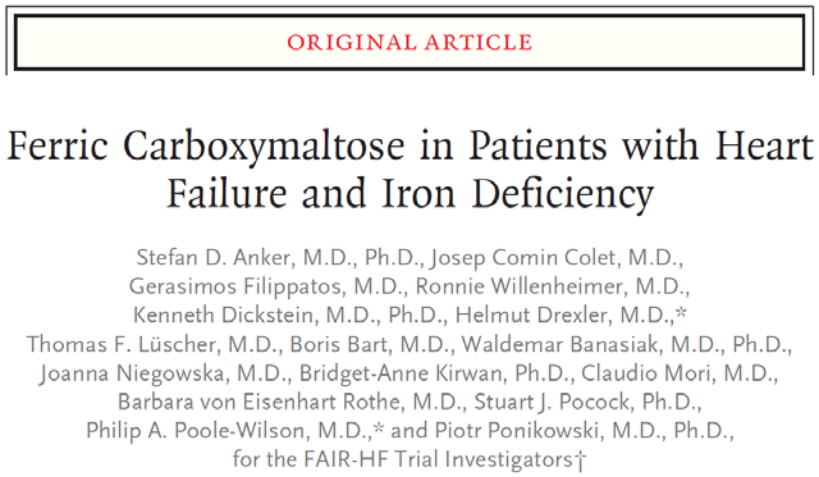
- FA
- Ferro
- DM2

Tractament comorbiditats en IC: FA

Qué NO hem de fer:

- No hem de tractar amb NACOs pacients amb vàlvules mecàniques o estenosi mitral moderada o severa.
- No hem de controlar la freqüència amb verapamil o diltiazem en pacients amb disfunció ventricular.
- No hem de controlar el ritme amb antiarrítmics de classe I en pacients amb disfunció ventricular.

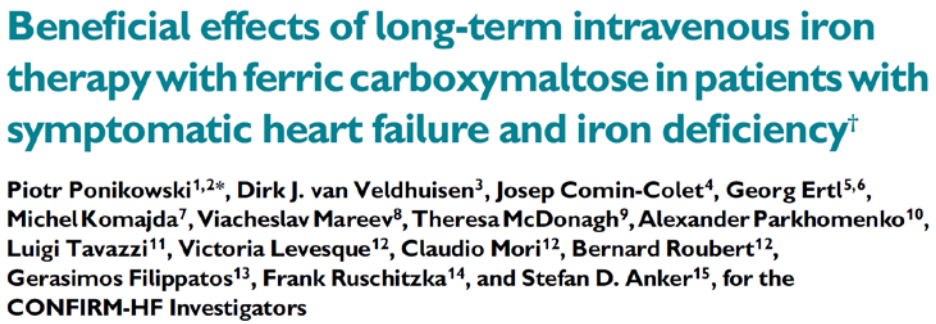
Tractament comorbiditats en IC: Ferro



ORIGINAL ARTICLE

Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency

Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Josep Comin Colet, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Ronnie Willenheimer, M.D., Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Helmut Drexler, M.D.,* Thomas F. Lüscher, M.D., Boris Bart, M.D., Waldemar Banasiak, M.D., Ph.D., Joanna Niegowska, M.D., Bridget-Anne Kirwan, Ph.D., Claudio Mori, M.D., Barbara von Eisenhart Rothe, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Philip A. Poole-Wilson, M.D.,* and Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D., for the FAIR-HF Trial Investigators†



Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†

Piotr Ponikowski[1,2]*, Dirk J. van Veldhuisen[3], Josep Comin-Colet[4], Georg Ertl[5,6], Michel Komajda[7], Viacheslav Mareev[8], Theresa McDonagh[9], Alexander Parkhomenko[10], Luigi Tavazzi[11], Victoria Levesque[12], Claudio Mori[12], Bernard Roubert[12], Gerasimos Filippatos[13], Frank Ruschitzka[14], and Stefan D. Anker[15], for the CONFIRM-HF Investigators

- El dèficit de ferro (amb o sense anèmia) en ICFEr s'associa a pitjor pronòstic.
- El tractament amb ferro ev (i no oral) millora capacitat funcional, qualitat de vida i re-hospitalitzacions.

Tractament comorbiditats en IC: DM

ORIGINAL ARTICLE

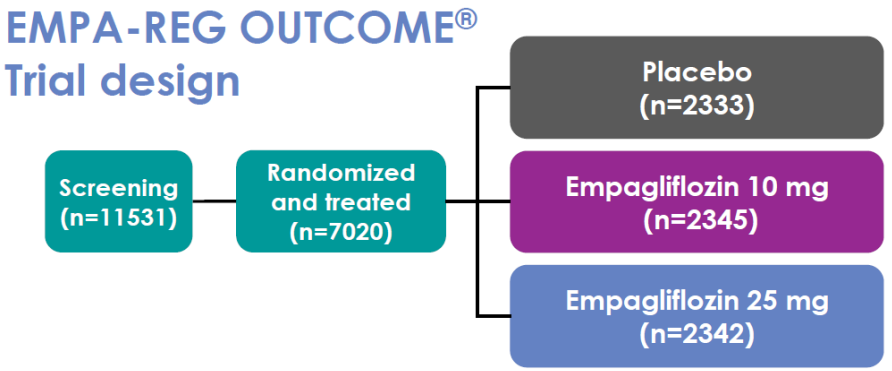
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

Estudi EMPA-REG Outcome

- **Key inclusion criteria**
  - Adults (≥18 years of age) with type 2 diabetes
  - BMI ≤45 kg/m^2
  - HbA1c ≥7% and ≤10%*
  - Established cardiovascular disease
    - Prior myocardial infarction, coronary artery disease, stroke, unstable angina or occlusive peripheral arterial disease

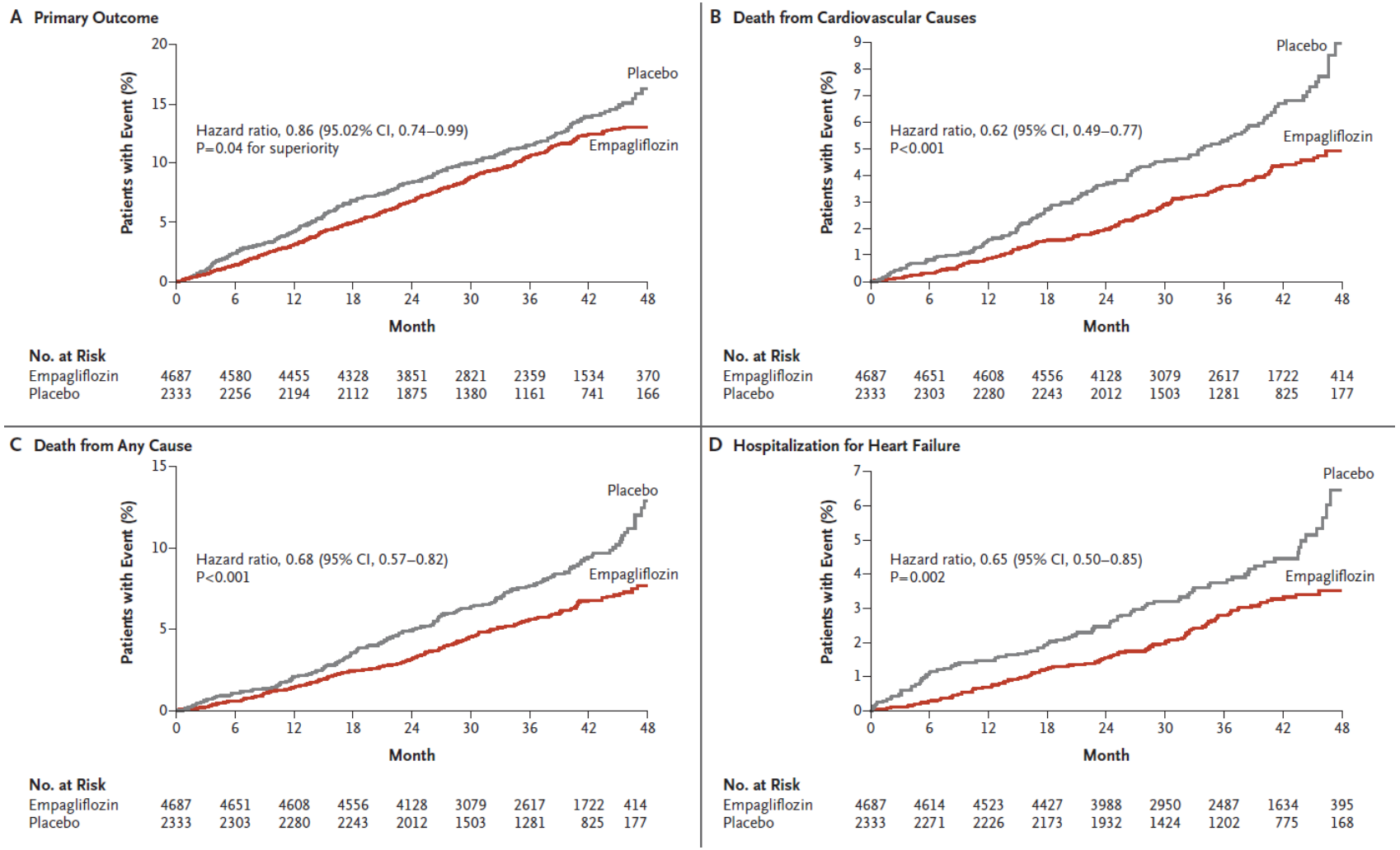
- **Key exclusion criteria**
  - eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 (MDRD)



Estudi EMPA-REG Outcome

- Primary outcome
  - **3-point MACE:** time to first occurrence of CV death, non-fatal MI or non-fatal stroke
- Key secondary outcome
  - **4-point MACE:** time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalisation for unstable angina
- Other prespecified secondary outcomes
  - CV death
  - Non-fatal MI
  - Non-fatal stroke
  - Hospitalisation for heart failure
  - All-cause mortality

Estudi EMPA-REG Outcome



Estudi EMPA-REG Outcome

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor*, n (%)	2307 (98.9)	2333 (99.5)	2324 (99.2)
Coronary artery disease	1763 (75.6)	1782 (76.0)	1763 (75.3)
History of myocardial infarction	1083 (46.4)	1107 (47.2)	1083 (46.2)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1)	594 (25.3)	581 (24.8)
History of stroke†	553 (23.7)	535 (22.8)	549 (23.4)
Peripheral artery disease	479 (20.5)	465 (19.8)	517 (22.1)
Heart failure‡	244 (10.5)	240 (10.2)	222 (9.5)

Data are from patients treated with ≥1 dose of study drug
*Established CV disease
†Placebo, n=2332; ‡Based on narrow standardised MedDRA query 'cardiac failure'
CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities
Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117

Tractament comorbiditats en IC: DM

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

Estudi CANVAS

Patients with type 2 diabetes

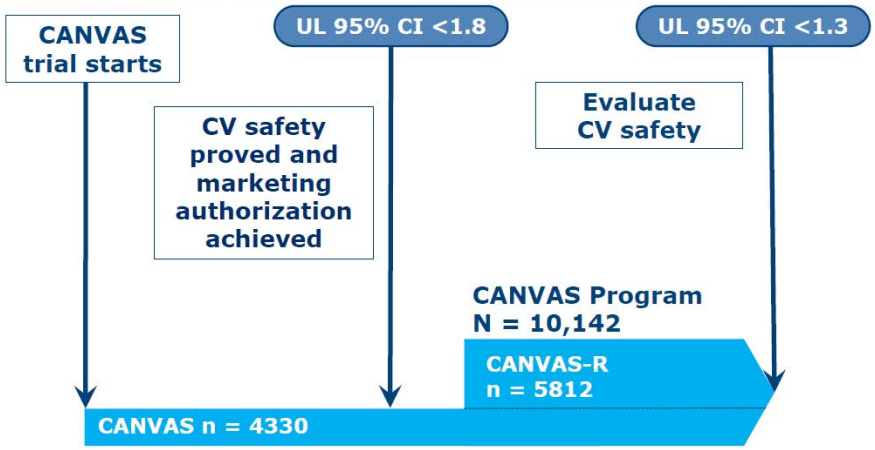
- HbA1c ≥7.0% to ≤10.5%
- eGFR ≥30 mL/min/1.73 m^2
- Age ≥30 years and history of prior CV event

OR

Age ≥50 years with ≥2 CV risk factors*

	Canagliflozin (n = 5795)	Placebo (n = 4347)
Mean age, y	63	63
Female, %	35	37
Mean duration of diabetes, y	14	14
Hypertension, %	90	91
Heart failure (NYHA I-III), %	14	15
Cardiovascular disease, %	65	67

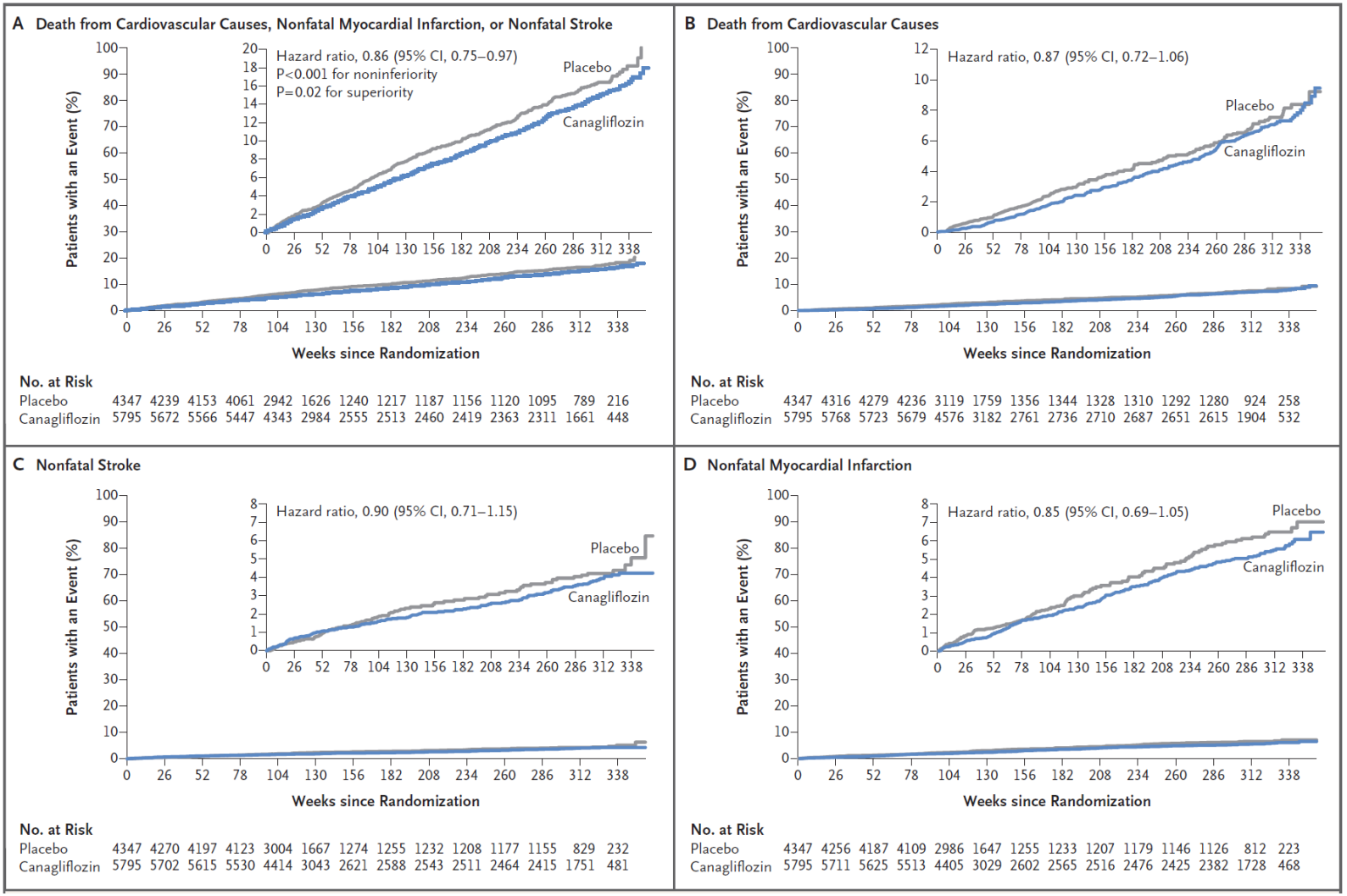
Final Design



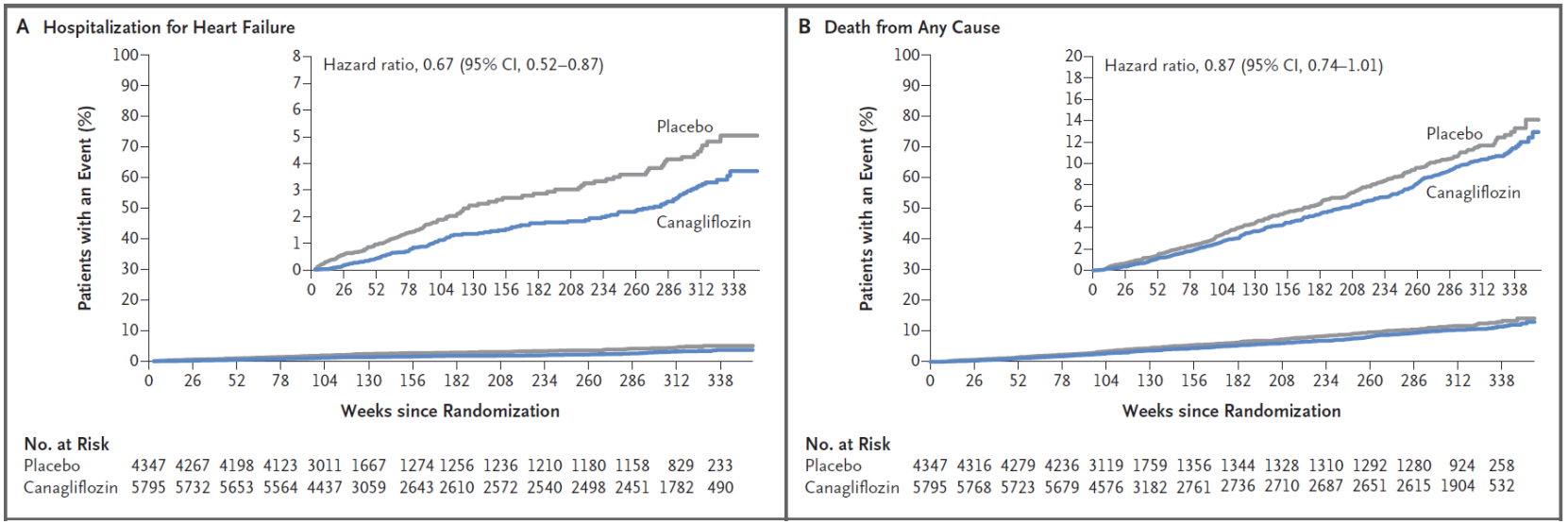
Estudi CANVAS

PRIMARY CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke
SECONDARY All-cause mortality CV death
EXPLORATORY Nonfatal MI Nonfatal stroke Hospitalization for HF Hospitalization for HF or CV death Total hospitalizations Albuminuria progression Albuminuria regression Renal composite: 40% reduction in eGFR, end-stage renal disease, or renal death

Estudi CANVAS: Endpoint primari

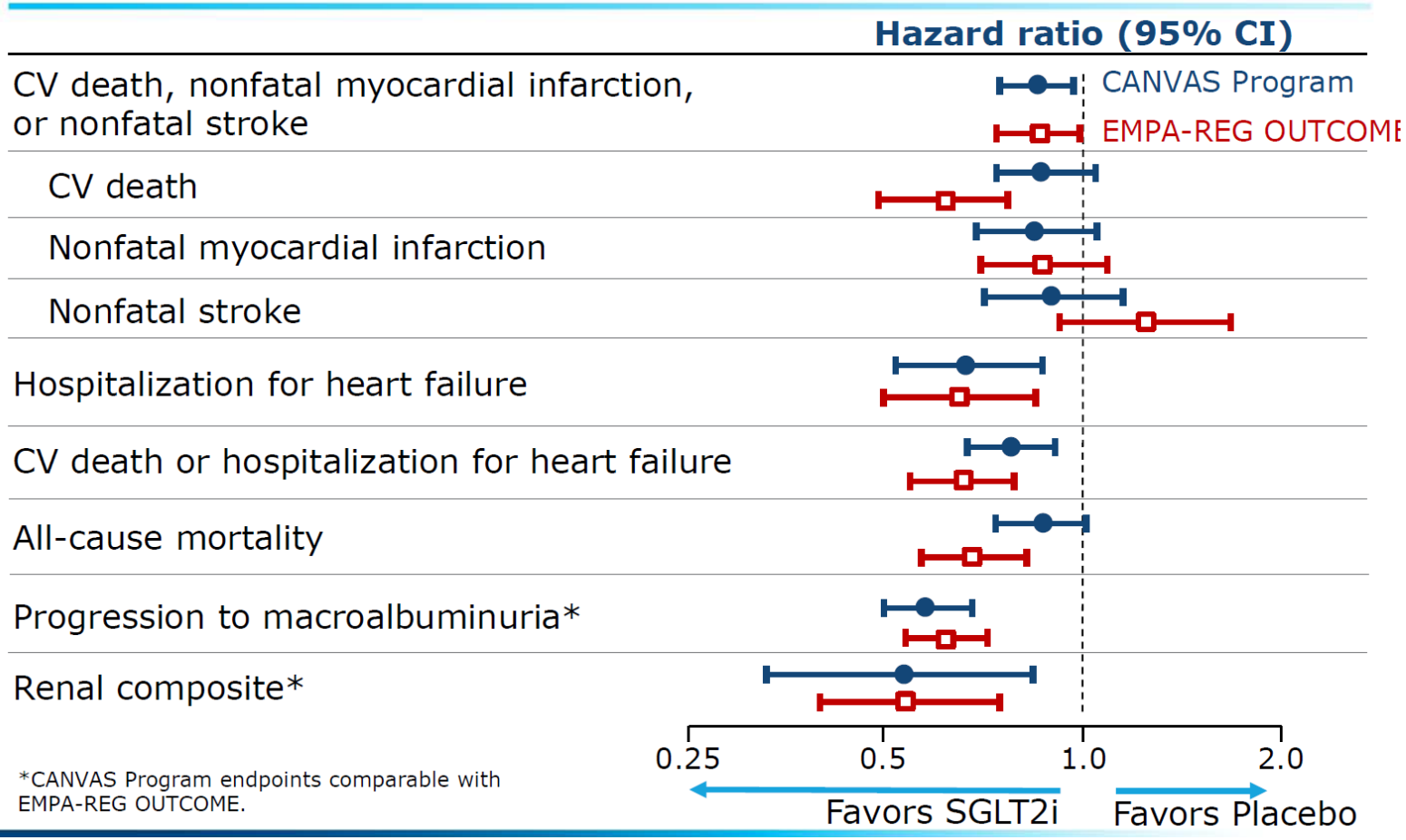


Estudi CANVAS: Endpoint primari



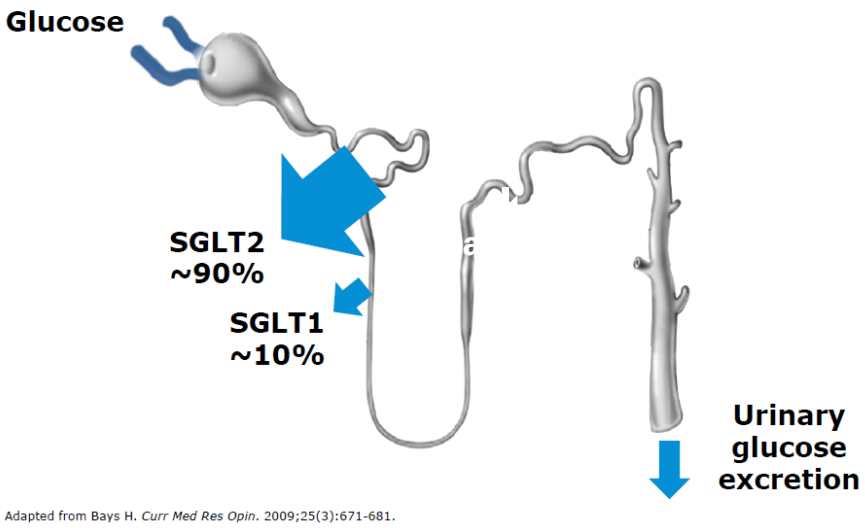
Estudis EMPAREG i CANVAS

Key Outcomes in the CANVAS Program and EMPA-REG OUTCOME

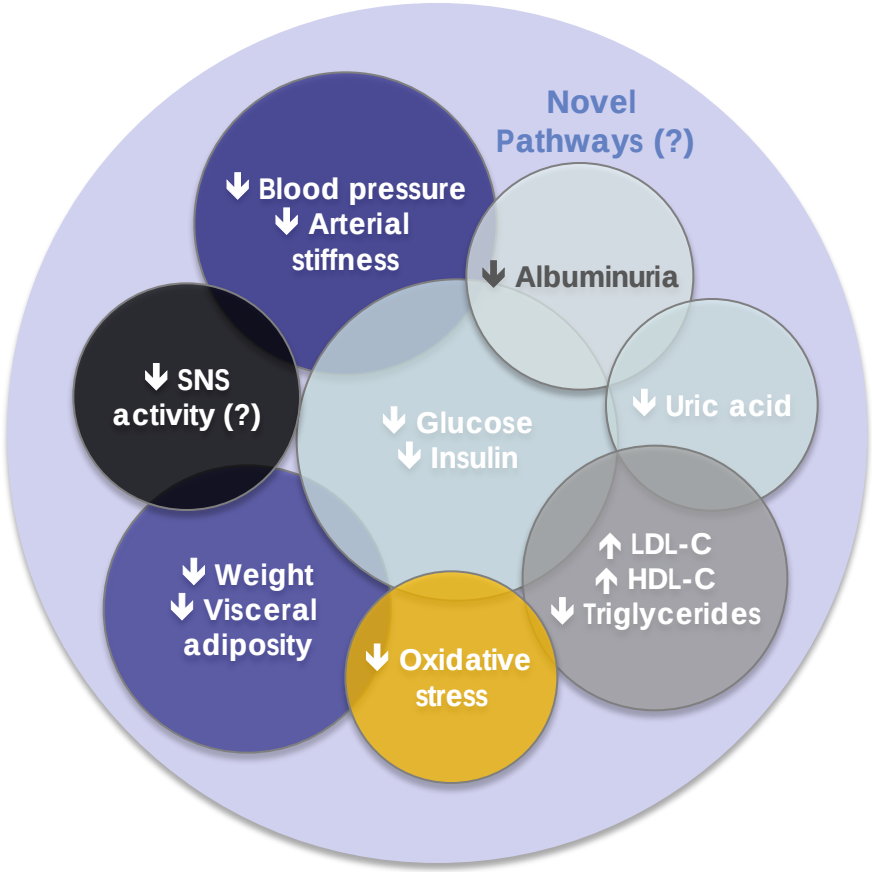


*CANVAS Program endpoints comparable with EMPA-REG OUTCOME.

Estudis EMPAREG i CANVAS



Adapted from Bays H. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(3):671-681.



Moltes gràcies.