

Presentaciones

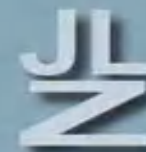
**IV Curso de Actualización
Cardiovascular para médicos de
Atención Primaria**

25 Febrero 2021





2021 Presente y futuro del tratamiento hipolipemiante



IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comunidad de Madrid



Introducción

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021



- Actualización de las guías publicadas en agosto de 2016.

LA HIPÓTESIS DEL COLESTEROL LDL YA NO ES UNA HIPÓTESIS

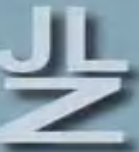
Estudios de aleatorización mendeliana han demostrado el papel crucial del colesterol LDL y otras lipoproteínas ricas en colesterol y apoB en la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares. Valores altos se relacionan de forma causal con la enfermedad y su reducción la previene

La adición de ezetimibe o anti-PCSK9 a la terapia con estatinas reduce los eventos cardiovasculares en la medida en que logra una mayor reducción de los niveles de LDL, cuanto más bajos mejor, sin límite inferior (no se ha observado fenómeno de “curva en J”)

Las terapias que aumentan los niveles de HDL, por el contrario, no han demostrado reducir los eventos cardiovasculares

Lípidos y Prevención Cardiovascular

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021



Very-high-risk

People with any of the following:

Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having $>50\%$ stenosis), or on carotid ultrasound.

DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).

Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).

A calculated SCORE $\geq 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

FH with ASCVD or with another major risk factor.

Estratificación del riesgo cardiovascular

High-risk

People with:

Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP $\geq 180/110$ mmHg.

Patients with FH without other major risk factors.

Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥ 10 years or another additional risk factor.

Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).

A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $<10\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

Moderate-risk

Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE $\geq 1\%$ and $<5\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

Low-risk

Calculated SCORE $<1\%$ for 10-year risk of fatal CVD.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

Estimación del riesgo cardiovascular total (RCVT)

Tipo de intervención según RCVT y LDL

	Riesgo	Niveles de LDL (mg/dL)					
		<55	55-69	70 a 99	100 a 115	116-189	>190
Prevención primaria	Bajo	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control
	Medio	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos
	Alto	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos
	Muy alto	Estilo de vida	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos
Secundaria	Muy alto	Estilo de vida, fármaco si no control	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos	Estilo de vida y fármacos



Estimación del riesgo cardiovascular total (RCVT)

Otros factores que influyen en el RCV

De utilidad para la reclasificación en pacientes de riesgo intermedio

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Factores que influyen en el RCVT al alza:

Factores clínicos:

Obesidad, sedentarismo, hígado graso no alcohólico, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica a edad precoz (<55 años en ♂ y <60 años en ♀), deprivación social, estrés psicosocial, enfermedad psiquiátrica, enfermedad inflamatoria crónica, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica, síndrome de apnea del sueño, tratamiento del VIH.

Biomarcadores:

Niveles alto de apolipoproteína B, lipoproteín(a), triglicéridos, proteína C reactiva, colesterol HDL >90 mg/dL.

Lesión de órgano diana (LOD):

Albuminuria, presencia de aterosclerosis femoral o carotídea, score de calcio arterial coronario (CAC) >100, índice tobillo brazo <0.9 o >1.4

Factores que influyen en el RCVT a la baja:

Historia familiar de longevidad, niveles altos de colesterol HDL (hasta 80-90 mg/dL).



Estimación del riesgo cardiovascular total (RCVT)

Papel de las técnicas de imagen cardiovascular

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021

En pacientes asintomáticos de riesgo bajo moderado, en los que las intervenciones sobre el estilo de vida no son suficientes para lograr un buen control de los niveles de colesterol LDL, la presencia de score CAC (calcio arterial coronario) >100 Agatston o de una alta carga aterosclerótica arterial femoral o carotídea puede ser de utilidad **para re-clasificarlos a una categoría superior y plantear la adición de estatinas.**

Recomendación	Clase	Nivel
En pacientes con riesgo estimado bajo a moderado, puede considerarse la evaluación mediante ecografía de la carga aterosclerótica de la arteria carotídea o femoral como un modificador del riesgo.	Ila	B
En pacientes con riesgo estimado bajo a moderado, puede considerarse la evaluación del score CAC (calcio arterial coronario) mediante TC de coronarias como un modificador de riesgo	Ila	B

Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. ^{33–35,119,120}	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended. ^{34–36}	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered. ^{119,120}	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) are recommended. ^{34,35}	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) should be considered. ³⁴	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<116 mg/dL) may be considered. ³⁶	IIb	A

Terapia farmacológica

Estatinas

- **MECANISMO:** Inhibe HMG-CoA reductasa $\Rightarrow$ $\downarrow$ síntesis hepática de colesterol $\Rightarrow$ $\uparrow$ recaptación de LDL y otras moléculas ricas en apoB.
- **EFFECTO:**
 - $\downarrow$ LDL (>50% si alta intensidad, 30-50% si moderada intensidad).
 - $\downarrow$ TG 10-20%
 - $\uparrow$ HDL 1-10%
 - No efecto significativo sobre Lp(a)
- **EFICACIA** (en prevención 1º y 2º):
 - $\downarrow$ eventos cardiovasculares e ictus
 - $\downarrow$ mortalidad de causa CV y por todas causas
 - Efectos pleiotrópicos
 - Independiente del tipo de estatina, dependiente de la disminución de LDL alcanzada.
- **INCONVENIENTES:**
 - Variabilidad inter-individual (genética)
 - Numerosas interacciones y efectos secundarios
 - Problemas de cumplimiento

Por cada 40 mg/dL:
 $\downarrow$ 23% eventos CV
 $\downarrow$ 17% ictus
 $\downarrow$ 20% mortalidad CV
 $\downarrow$ 10% todas causas



Terapia farmacológica

Inhibidores de la absorción del colesterol

Ezetimibe

- **MECANISMO:** Inhibe la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar sin afectar a la absorción de nutrientes lipo-solubles.
- **EFEECTO:**
 - ↓ LDL 15-22% en monoterapia, 21-27% en combinación sobre terapia de estatina previa, 15% en combinación en paciente naive.
 - ↓ TG 8%
 - ↑ HDL 3%
 - ↓ col total 13%
- **EFICACIA:**
 - ↓ 2% absoluto (6.4% relativo) del riesgo de muerte CV, eventos CV e ictus.
- **INCONVENIENTES**
 - Sin efectos adversos relevantes

Ezetimibe sería el fármaco de 2º línea de elección cuando la terapia con estatinas a la máxima dosis tolerada no logra una reducción suficiente del LDL.



Terapia farmacológica

Secuestradores de ácidos biliares

Colestiramina, colestipol, colesvelam

- **MECANISMO:** Impiden la re-absorción de ácidos biliares, ↑ síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol.
- **EFFECTO:**
 - ↓ 18-25% en niveles de colesterol
 - Sin efecto sobre HDL, puede aumentar TG.
- **EFICACIA:**
 - Beneficio en eventos CV proporcional a ↓ colesterol
 - ↓ niveles de glucosa
- **INCONVENIENTES**
 - Interacción con otros fármacos
 - Efectos adversos gastrointestinales muy frecuentes (flatulencia, diarrea, dispepsia, náusea)
 - Problemas de cumplimiento

Sus frecuentes efectos adversos limitan su uso.



Terapia farmacológica

Inhibidores de PCSK9

Evolocumab, alirocumab

- **MECANISMO:** Previene la catabolización del receptor de LDL, promoviendo su expresión y captación de LDL.
- **EFFECTO:**
 - ↓ LDL 60% en monoterapia o en combinación.
 - Efecto menor en hipercolesterolemia familiar homocigota con expresión residual del receptor y pobre en las formas deficientes para la expresión del receptor
 - ↓ TG 26%
 - ↑ HDL 9%
 - ↓ Lp(a) 30-40%
- **EFICACIA:**
 - ↓ 15% combinado de muerte CV, IAM, angina, revascularización o ictus
- **INCONVENIENTES**
 - Administración subcutánea
 - Efectos adversos locales o síntomas “tipo resfriado”
 - Posibilidad de efectos adversos neurocognitivos o incremento de riesgo de diabetes no demostrada.

Terapia farmacológica

Novedades en indicaciones de iPCSK9

Guías 2016

- Puede considerarse el uso de iPCSK9 en pacientes de muy alto riesgo con niveles de LDL altos a pesar de tratamiento combinado con estatinas a la máxima dosis tolerada y ezetimibe, o que no toleran estatinas.

- Debe considerarse el uso iPCSK9 en pacientes con HF de muy alto riesgo (con ECV establecida o con algún otro FR mayor)

- Puede considerarse el uso de iPCSK9 en pacientes con síndrome coronario agudo que no logran alcanzar niveles de LDL a pesar de estatina a la máxima dosis tolerada y/o ezetimibe, o que no toleren estatinas.



Guías 2019

- Se recomienda añadir iPCSK9 en pacientes de muy alto riesgo que no alcancen niveles de LDL a pesar de tratamiento combinado con estatinas a la máxima dosis tolerada y ezetimibe.

- Se recomienda añadir iPCSK9 en pacientes con HF de muy alto riesgo (con ECV establecida o con algún otro FR mayor) que no alcancen niveles de LDL a pesar de tratamiento combinado con estatinas a la máxima dosis tolerada y ezetimibe.

- Se recomienda añadir iPCSK9 en pacientes con síndrome coronario agudo que no logren alcanzar niveles de LDL tras 4-6 semanas de tratamiento con estatina a la máxima dosis tolerada y ezetimibe

IIb → I

IIa → I

IIb → I



Terapia farmacológica

Fibratos

- **MECANISMO:** Agonista de PPAR- α (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), regulan la expresión génica modulando diferentes pasos en el metabolismo lipídico.
- **EFEECTO:**
 - ↓ LDL 20%
 - ↓ TG 50%
 - ↑ HDL 20%
- **EFICACIA:**
 - Resultados dispares en cuanto a eficacia clínica, pudiera existir un beneficio en ↓ eventos en pacientes con niveles de TG elevados y/o niveles bajos de HDL.
- **INCONVENIENTES**
 - Efectos adversos gastrointestinales, cutáneos, miopatía, hepatotoxicidad y colelitiasis.
 - Se recomienda monitorizar niveles de enzimas hepáticas y CK y evitar la combinación de estatina con gemfibrozilo.



Terapia farmacológica

Ácidos grasos omega 3

EPA (ácido eicosapentanoico) y DHA (ácido docosahexaenoico)

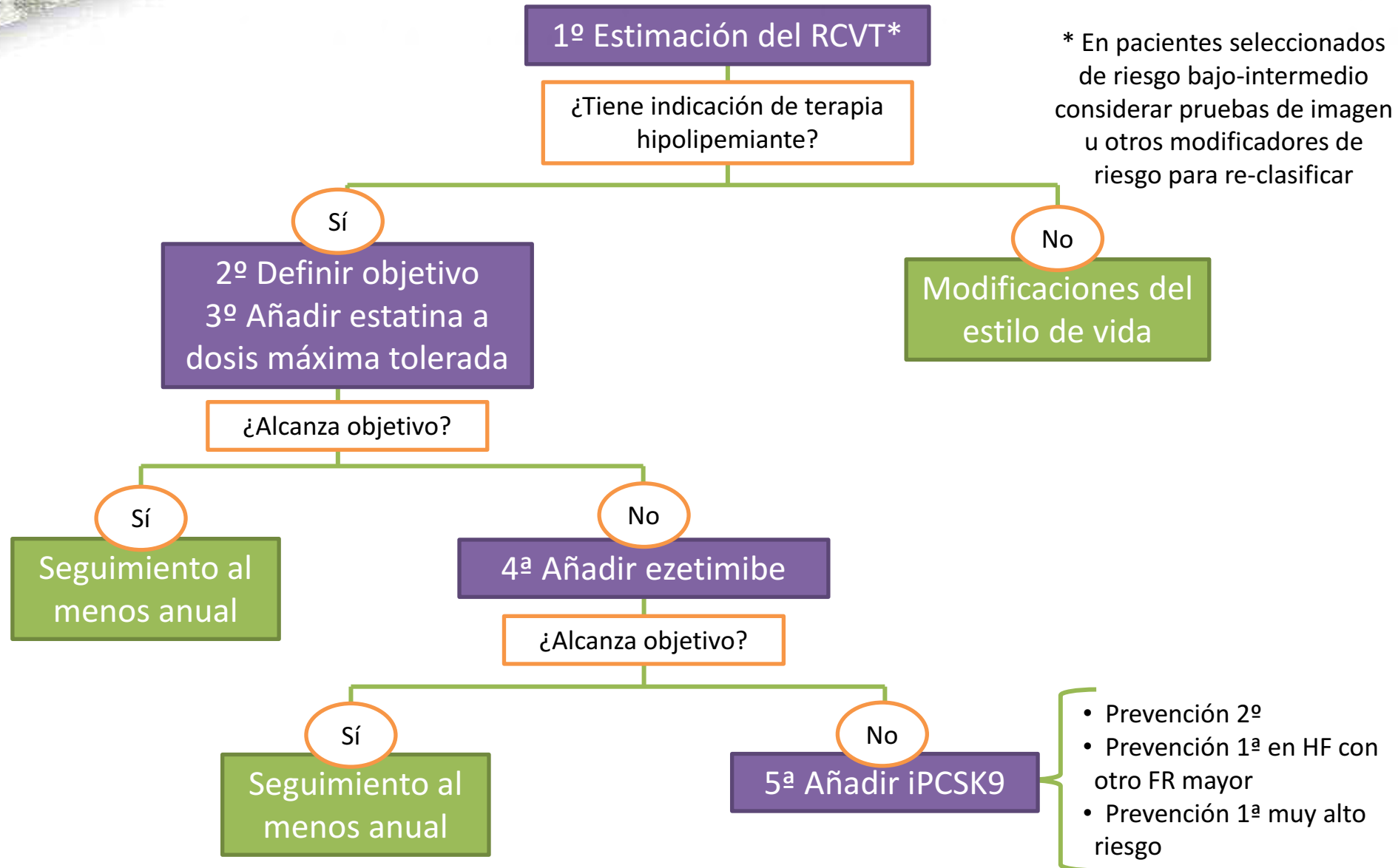
- **MECANISMO:** No esclarecido, modulan los niveles de TG y VLDL.
- **EFFECTO:** ↓ TG hasta 45%, efecto trivial sobre otros lípidos.
- **EFICACIA:**
 - Un meta-análisis reciente que incluye 79 estudios no demostró beneficio en mortalidad global o eventos cardiovasculares.
 - Tampoco se ha demostrado beneficio en pacientes diabéticos.
- **INCONVENIENTES**
 - No efectos adversos graves.
 - Ligero efecto antitrombótico, podría aumentar el riesgo de sangrado en combinación con terapia antiagregante.

Ácido nicotínico

- **MECANISMO:** ↓ liberación de VLDL hepático y ↑ síntesis de HDL.
- **EFFECTO:** ↑ HDL 25%, apoA1
- **EFICACIA:**
 - NO beneficio cardiovascular y eventos adversos graves

Terapia farmacológica

Recomendaciones generales hipercolesterolemia



Terapia farmacológica

Intensidad del tratamiento hipolipemiante y eficacia en el manejo de la hipercolesterolemia

Tratamiento	Reducción promedio del LDL
Estatina de moderada intensidad	30%
Estatina de alta intensidad	50%
Inhibidor de PCSK9	60%
Estatina de alta intensidad + inhibidor de la absorción de colesterol	65%
Estatina de alta intensidad + inhibidor de PCSK9	75%
Estatina de alta intensidad + inhibidor de la absorción de colesterol + inhibidor de PCSK9	85%

Terapia farmacológica

Recomendaciones generales hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase	Nivel
En pacientes de alto o muy alto riesgo con hipertrigliceridemia (triglicéridos >200 mg/dL) se recomienda el tratamiento con estatinas en primera línea	I	B
En pacientes de alto o muy alto riesgo con LDL controlado e hipertrigliceridemia (triglicéridos >20 mg/dL), puede considerarse el tratamiento combinado con estatinas y fenofibrato o bezafibrato.	IIb	B
En pacientes de alto o muy alto riesgo con triglicéridos entre 135 y 499 mg/dL a pesar de tratamiento con estatinas, debe considerarse la adición de n-3 PUFAs.	IIa	B

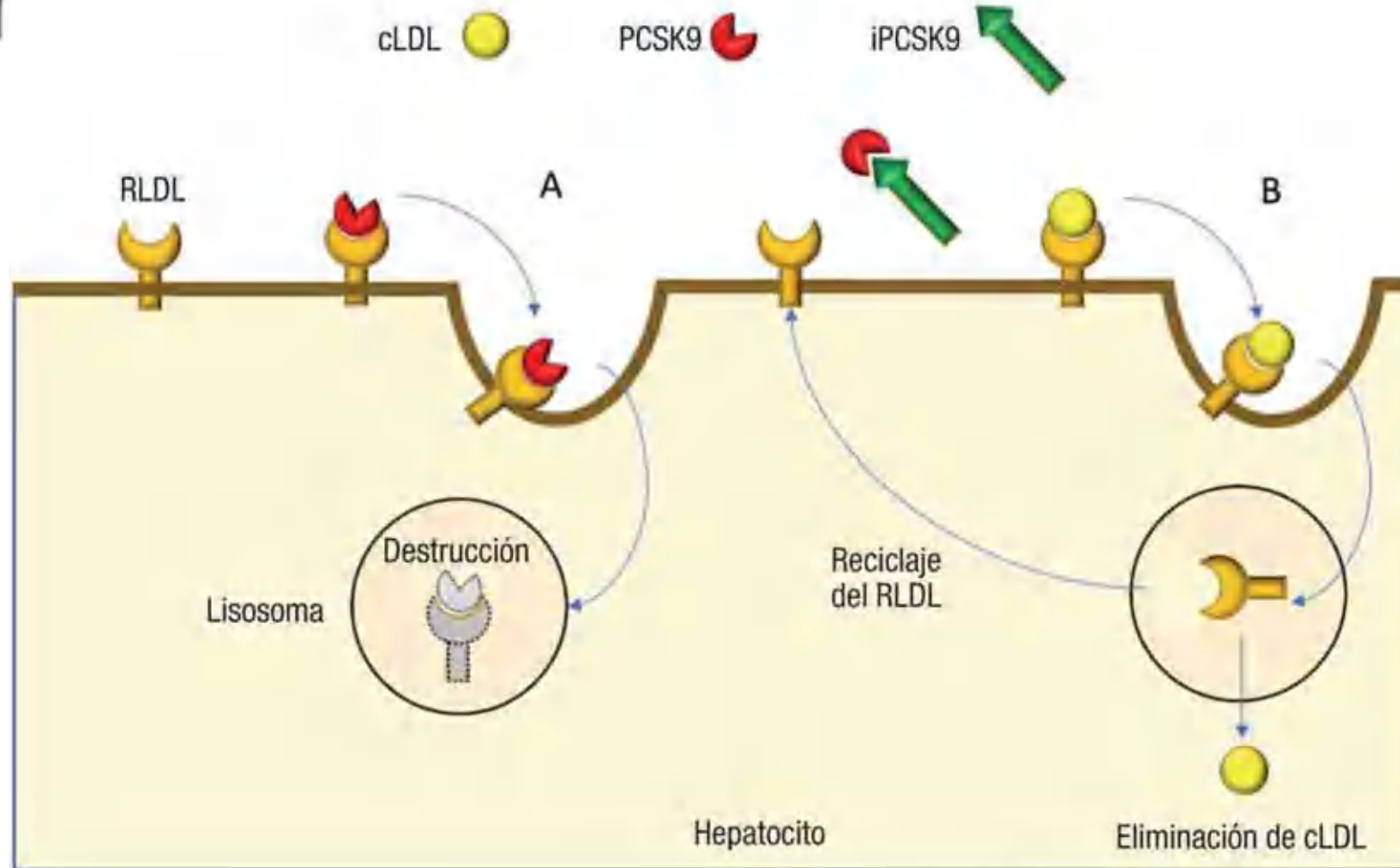


¿Qué novedades farmacológicas vienen?

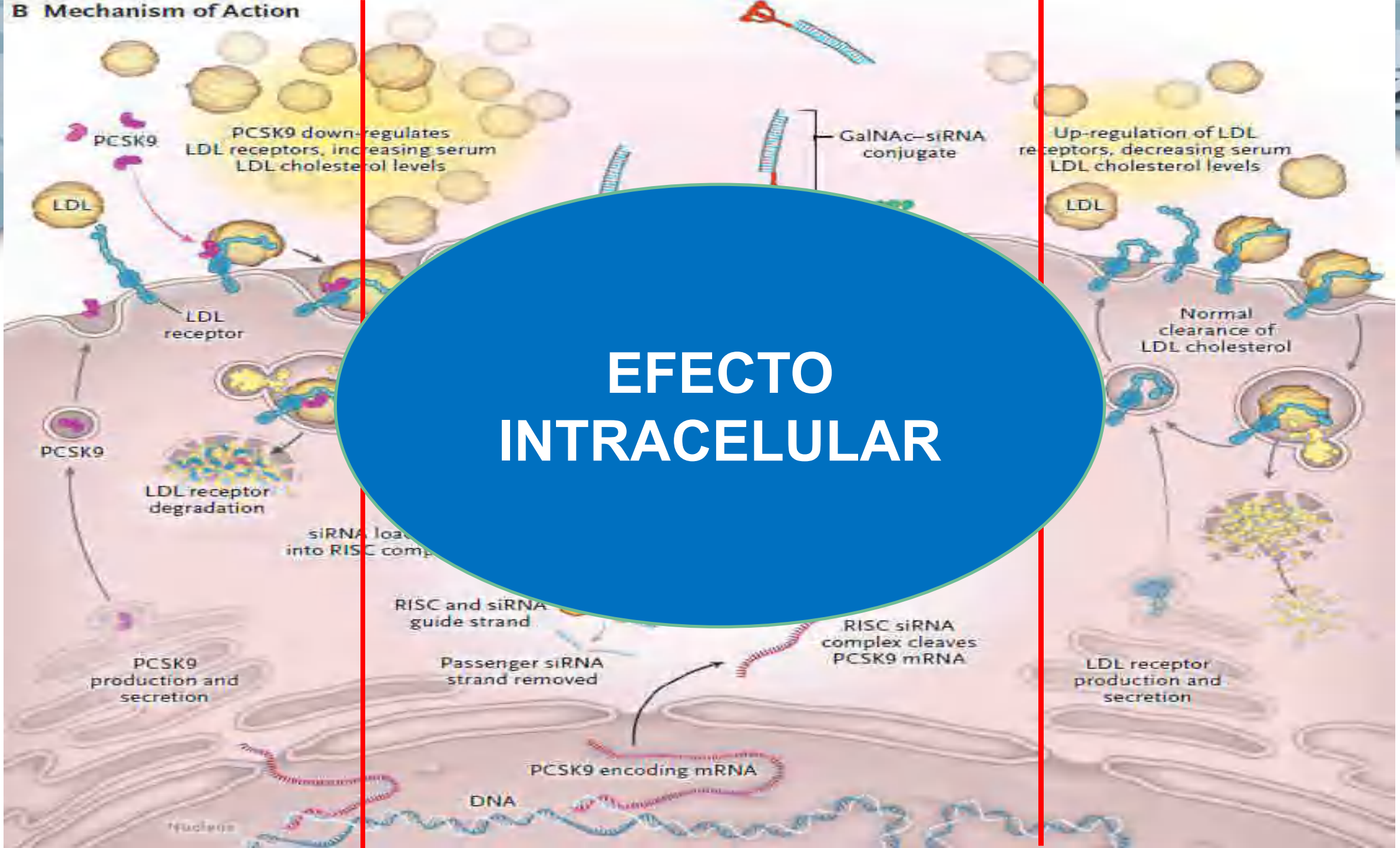
1. Inclisirán

2. Ácido bempedoico

Recuerdo: metabolismo del LDL-r



B Mechanism of Action





ORION 10-11

- **ORION 10:** 1561 pacientes, ACVD, *EEUU*

- **ORION 11:** 1617 ACVD

equival

hyperch

cardiova

the Fran

Cardiov

Europa

- **Overall deaths were similar** in the inclisiran and placebo groups in each trial.
- The prespecified cardiovascular composite end point was reported with **lower frequency in the inclisiran group** (7.4 to 7.8%, as compared with 10.2 to 10.3% in the placebo group).

- Dosis máxima tolerada de estatinas (>90%)
- 18 meses de seguimiento

A Percentage Change in LDL Cholesterol, ORION-10 Trial



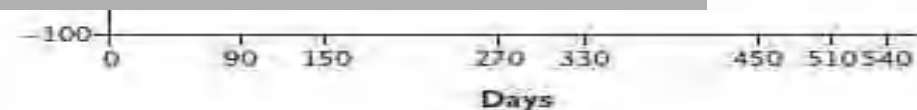
450 510 540

698 666 670
721 691 705

al

Placebo

Inclisiran



No. of Patients

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742



ORION 10-11

- Más incidencia de reacciones en el sitio de punción en el grupo inclisiran (5-7%)
- Resto de efectos adversos (alt. función renal, elevación transaminasas), sin diferencias significativas
- 2% formaron anticuerpos (transitorio, sin afectar al efecto).





Ventaja sobre iPCSK9

- **Posología** : 2 veces al año (vs 12-24)->ADHERENCIA TTO
- Anticuerpos ADA ¿?
 - The **OSLER-1 trial** demonstrated consistently excellent LDL-C-lowering efficacy, tolerance, and safety of evolocumab, **with no neutralizing antibodies detected, throughout the longest-duration study (5 years)** of a PCSK9 inhibitor reported to date.

ALIRO – C – U – MAB

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Nombre	Tipo de diana	Origen	Tipo de anticuerpo
Elegido por el fabricante	-b(a)- bacteriana -c(i)- cardiovascular -f(u)- hongo -gr(o)- músculoesquelética relacionada con factores de crecimiento y receptores -k(i)- interleukina -l(i)- inmunomodulador -n(e)- neural -s(o)- hueso -tox(a)- toxina -t(u)- tumoral -v(i)- viral	a rata axo híbrido rata-ratón e hámster i primate o ratón u humano xi quimérico xizu quimérico humanizado zu humanizado	mab: monoclonal

Las vocales entre paréntesis sólo se utilizarán cuando la siguiente partícula comience por consonante.



INCLISIRÁN

1. **Dos dosis al año de 300mg** producen una **reducción marcada** del LDLc , entorno al **50%**.
2. Paciente diana: mismos que los inhibidores de PCSK9 (puede favorecer **adherencia terapéutica**)
3. Baja tasa de efectos adversos, y la mayoría **leves**.
4. Mecanismo **intracelular**, evita la regulación al alza de la enzima PCSK9.
5. De momento no se sabe si el descenso se asocia a disminución en la aparición de efectos cardiovasculares duros (mortalidad).
6. Posible arma terapéutica contra **Lip (a)**.



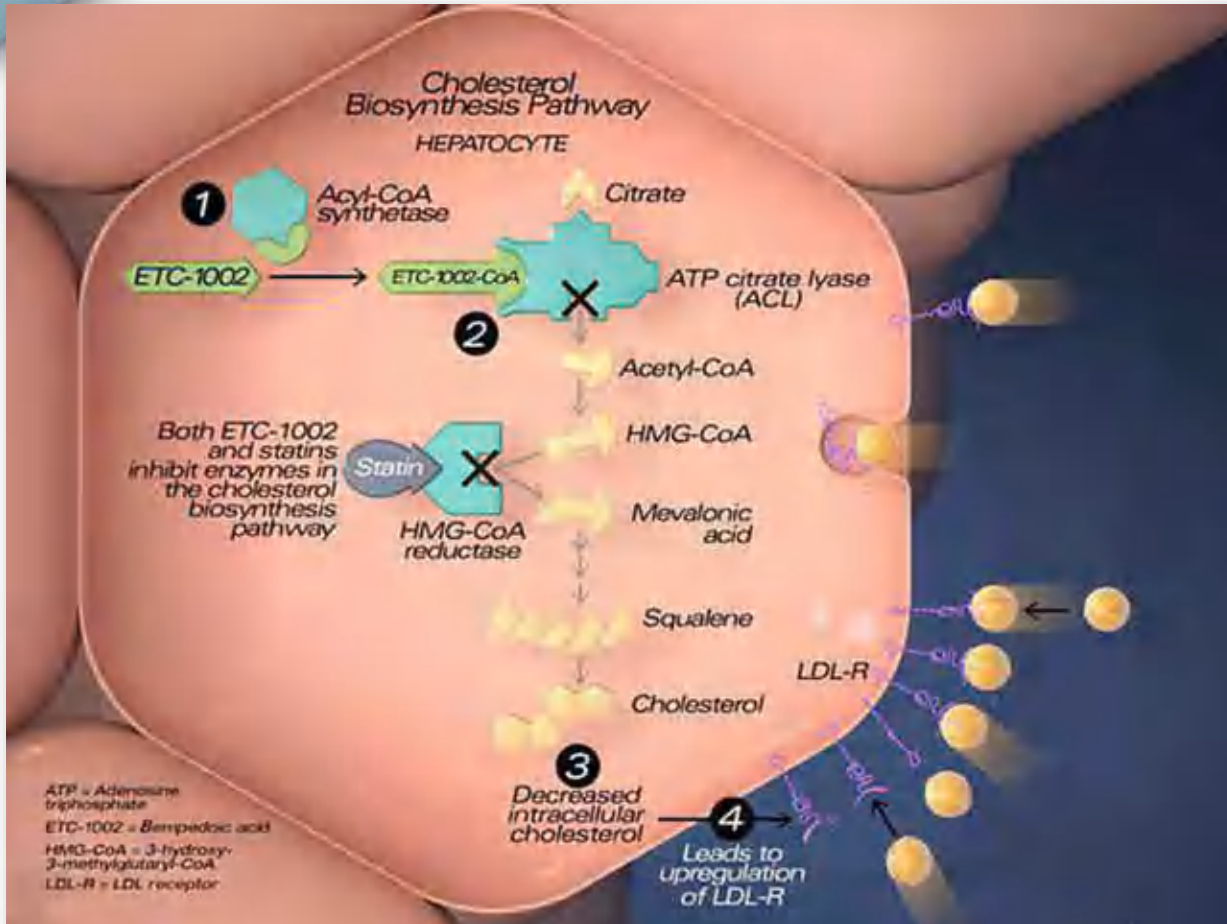
¿Qué novedades farmacológicas vienen?

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA
JUEVES, 25 FEBRERO 2021

1. Inclisirán

2. Ácido bempedoico

Ácido bempidoico

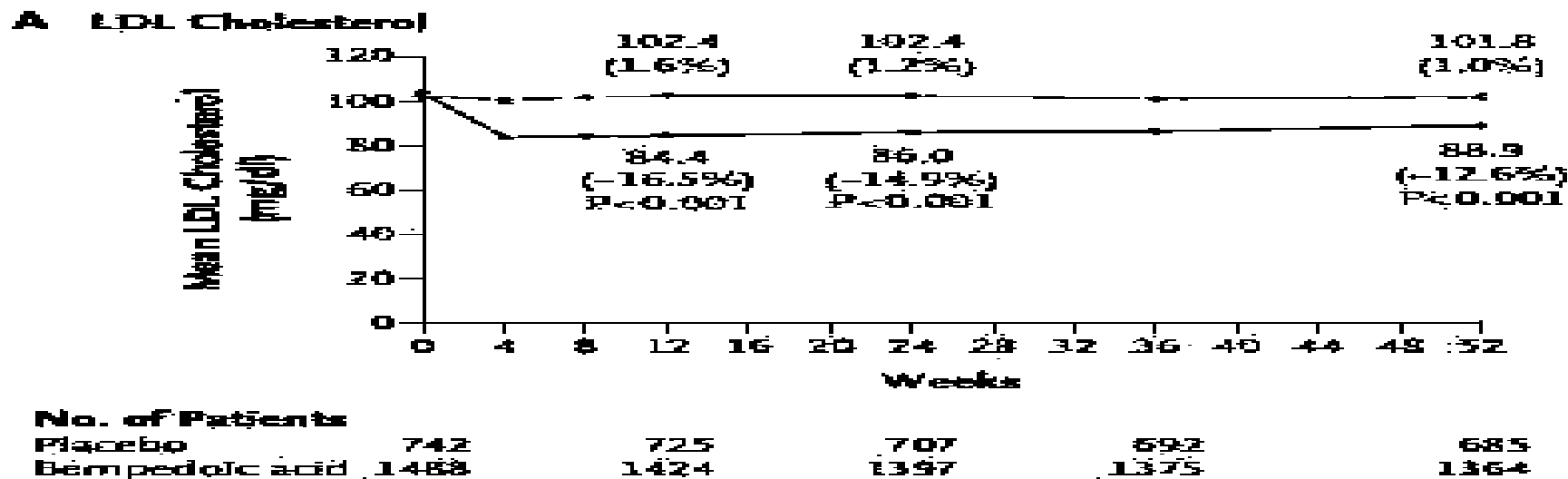


- **Profármaco:** *8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid*
- Inhibidor potente de la **ATP citrato liasa (ACLY)**.
- Disminuye en el hepatocito la producción de **HMG-CoA** (diana de las estatinas).
- **Disminuye la producción de colesterol endógeno y aumenta la producción de LDL-R.**



CLEAR study

- 2230 patients, of whom 1488 were assigned to receive **bempedoic 180mg** acid and 742 to receive placebo
- The mean ($\pm$ SD) LDL cholesterol level at baseline was **103.2 ± 29.4** mg per deciliter.
- At week 12, bempedoic acid reduced the mean LDL cholesterol level by 19.2 mg per deciliter, representing a change of **-16.5% from baseline** (difference vs. placebo in change from baseline, -18.1 percentage points; 95% confidence interval, -20.0 to -16.1 ; $P < 0.001$).



- No diferencia de efectos adversos significativa entre ambos grupos (gota, disminución de TFG).
- ¿Mayor mortalidad por cáncer?

ORIGINAL ARTICLE

Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease

Brian A. Ference, M.D., Kaushik K. Ray, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Thatcher B. Ference, Stephen Burgess, Ph.D., David R. Neff, D.O., Clare Oliver-Williams, Ph.D., Angela M. Wood, Ph.D., Adam S. Butterworth, Ph.D., Emanuele Di Angelantonio, M.D., John Danesh, D.Phil., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
et al.

- Lifelong genetic inhibition of ATP citrate was not associated with an increased risk of cancer.



Pacientes con intolerancia a estatinas

- El ácido bempedoico actúa en el hepatocito, por lo cual no hay riesgo de miopatía al combinarlo con estatinas.
- Aumento de la reducción de LDL:
 - 6% doblando dosis de estatina de AP
 - 16% añadiendo bempedoico
- En pacientes con intolerancia a estatinas, la combinación con Ezetimibe puede llegar a disminuir hasta un 40% las cifras de LDLc (ESPERION).



Ácido bempedoico

1. El ácido bempedoico en dosis de 180mg/24 vo puede ser útil:
 1. Reducción adicional de cifras de LDLc (16%) en pacientes que no alcanzan las cifras objetivo.
 2. En pacientes con **intolerancia a estatinas**, en combinación con Ezetimibe, puede conseguir hasta un 40% de las cifras de LDLc.
2. Perfil de seguridad aceptable.
3. De momento, no hay datos sobre eventos de mortalidad CV.



Conclusion

- **To know is not to do.**
- **Numerosas posibilidades
terapéuticas para alcanzar objetivos**
- **Ahora es tu turno**

**IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA**
JUEVES, 25 FEBRERO 2021



Gerencia Asistencial
de Atención Primaria



Acciones Cardio-Renales de los Fármacos Antidiabéticos

Rosario Serrano Martín
Médico de Familia C.S Martín de Vargas

AGENDA

- ✓ Riesgo continuo cardio-renal en la persona con Diabetes

Características del paciente con DM2 en A1^a

- ✓ Estrategias de protección cardio-renal

Diagnóstico y Tratamiento precoz

Abordaje Multifactorial

- ❖ Fármacos AD con valor añadido

- ✓ ¿Que dicen las guías ?

Riesgo continuo Cardio-Renal



Diabetes Tipo 2

Enfermedad CV
Arteriosclerótica

MACE

- IAM
- Ictus
- MCV



Insuficiencia Cardíaca



Enfermedad Renal

↓ FG
Albuminuria ↑



RESEARCH ARTICLE

Mortality risk in adults according to categories of impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study

Jessica Ares^{1,2,3,4,5}, Sergio Valdés^{2,6,7}, Patricia Botas^{3,4,5,8}, Cecilia Sánchez-Ragnarsson^{1,9}, Sandra Rodríguez-Rodero^{1,2,10,11}, Paula Morales-Sánchez^{1,2,10,11}, Edelmiro Menéndez-Torre^{1,2,10,11,12}, Elías Delgado^{1,2,10,11,12}

MORTALIDAD

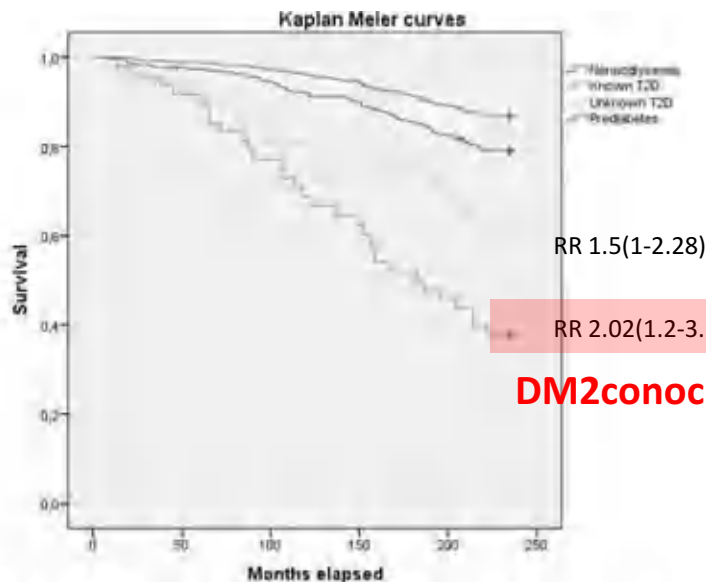


Fig 1. Accumulated all-cause mortality Kaplan-Meier curves for the groups with normoglycemia, prediabetes, unknown T2D and known T2D. Not adjusted model.

Cardiovascular mortality

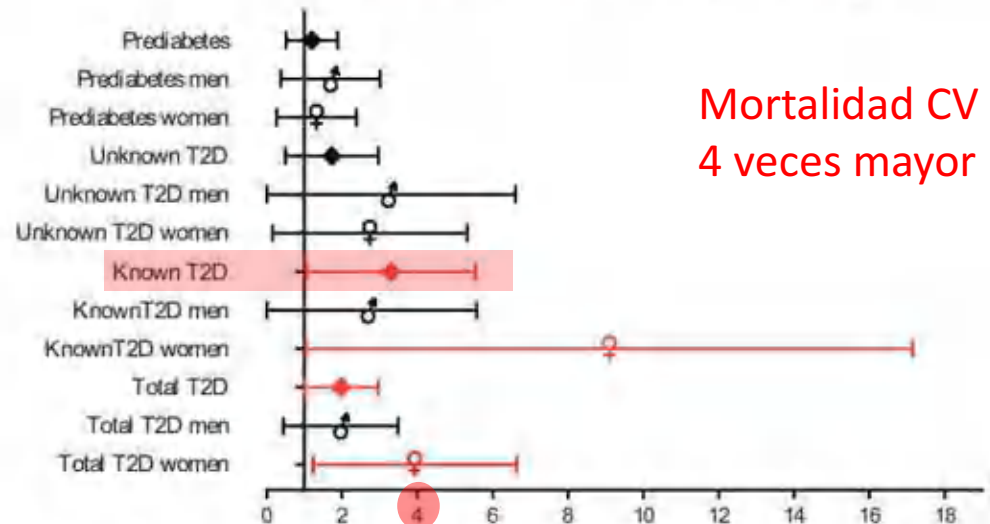
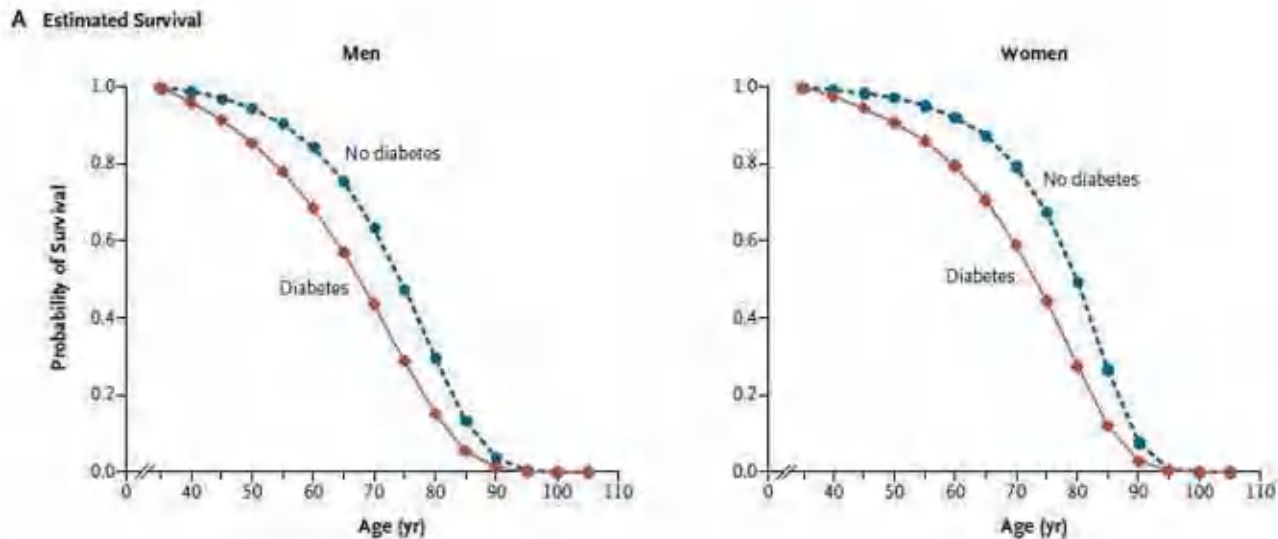


Fig 3. HR (95% CI) for cardiovascular mortality depending on gender and presence of known or undiagnosed T2D.

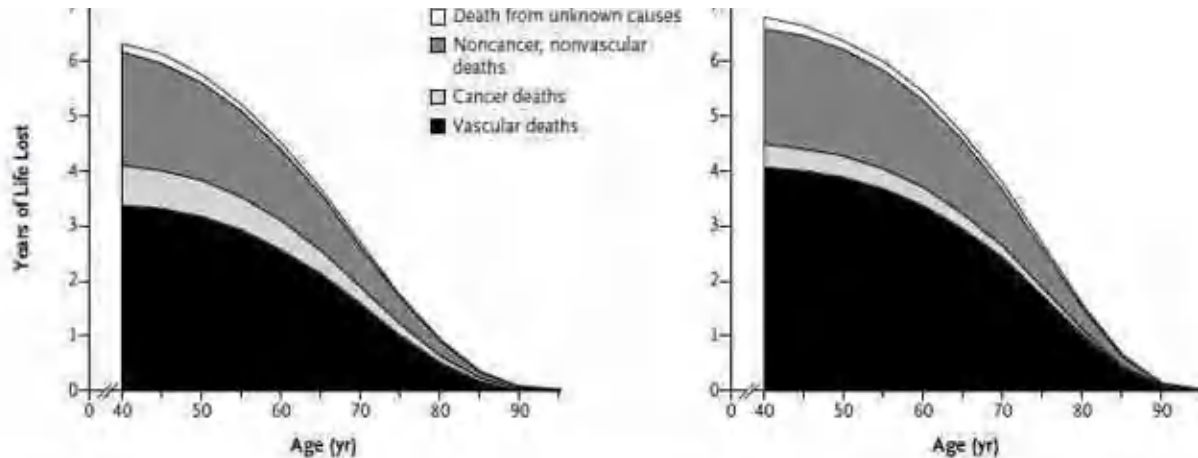
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211070.g003>

Diabetes y esperanza de vida

Años de vida perdidos debido a la diabetes



A los 50 años la expectativa de vida para las personas con diabetes, en relación a aquellas sin diabetes, se encuentra reducida un promedio de 6 años



Complicaciones Cardio-Renales

N:772.336

Seguimiento . 4 años

ECV 18% (137.081)

ERC 36%

IC 24%

Ictus 16%

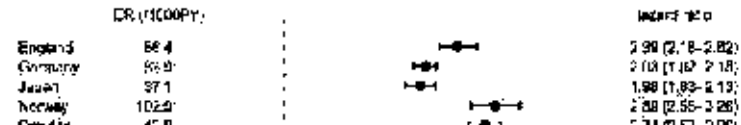
IAM 14%

EAP 10%

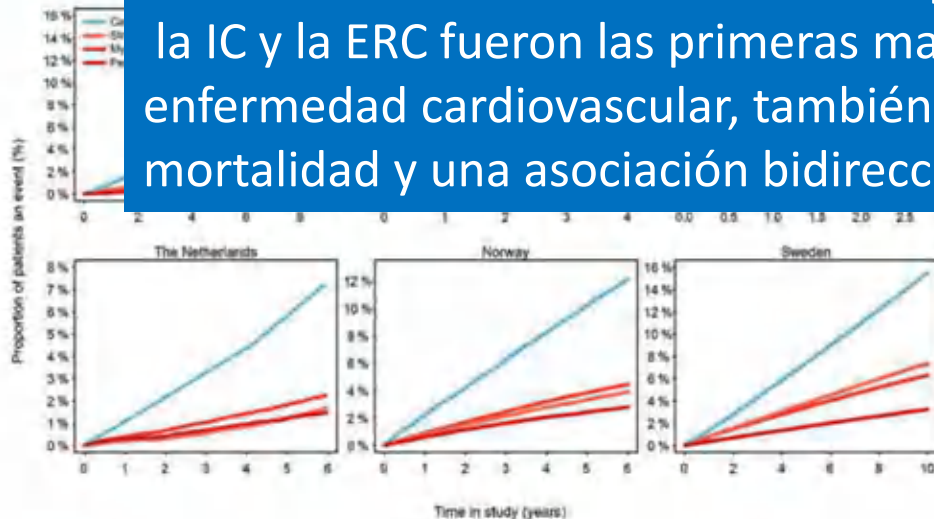


60%

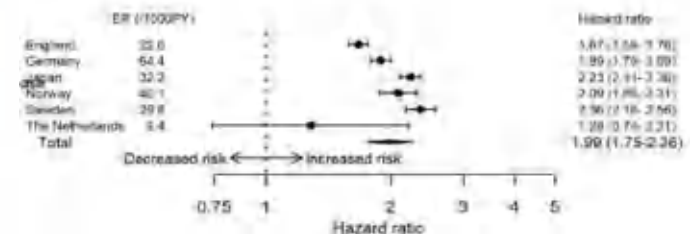
Risk of CKD when first manifestation of HF



Estudio multinacional de > 750. 000 pacientes con DM2 libres de CVRD , la IC y la ERC fueron las primeras manifestaciones mas frecuentes de enfermedad cardiovascular, también se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad y una asociación bidireccional entre ellas .

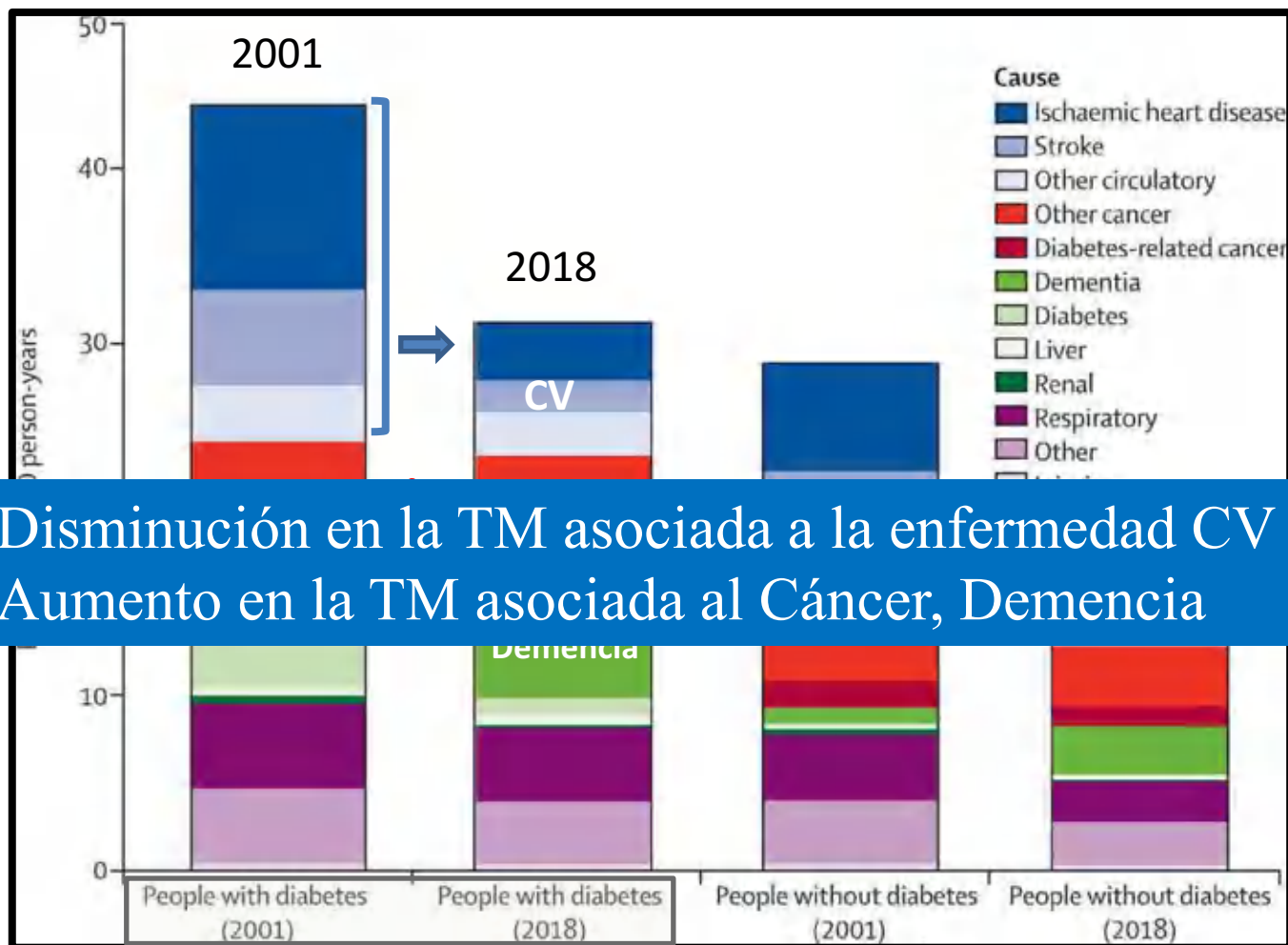


Risk of HF when first manifestation of CKD



Manifestación cardiovascular durante el seguimiento en pacientes con DM2 inicialmente sin enfermedad cardiovascular o renal

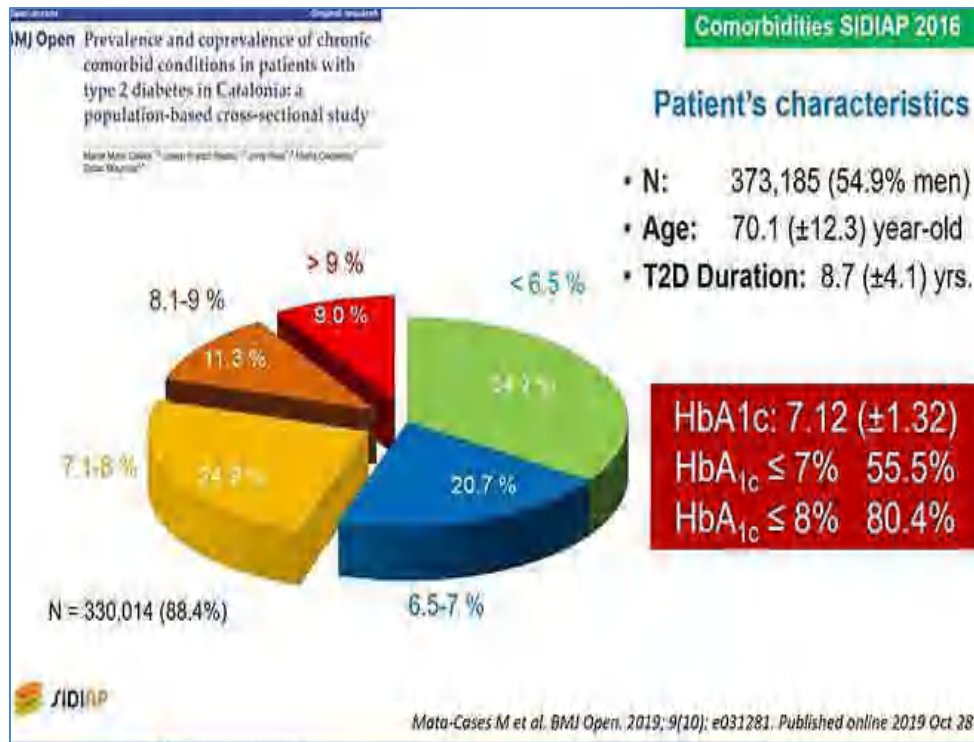
Cambio de tendencia en la causa de Muerte en los pacientes con DM2



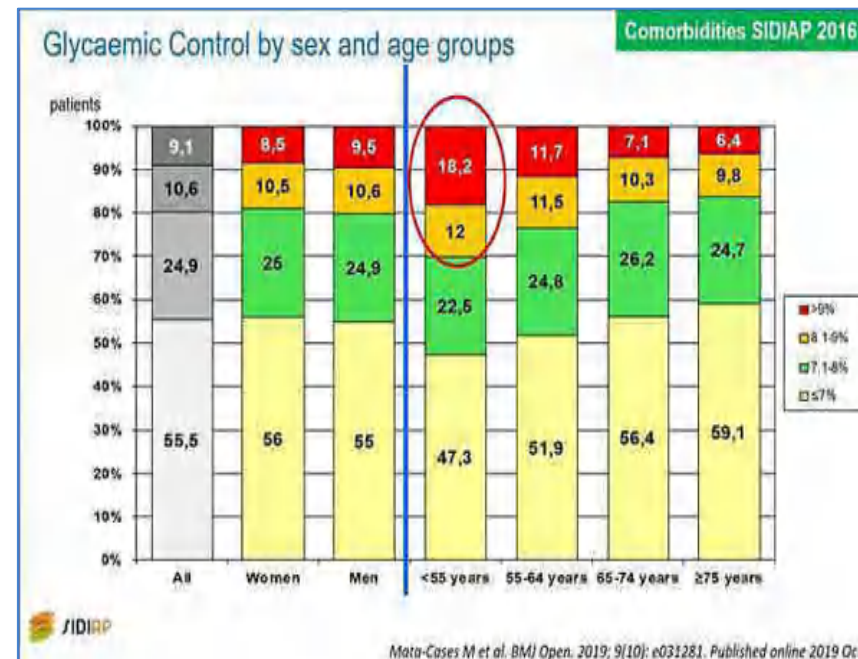
Características del paciente con DM2 en A.1ª



Características del paciente con DM en A.1ª



Por edad < 55 años el 30% Hb A1c >8%



Características del paciente con DM en A.1^a

Prevalence of Comorbidities

Comorbidities SIDIAP 2016

Mean number of comorbidities: 2.82 (± 1.44)

82% ≥ 2 comorbidities

31% ≥ 4 comorbidities

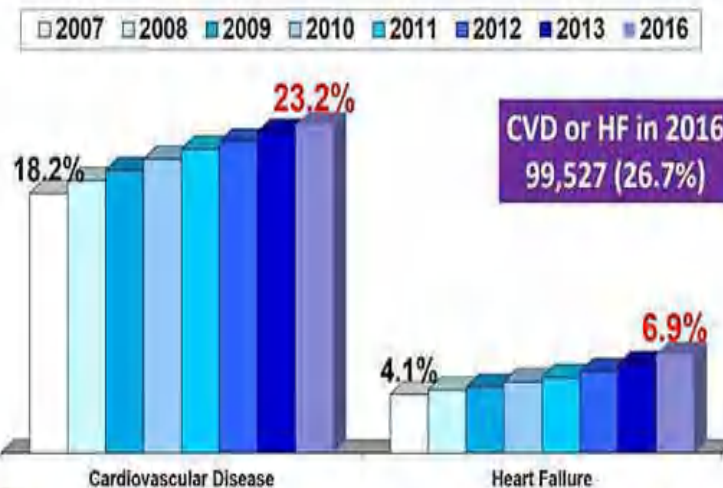
45% CVD or CKD



Mata-Cases M et al. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e031281. Published online 2019 Oct 28

2007-2016 Incremento de la ECV y la IC
ECV+ IC esta presente en el 27%

Macrovascular complications trends in Catalonia, Spain. SIDIAP database, 2007-2016.

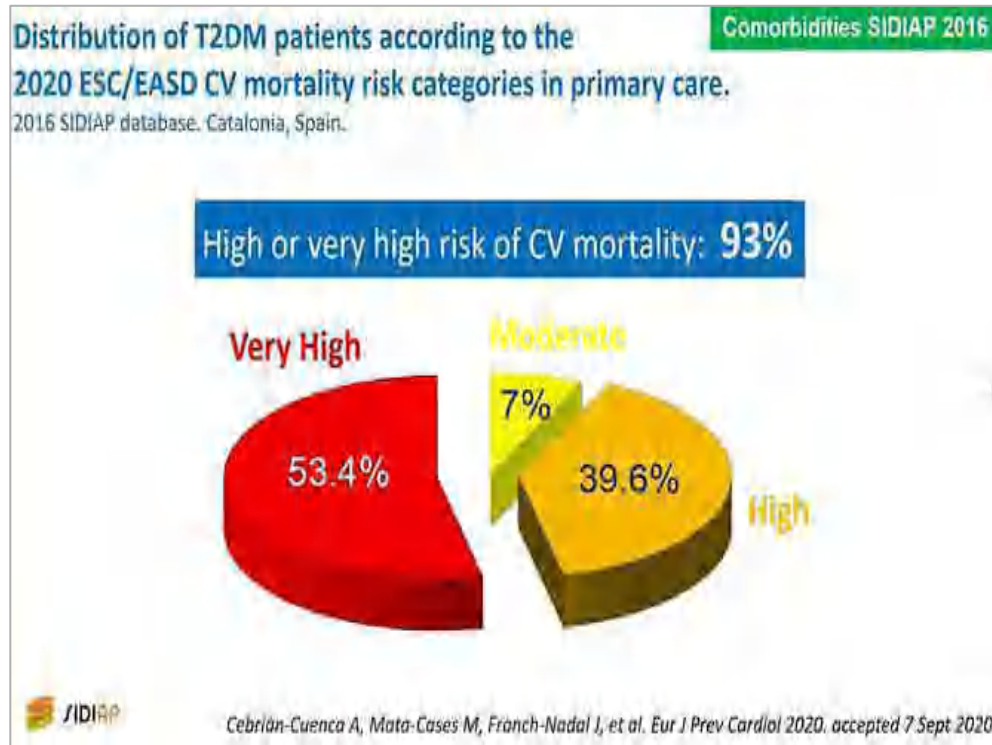


SIDIAP

Mata-Cases M et al. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e031281. Published online 2019 Oct 28

Mata-Cases M. Evolución de la atención a los diabéticos tipo 2 en Cataluña, 1993-2012. [tesis doctoral]. Universitat de Barcelona; 2017.

Características del paciente con DM en A.1^a



Renal Function according to the presence of CVD
Comorbidades SIDIAP 2016

eGFR < 60 mL/min
No CVD 23.6%
CVD 42.4%

N = 338,198 (90%) with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) available

eGFR categories (mL/min/1.73m ²)	All N=336,198	Without CVD N= 257,040	With CVD N= 79,158
G1-G2 (≥ 60)	241,958 (72.0%)	196,260 (76.4%)	45,598 (57.6%)
G3A (45 – 59)	51,940 (15.4%)	35,562 (13.8%)	16,378 (20.7%)
G3B (30 – 44)	29,038 (8.6%)	17,765 (6.9%)	11,273 (14.2%)
G4 (15 – 29)	11,019 (3.3%)	6,124 (2.4%)	4,895 (6.2%)
G5 (< 15)	2,201 (0.7%)	1,200 (0.5%)	1,001 (1.3%)

SIDIAP
Franch-Nadal J, et al. Renal function according to the presence of cardiovascular disease in Catalonia, Spain. Eur J Prev Cardiol 2020. accepted 7 Sept 2020

La ERC se asocia a la presencia de ECV

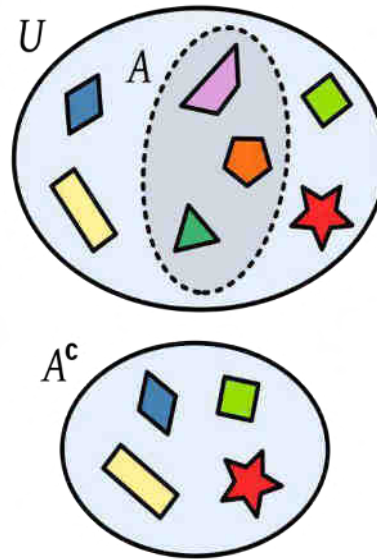
Muy alto Riesgo	DM CON ECV ESTABLECIDA DM con LOD* (Proteinuria, FG< 30 ml/min, HVI o retinopatía) o DM ≥ 3 FRCVh o DM 1 > 20 AÑOS DE EVOLUCION
Alto riesgo	DM > 10 AÑOS DE EVOLUCION SIN LOD CON ALGUN FRCV
Moderado riesgo	DM 2 MENORES 50 AÑOS DM 1 MENORES DE 35 AÑOS < 10 AÑOS EVOLUCION SIN FRCV

Estrategias de protección Cardio-Renal

**Precoz
Enérgica**



Integral



Adecuada



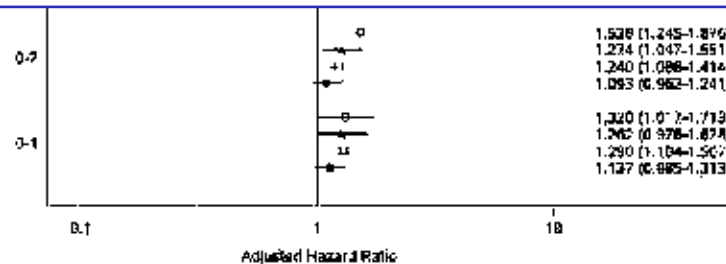
Estrategias de protección Cardio-Renal



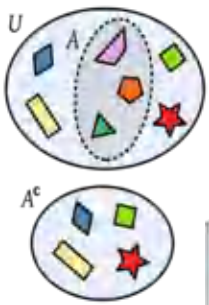
The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (the Diabetes & Aging Study)
 David C. Lavee, MD, PhD, David C. Lavee, MD, PhD, David C. Lavee, MD, PhD, David C. Lavee, MD, PhD, David C. Lavee, MD, PhD
 Diabetes Care 2008;31:1000-1005

Mortalidad

	Microvasculares	Macrovasculares	Muerte
HbA1c 6,5 -7% ($< 6.5\%$)	1,204	1,188	1,137 (ns)
HbA1c 7 -8 % (6.5%)	1,391	1,287	1,290

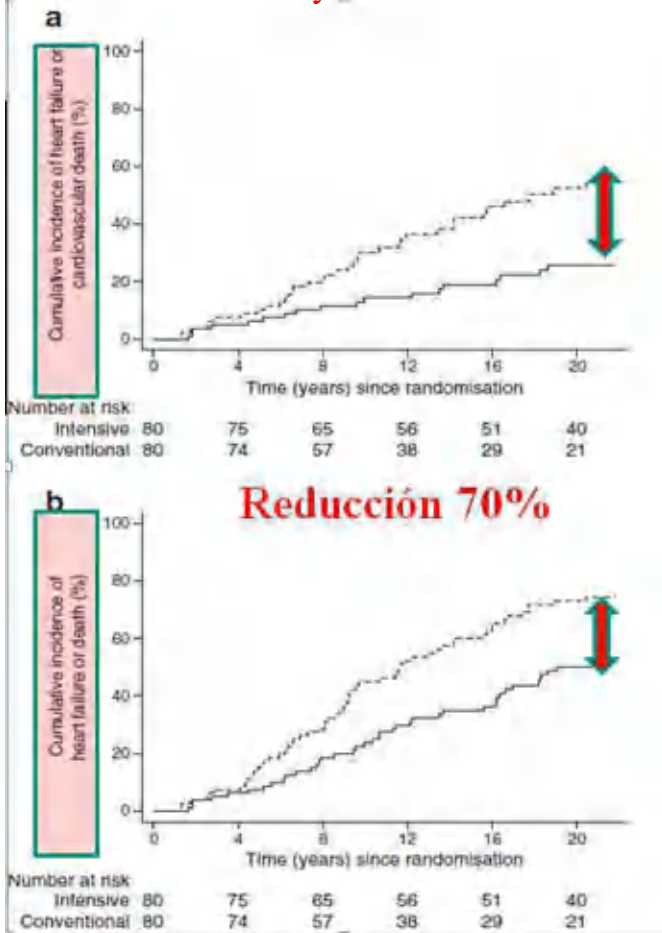


● HbA1c 6.5% to <7.0% □ HbA1c 7.0% to <8.0% ▲ HbA1c 8.0% to <9.0% ◇ HbA1c =9.0%

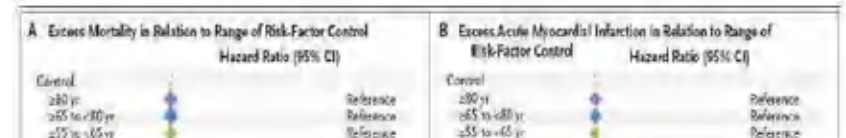


Estrategias de protección Cardio-Renal

Resultados del ensayo STENO-2



Registro Nacional Sueco de Diabetes 271.174 DM2 /1.355.770
 No DM durante **5,7 años** .Mueren 175.345 .**FRCV**: HbA1c /LDL-c
 /Albuminuria/Tabaco/HTA



Los pacientes con DM2 que tenían los 5 FRCV controlados tenían un RCV similar a la población general (salvo para la IC)



A más factores de riesgo mal controlados, más eventos y más mortalidad. Este hecho es más acusado en los pacientes más jóvenes

Rawshani A, et al. N Engl J Med. 2018 Aug 16;379(7):633-644.

Background:
<https://doi.org/10.1016/j.ijdi.2018.08.004>

ARTICLE

Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study

Jens Holmgaard^{1,2,3}, Peter Gaastald^{1,2}, Peter Rossing^{4,5,6}, Rasmus Ravnskov¹, Lars Køber¹, Hans-Henrik Parving^{1,2}, Ole Frøholm^{1,2}

Received: 14 January 2018 / Accepted: 27 April 2018
 © The Author(s) 2018

Estrategias de protección Cardio-Renal

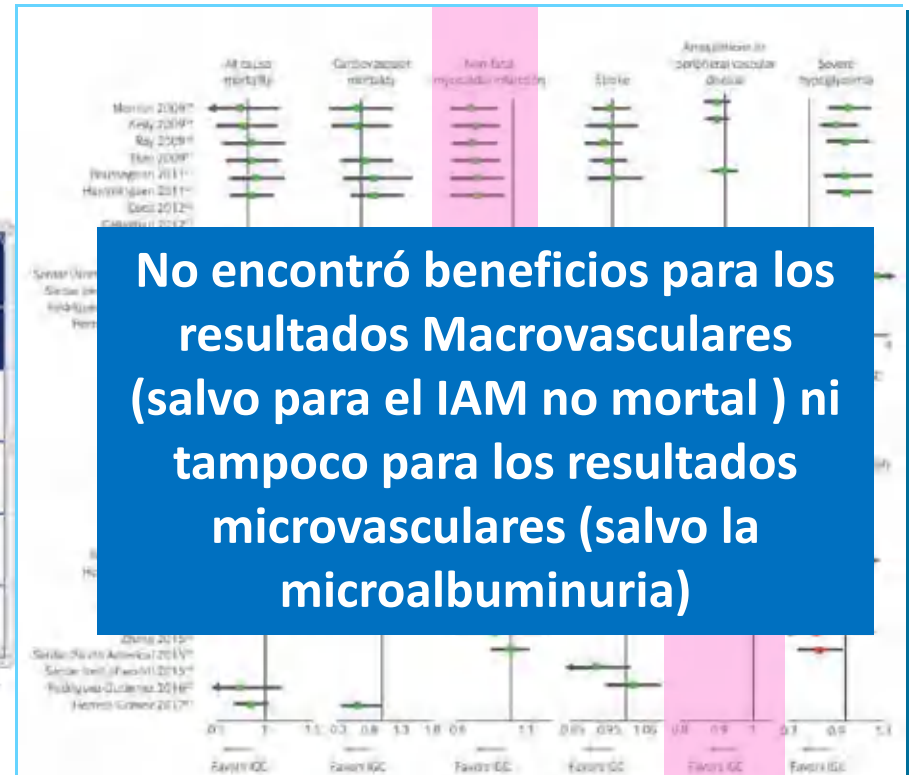
Objetivo glucémico



Resultados de los estudios UKPDS,^{1,2} ACCORD,³ ADVANCE,^{4,5} y VADT.^{6,7}

Estudio (HbA _{1c} intensivo vs. convencional)	Complicaciones microvasculares		Complicaciones macrovasculares		Mortalidad	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
UKPDS 33 ^{1,2} (7,0% vs. 7,9%; T2D)	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD ³ (6,4% vs. 7,5%; T2D)	↓	N/A	↔	N/A	↑	N/A
ADVANCE ^{4,5} (6,5% vs. 7,3%; T2D)	↓	↓	↔	↔	↔	↔
VADT ^{6,7} (6,9% vs. 8,4%; T2D)	↓	↓	↔	↔	↔	↔

1. UKPDS Group. 1998; 332:327-332; 2. Holman RR, et al. N Engl J Med 2005; 352:1301-1309; 3. Gaziano MC, et al. JAMA 2007; 298:2349-2357; 4. Patel A, et al. N Engl J Med 2008; 359:2360-2372; 5. Zoungas S, et al. N Engl J Med 2012; 367:1092-1099; 6. Duckworth GL, et al. N Engl J Med 2009; 361:1410-1419; 7. Maynard RA, et al. N Engl J Med 2014; 370:1235-1244.



Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes René Rodríguez-Gutiérrez, et al. BMJ 2019;367:l5887 |

Beneficios y daños del control glucémico intensivo

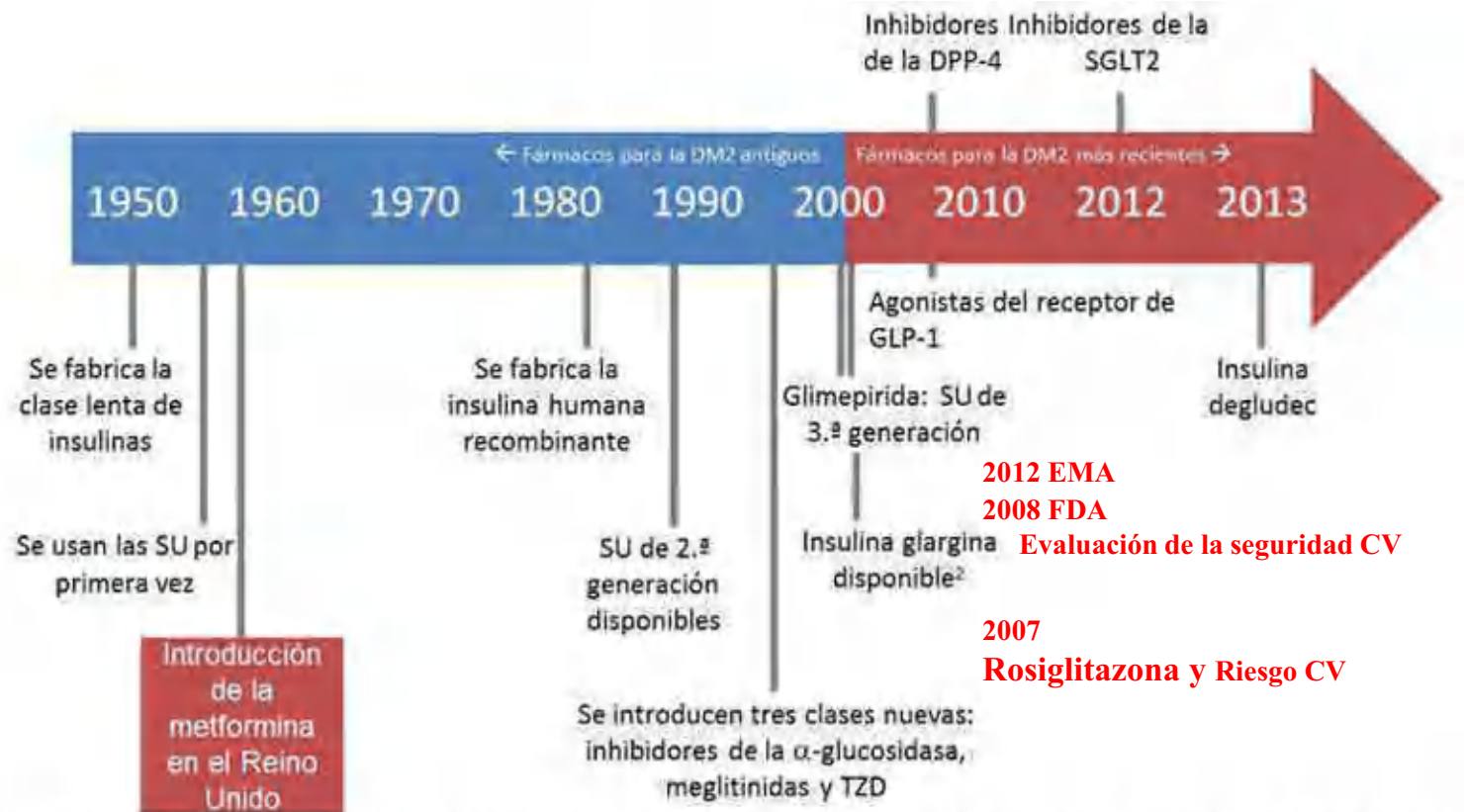
Hasta Ahora



“Si queremos mejorar el pronóstico cardio-renal en el paciente con DM2 , el control glucémico intensivo precoz y el abordaje multifactorial es fundamental”

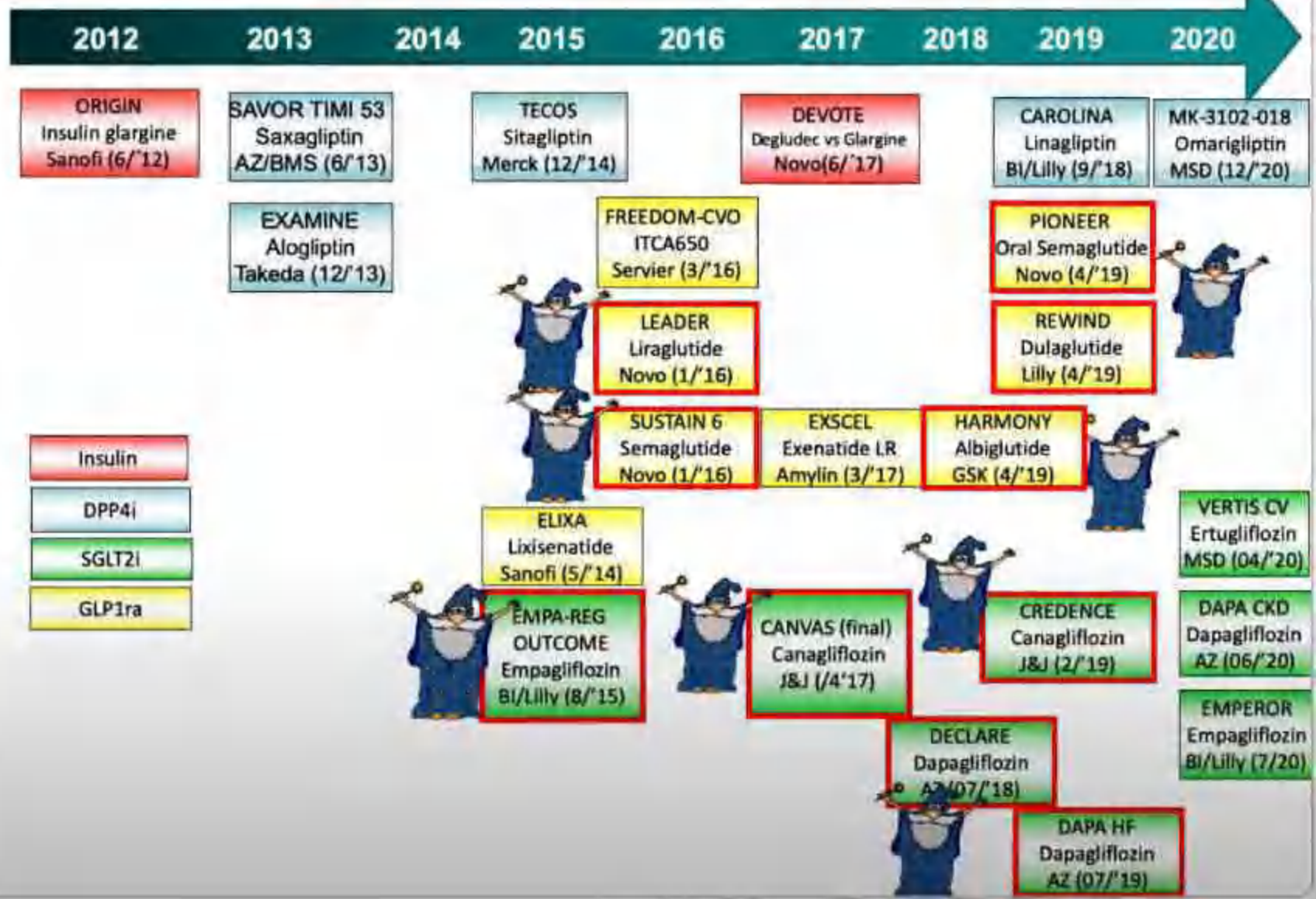
Estrategias de protección Cardio-renal

Fármacos AD con valor añadido



DPP-4; dipeptidil peptidasa-4; DM2; diabetes mellitus de tipo 2; GLP-1; péptido similar al glucagón de tipo 1; SGLT2; cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2; SU; sulfonilurea; TZD; tiazolidinadiona
Adaptado de 1. Kirby MG. Br J Diabetes Vasc Dis 2012;12:315; 2. RCP de Lantus*

Estudios de Seguridad CV en pacientes con DM2



Estudios de seguridad CV: tasas de eventos CV

	inh-SGLT-2				ar-GLP-1							inh-DPP-4			
Estudio	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³	VERTIS ⁴	ELIXA ⁵	LEADER ⁶	SUSTAIN ⁷	EXSCEL ⁸	HARMONY ⁹	REWIND ¹⁰	PIONEER 4 ¹¹	SAVOR-TIMI ¹²	EXAMINE ¹³	TECOS ¹⁴	CARMELINA ¹⁵
	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Esemaglutida Lar	Aibiglutida	Dulaglutida	Semaglutida oral	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina	Linagliptina
3pt MACE	0,96 0,74-1,09	0,96 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11	1,02 0,89-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	0,91 0,83-1,00	0,79 0,65-0,90	0,88 0,70-0,99	0,79 0,57-1,11	1,0 0,89-1,08	0,96 0,79-1,16	0,98 0,89-1,08	1,02 0,89-1,17
Muerte CV	0,87 0,64-0,77	0,87 0,72-1,08	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11	0,98 0,78-1,22	0,78 0,60-0,99	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02	0,93 0,73-1,19	0,91 0,78-1,00	0,49 0,27-1,00	1,03 0,87-1,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,19	0,96 0,81-1,14
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27	1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	0,97 0,85-1,10	0,78 0,60-0,90	0,96 0,79-1,16	1,18 0,73-1,90	1,95 0,80-1,22	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11	1,12 0,90-1,40
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32	1,12 0,79-1,58	0,89 0,72-1,11	0,81 0,38-0,99	0,85 0,70-1,03	0,86 0,66-1,14	0,76 0,61-0,95	0,74 0,35-1,57	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,0	0,97 0,89-1,08	0,91 0,67-1,23
Hospitalización por IC	0,65 0,51-0,85	0,67 0,55-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,64-0,90	0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13	0,85 0,70-1,04	0,93 0,77-1,12	0,86 0,48-1,55	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20	0,90 0,74-1,08
Muerte por cualquier causa	0,88 0,57-0,80	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04		0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	0,86 0,71-0,97	0,95 0,79-1,16	0,90 0,80-1,01	0,51 0,31-0,94	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14	0,98 0,84-1,13
Muerte CV o hospital, IC			0,83 0,73-0,96	0,88 0,75-1,03											

EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, LEADER, SUSTAIN, HARMONY, SAVOR-TIMI, EXAMINE, CARMELINA. (3-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal) TECOS, ELIXA (4-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte CV o IAM no fatal o ictus no fatal o hospitalización por angina inestable).

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:544-557. 3. N Engl J Med 2018; 10 october. 4. N Engl J Med 2015;373:2247-57. 5. N Engl J Med 2016; 375:311-322. 6. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. 7. N Engl J Med 2017;377:1228-1239. 8. The Lancet, October 2, 2018. 9. N Engl J Med 2013;369:1317-26. 10. N Engl J Med 2013;369:1327-35. 11. N Engl J Med 2015;373:232-5. 12. JAMA 2019;321(1):69-79. 13. The Lancet June 10, 2019. 14. N Engl J Med 2019; 381:841-851.

J.Barrot (personal contribution)

Estudios de seguridad CV: tasas de eventos CV

arGLP1

Estudio	ECV%	100%	82%	83%	70%	35%	85%
		ELIXA ¹	LEADER ²	SUSTAIN ³	EXSCEL ⁴	REWIND ⁵	PIONEER 6
		Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Esemaglutide Lar	Dulaglutide	Semaglutide oral
3pt MACE		1,02 0,88-1,17	0,87 0,78-0,97	0,74 0,58-0,95	0,91 0,83-1,00	0,88 0,70-0,99	0,79 0,57-1,11
Muerte CV		0,98 0,78-1,22	0,78 0,60-0,99	0,98 0,65-1,48	0,88 0,76-1,02	0,91 0,78-1,00	0,48 0,27-0,80
IAM no fatal		1,03 0,87-1,22	0,88 0,75-1,03	0,74 0,51-1,08	0,97 0,85-1,10	0,96 0,79-1,16	1,18 0,73-1,90
Ictus no fatal		1,12 0,79-1,58	0,89 0,72-1,11	0,81 0,38-0,99	0,85 0,70-1,03	0,76 0,61-0,95	0,74 0,35-1,57
Hospitalización por IC		0,96 0,75-1,23	0,87 0,73-1,05	1,11 0,77-1,61	0,94 0,78-1,13	0,93 0,77-1,12	0,86 0,48-1,55
Muerte por cualquier causa		0,94 0,78-1,13	0,85 0,74-0,97	1,05 0,74-1,50	0,86 0,71-0,97	0,90 0,80-1,01	0,51 0,31-0,84
Muerte CV o hospital, IC							

EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, LEADER, SUSTAIN, HARMONY, SAVOR-TIMI, EXAMINE, CARMELINA. (3-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal)
 TECOS, ELIXA (4-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte CV o IAM no fatal o ictus no fatal o hospitalización por angina inestable).

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:544-557. 3. N Engl J Med 2018; 10 october. 4. N Engl J Med 2015;373:2247-57. 5. N Engl J Med 2016; 375:311-322. 6. N Engl J Med 2016; 375:1834-1844.
 7. N Engl J Med 2017;377:1228-1239. 8. The Lancet, October 2, 2018. 9. N Engl J Med 2013;369:1317-26. 10. N Engl J Med 2013;368:1327-35. 11. N Engl J Med 2015;373:232-5. 12. JAMA 2019;321(1):69-79.
 13. The Lancet June 10, 2019. 14. N Engl J Med 2019; 381:841-851

J.Barrot (personal contribution)

Renal outcomes in T2DM

arGLP1

	GLP-1RA						
Trial	ELIXA ¹	LEADER ²	SUSTAIN-6 ³	EXSCEL ⁴	HARMONY ⁵	REWIND ⁶	PIONEER ^{6,7}
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide LAR	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide
Study design	eGFR ≥ 30 mL/min MDRD	eGFR 15-30 mL/min MDRD		eGFR ≥ 30 mL/min MDRD		eGFR ≥ 15 mL/min MDRD	
mean eGFR (mL/min) mean UACR (mg/g)	78 (23% < 60) 74% ≤ 30; 7% > 300	80 (23% < 60)	80 (25% < 60)	77 (22% < 60)	79 (23% < 60)	76.9 (25% < 30) 1.80 (7.9% > 300)	74
Follow-up period	over 2.1 y	over 3.8 y	over 2.1 y	over 3.2 y	over 3.5 y	over 5.4 y	over 1.3 y
composite Kidney outcomes	% change in UACR and eGFR; Time to new onset macroalbuminuria and doubling creatinine	development of macroalbuminuria, worsening kidney function (doubling of serum creatinine or 40% or greater decline in eGFR, ESKD, and Kidney-related death)				first occurrence of new macroalbuminuria, a decline in eGFR ≥ 30% or chronic RRT	
composite Kidney outcome	0.84 0.68-1.02, <i>p</i> 0.083	0.78 0.67-0.92, <i>p</i> = 0.003	0.64 0.46-0.88, <i>p</i> = 0.005	0.88 0.76-1.01, <i>p</i> 0.065	0.87 0.75-1.02	0.85 0.77-0.93, <i>p</i> 0.0004	
worsening of Kidney function	1.16 0.74-1.83, <i>p</i> 0.51	0.89 0.67-1.19, <i>p</i> 0.43	1.28 0.64-2.58, <i>p</i> 0.48	0.88 0.74-1.05, <i>p</i> 0.16		0.70 0.57-0.85, <i>p</i> 0.004	
albuminuria progression	0.81 0.66-0.99, <i>p</i> = 0.004	0.74 0.60-0.91, <i>p</i> = 0.004	0.54 0.37-0.77, <i>p</i> = 0.001	2.2% vs 2.8% <i>p</i> = 0.031	—	0.77 0.68-0.87, <i>p</i> < 0.001	

ESKD (end-stage kidney disease: eGFR < 15 mL/min, dialysis, kidney transplantation); UACR (ratio of albumin to creatinine); RRT (renal-replacement therapy); eGFR (estimation equation: CKD-EPI or MDRD)

1. Lancet Diab Endocrinol 2018; 6(11):859-869 2. N Engl J Med 2017; 377:839-848 3. Diabetes 2018 Jul; 67(Supplement 1): - 4. N Engl J Med 2017; 377: 1228-39 5. Lancet 2018; 392: 1519-29 6. Lancet 2019; 394: 131-38 7. N Engl J Med 2019; 381:841-851

J. Barrol (personal contribution)

Resultados CV y Renales con arGLP1

Revisión sistemática y Metaanálisis

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER-6	overall
	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide o	RR
MACE	1.02 0.89-1.17	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.68-0.90	0.88 0.79-0.99	0.79 0.57-1.11	0.88 0.82-0.94
CV death	0.98 0.78-1.22	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.93 0.73-1.19	0.91 0.78-1.06	0.49 0.27-0.92	0.88 0.81-0.96
aGLP-1 tienen beneficios claros en la reducción de los MACES (12%), la MCV (12%), ACVA (16%), MCC (12%)								0.91 0.84-1.00
Los beneficios renales se producen sobre la macroalbuminuria sin afectar a la progresión de la ERC								0.84 0.76-0.93
								0.88 0.83-0.95
 Hospital for Heart failure	0.96 0.75-1.23	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.78-1.13	0.71 0.53-0.94	0.93 0.77-1.12	0.86 0.48-1.44	0.91 0.83-0.99
 composite kidney outcome	0.84 0.68-1.02	0.78 0.67-0.92	0.64 0.46-0.88	0.88 0.76-1.01		0.85 0.77-0.93		0.83 0.78-0.89
worsening of Kidney function	1.16 0.74-1.83	0.89 0.67-1.19	1.28 0.64-2.58	0.88 0.74-1.05		0.70 0.57-0.85		0.87 0.73-1.03

Kristensen. Lancet Diab Endoc 2019

J.Barrot (personal contribution)

Resultados CV y Renales con arGLP1

Revisión sistemática y Metaanálisis

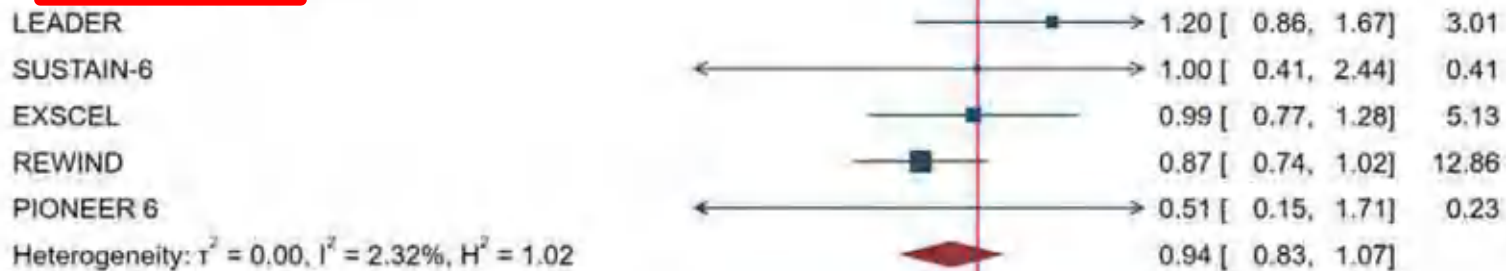
Random-effects empirical Bayes model
Knapp-Hartung standard errors

1: History of CVD



RRR14%

2: No history of CVD



RRR 6% ns

Test of group differences: $Q_b(1) = 1.47$, $p = 0.22$

0.50 0.75 1.00 1.25 1.50

Estudios de seguridad CV: tasas de eventos CV *iSGLT2*

ECV %	CVD 100%	CVD 67%	CVD 40,6%	CVD 100%
Estudio	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³	VERTIS
	Empagliflozina	Canagliflozina	Depagliflozina	Ertugliflozina
3pt MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
★ Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
Muerte CV o Hospitalización por IC			0,83 objetivo primario 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,63-1,04

EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, LEADER, SUSTAIN, HARMON, TECOS, ELIXA (4-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte C

CAMINE, CARMELINA (3-pt MACE: Tiempo en primer evento de muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal) ictus no fatal o hospitalización por angina inestable).

1. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128. 2. N Engl J Med 2017; 377:644-657. 3. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239. 4. The Lancet, October 2, 2018. 5. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 6. The Lancet, June 10, 2019. 7. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 8. The Lancet, October 2, 2018. 9. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 10. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 11. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 12. JAMA 2019; 321(1):69-79.



18. 10 October. 4. N Engl J Med 2015; 373:2247-57. 5. N Engl J Med 2016; 375:311-322. 6. N Engl J Med 2016; 375:1834-1841. 7. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239. 8. The Lancet, October 2, 2018. 9. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 10. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 11. N Engl J Med 2019; 381:841-851. 12. JAMA 2019; 321(1):69-79.

Renal outcomes in T2DM

iSGLT2

	SGLT- 2i			
Trial	EMPA-REG ¹	CANVAS-R ²	CREDESCENCE ⁴	DECLARE-TIMI ⁵
	Empagliflozina	Canagliflozina	Canagliflozina	Depagliflozina
Study design	eGFR > 30 ml/ min	eGFR > 30 ml/ min	eGFR 30 - 90 ml/ min UARC 300-5000 mg/g	eGFR ≥ 60 mL/min
mean eGFR (mL/min) mean UARC (mg/g)	74.5 (25.9% < 60) MDRD 12.3 (59.4% < 30, 11% > 300)	76.5 (20.1% < 60) MDRD 12.3 (69.8% < 30)	56.2 (59.8% < 60) CKD-EPI 327 (76.6% 300-3000, 11.4% > 3000)	85.2 (7.4% < 60) CKD-EPI 13.1 (67.9% < 30, 6.8% > 300)
Follow-up period	over 3.1 y	over 2.4 y	over 2.6 y	over 4.2 y
composite Kidney outcomes	doubling Creat. with eGF ≤ 45, RRT, or renal death	40% reduction eGF for at least 2 consecutive measures ESKD, or renal death	doubling serum Creatinine, ESKD , or renal/CV death	≥ 40% reduction in eGF to < 60, ESKD, or renal/CV death
Kidney outcomes ★	0.54 0.40-0.75, <i>p</i> < 0.001	0.60 (2.6 años) 0.47-0.77, <i>p</i> < 0.001	0.70 HNT 22 0.59-0.82, <i>p</i> = 0.00001	0.53 0.43-0.65, <i>p</i> < 0.001
ESKD	incident or worsening nephropathy or death from CV causes 0.61 (0.40-0.75) <i>p</i> < 0.001		0.68 HNT 43 0.48-0.76	0.31 0.13-0.79, <i>p</i> 0.013
ESKD, doubling creat., or renal death			0.66 HNT 34 0.53-0.81, <i>p</i> < 0.001	0.41 0.20-0.82, <i>p</i> 0.012
composite microvascular end point				
albuminuria progression ★	0.84 0.74-0.95, <i>p</i> = 0.0077	0.73 0.67-0.79, <i>p</i> < 0.05	—————	0.68 0.58-0.81, <i>p</i> < 0.001

ESKD (end-stage kidney disease : eGFR < 15 mL/min , dialysis, kidney transplantation), UARC (ratio of albumin to creatinine); RRT (renal-replacement therapy) , eGFR (estimation equation : CKD-EPI) or MDRD)

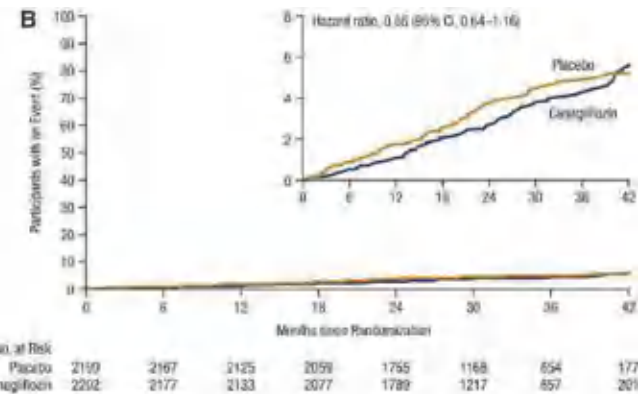
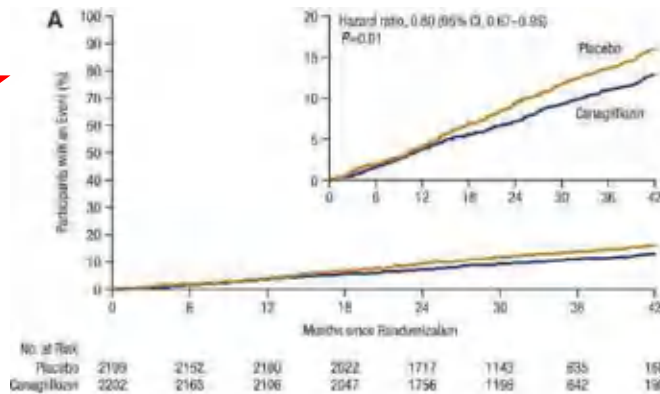
1. N Engl J Med 2016; 375:323-334 2.Engl J Med. 2017;377(7):644–57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>. 3. JAMA. 2016 november. doi:10.1001/jama.2016.18269

2. 4 N Engl J Med 2019. April. doi: 10.1056/NEJMoA1811744 5. Lancet Diab End 2019 June 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)

J. Barrio (personal contribution)

Resultados CV estudio CREDENCE

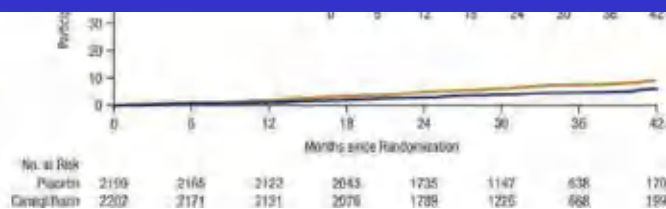
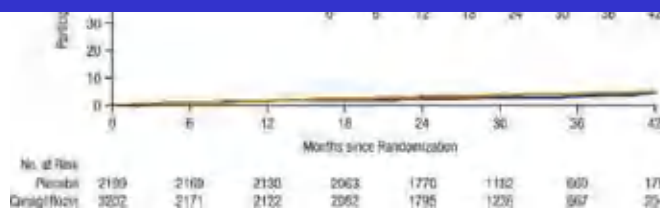
MACE



IAM

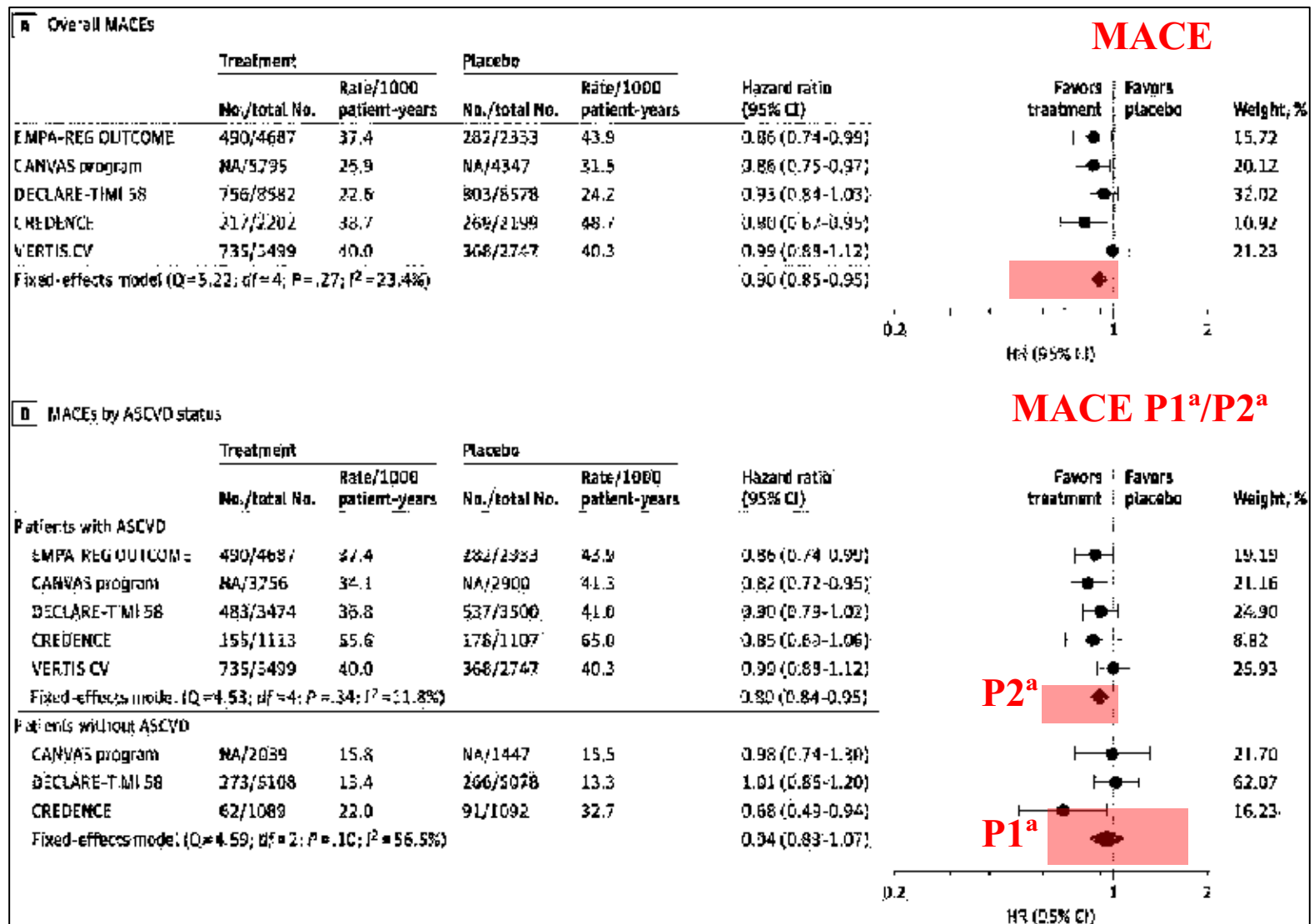
La canagliflozina mostró beneficios para los eventos ateroscleróticos (incluso en el subgrupo de pacientes con múltiples FRCV) además del beneficio en la variable combinada renal

IC



Resultados CV y Renales con iSGLT2

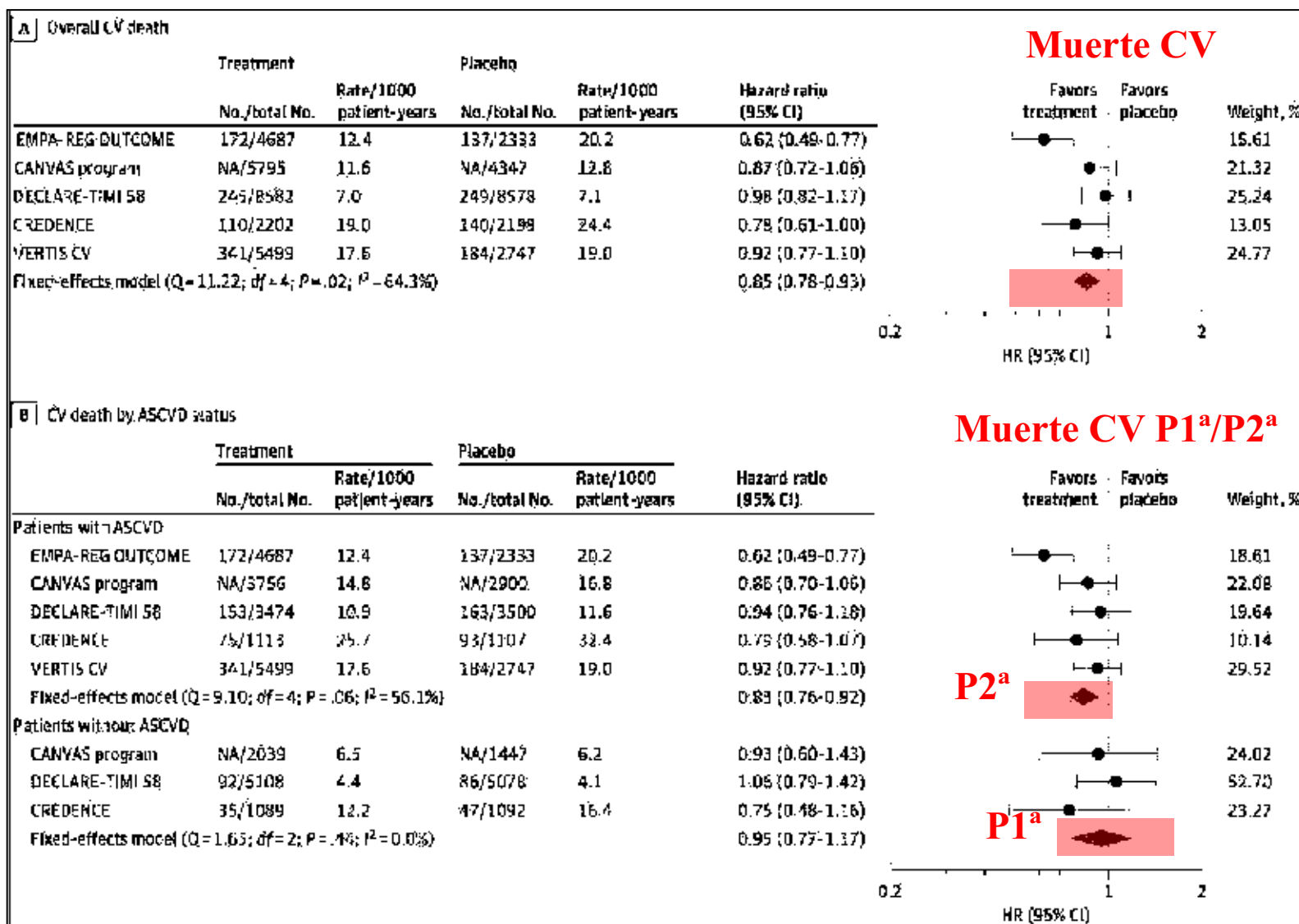
Revisión sistemática y Metaanálisis



Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis JAMA Cardiol. Published online October 07, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511

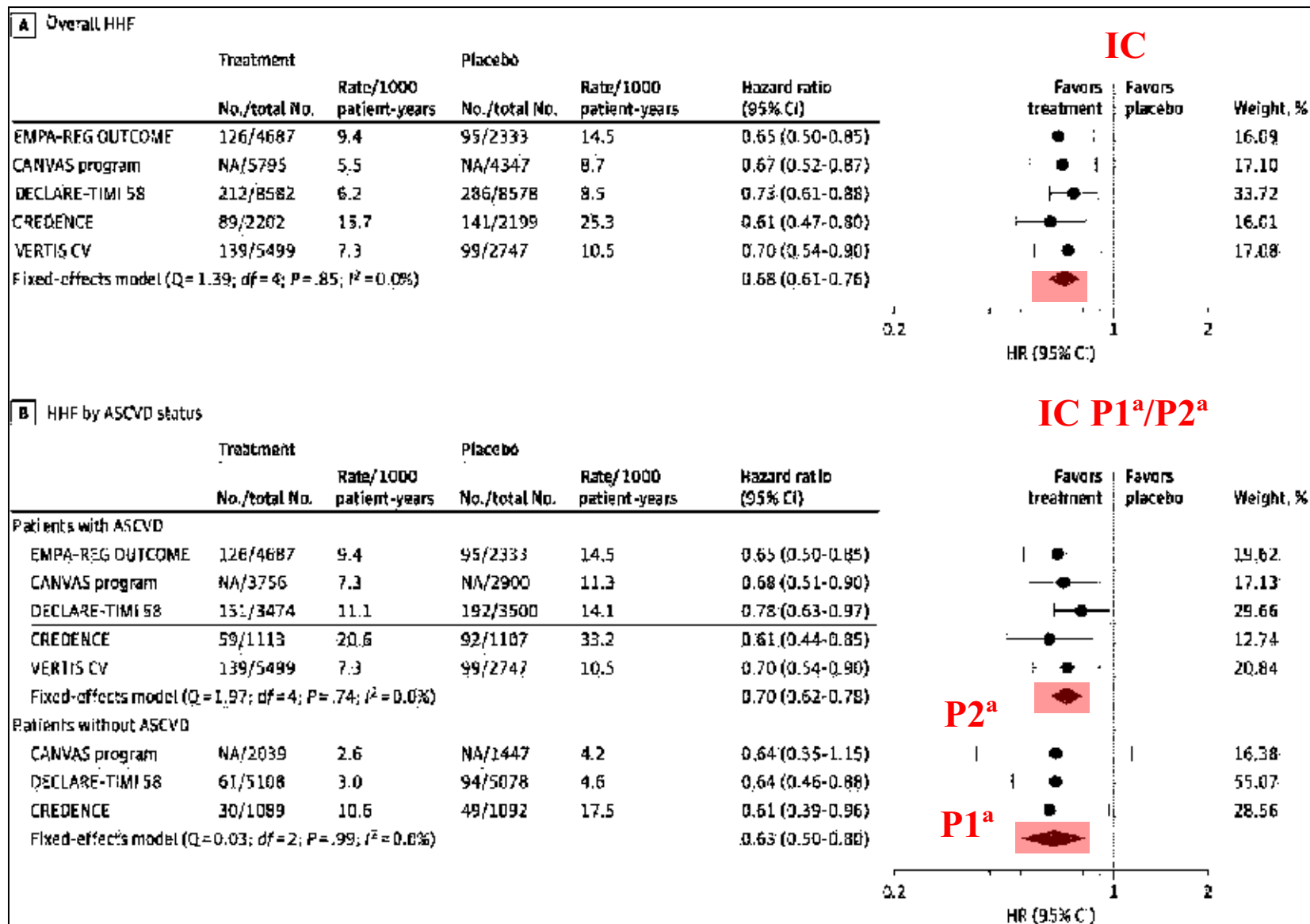
Resultados CV y Renales con iSGLT2

Revisión sistemática y Metaanálisis



Resultados CV y Renales con iSGLT2

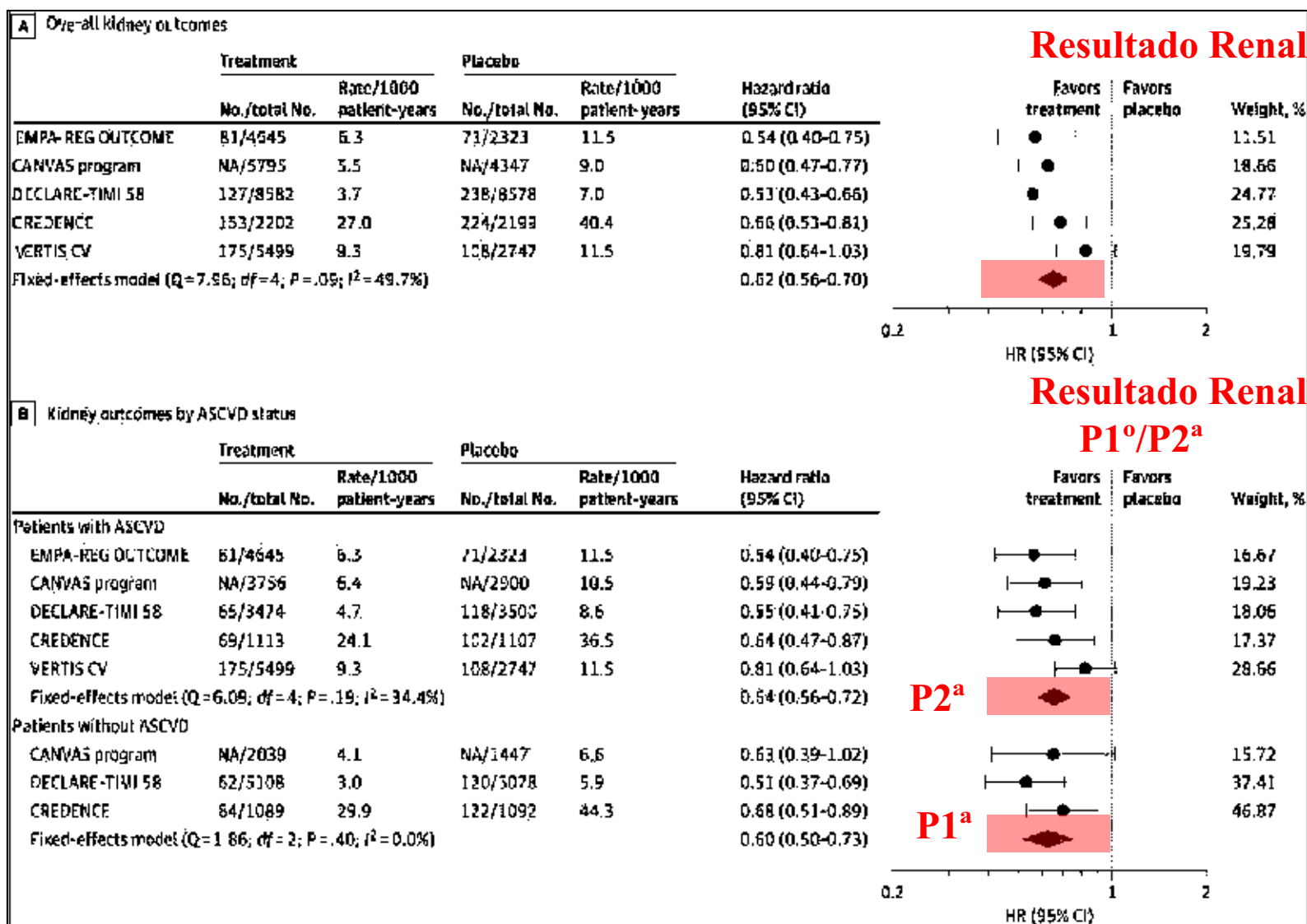
Revisión sistemática y Metaanálisis



Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis JAMA Cardiol. Published online October 07, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511

Resultados CV y Renales con iSGLT2

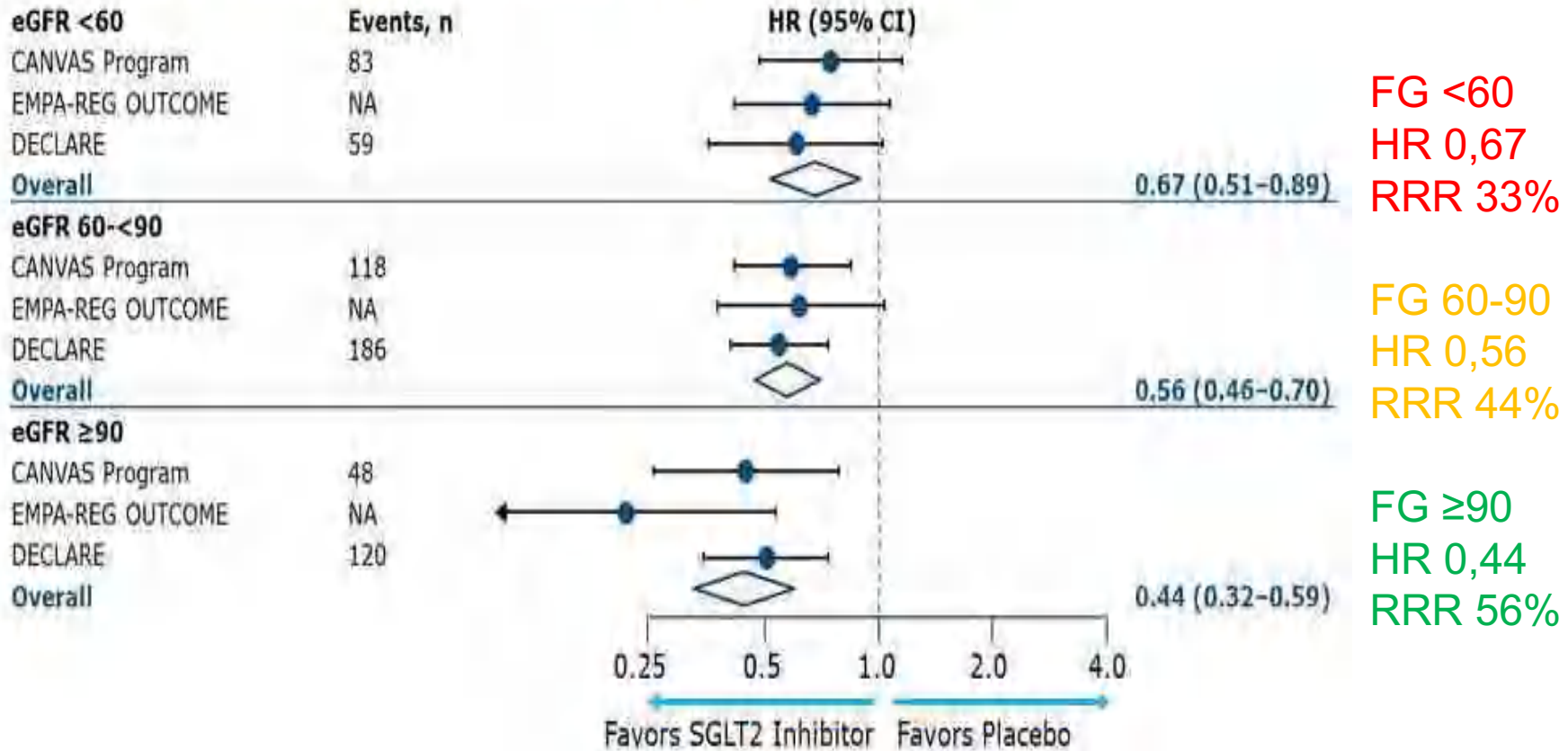
Revisión sistemática y Metaanálisis



Beneficios Renales de los iSGLT2

Metaanálisis en los estudios de seguridad cardiovascular

Composite of worsening of renal function, ESKD, or renal death



Adaptada de Zelniker TA et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393: 31-39

¿ iSGLT2



arGLP1 ?

Table 4 | GRADE summary of findings to illustrate absolute effects based on cardiovascular and renal risk, for all cause mortality for sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists compared with placebo or each other

Comparison	Relative effect (odds ratio (95% CI))	Baseline risk*	Anticipated absolute effects over five years		Anticipated absolute effects (95% CI) over five years	Certainty in treatment effects (GRADE)
			Risk with control	Risk with intervention		
SGLT-2 inhibitor v GLP-1 receptor agonist	0.58 (0.79 to 0.98)	Very low	GLP-1 receptor agonist: 18 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 16 per 1000	2 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 fewer)	Moderate due to Indirectness SGLT-2 inhibitor treatment probably reduces all cause mortality compared with GLP-1 receptor agonist treatment in people with diabetes and few or no cardiovascular risk factors
		Low	GLP-1 receptor	SGLT-2 inhibitor:	7 fewer per 1000	High SGLT-2 inhibitor treatment reduces all

Los inhibidores de SGLT-2 redujeron la mortalidad por todas las causas y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca más que los agonistas del receptor de GLP-1, mientras que los agonistas del receptor de GLP-1 redujeron el accidente cerebrovascular no fatal más que los inhibidores de SGLT-2 (no tienen efecto).

High	GLP-1 receptor agonist: 153 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 137 per 1000	16 fewer per 1000 (from 4 fewer to 28 fewer)	High	vascular disease SGLT-2 inhibitor treatment reduces all cause mortality compared with GLP-1 receptor agonist treatment in people with diabetes and chronic kidney disease
Very high	GLP-1 receptor agonist: 241 per 1000	SGLT-2 inhibitor: 218 per 1000	23 fewer per 1000 (from 6 fewer to 40 fewer)	High	SGLT-2 inhibitor treatment reduces all-cause mortality compared with GLP-1 receptor agonist treatment in people with diabetes and established cardiovascular disease and chronic kidney disease

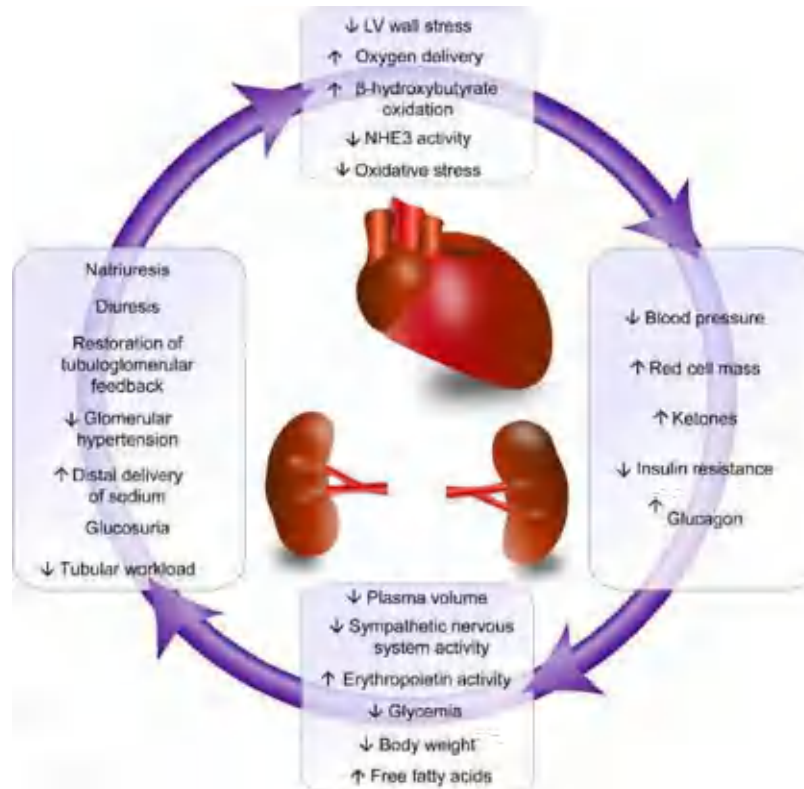
BMJ 2021;372:m4573

GRADE=grading of recommendations assessment, development, and evaluation.

*Risk categories represent the following patient populations: very low=no or less than three cardiovascular risk factors; low=three or more cardiovascular risk factors; moderate=cardiovascular disease; high=chronic kidney disease (reduced glomerular filtration rate or macroalbuminuria); very high=cardiovascular disease and chronic kidney disease.

The point estimate of the absolute effect for GLP-1 receptor agonist treatment, obtained from GLP-1 receptor agonist treatment versus placebo, was used to calculate the absolute effect for SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists.

Beneficios cardiovasculares y renales de los iSGLT2 en población sin diabetes



iSGLT2 en Insuficiencia cardíaca con FE-reducida.

TRIAL	 DAPA-HF 58% sin DM	 EMPEROR 50% sin DM
	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 mg
Población (n) / edad m./seguim género (femenino)	4744 / 66,2 ± 11,0 / 18,2 m 23,8%	3730 / 67,2 ± 10,8 años / 16 m 23,5%
FGe ml/min/1.73 m ²	66,0 ± 19,6 / FG < 60 ML/min 40,6%	61,8 ± 21,7 / FG < 60 ML/min 48%
Clasificación funcional NYHF	II (67,7%) , III (31,5%) o IV	II (75,1%) , III (24,4%) o IV
FEVI m. (DE)	31,2 ± 6,7	27,7 ± 6,0 / FE ≤ 30% (71,8%)
Fármacos para IC	diuréticos, IECA/ARA II, sacubitril/valsartán (10,5%) , beta-blockers, antag. mineralocorticoides	diuréticos, IECA/ARA II , sacubitril/valsartán (18,3%) , beta- blockers, antag. mineralocorticoides
NT-proBNP	NT-proBNP / 1428 (857–2655) ≥ 600 pg/ml (o ≥ 400 pg/ml si hospitalización por IC en los 12 m. previos o ≥ 900 pg/ml en FA)	FEVI NT-proBNP / 1887 (1077–3429) 36-40 % ≥ 2500 pg/ml en no FA y ≥ 5000 pg/ml si FA 31-35 % ≥ 1000 pg/ml en no FA y ≥ 2000 pg/ml si FA ≤ 30 % ≥ 600 pg/ml en no FA y ≥ 1200 pg/ml si FA
Objetivo primario	Tiempo a primera hospitalización por IC , visita urgente por IC o muerte CV	Tiempo a primera hospitalización por IC o muerte CV
Objetivo secundario	Muerte CV o hospitalización por IC nº total de hospitalización por IC y muerte CV Deterioro renal Muerte por cualquier causa Cambios en síntomas KCCQ total	Recurrencia o 1r evento IC Declinar FGe Objetivo renal compuesto , total de hospitalizaciones por cualquier razón y calidad de vida.

FGe : filtrado glomerular estimado, FEVI; fracción eyección de ventrículo izquierdo . DE; desviación estándar
IC; insuficiencia cardíaca; CV; cardiovascular, KCCQ; Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire . NYHF; New York Heart Association.

J.Barrot (personal contribution)

iSGLT2 en Insuficiencia cardíaca con FE-reducida.

Metaanálisis

TRIAL			Total	RRR
Objetivo primario				
Primera Muerte CV o hospitalización IC	0,74 (0,65 - 0,85)	0,75 (0,65 - 0,86)	0,74 (0,68 - 0,82)	26%
Primer episodio IC	0,70 (0,59 - 0,83)	0,69 (0,59 - 0,81)	0,69 (0,62 - 0,78)	31%
Muerte CV	0,82 (0,69 - 0,98)	0,92 (0,75 - 1,12)	0,86 (0,76 - 0,98)	14%
Los beneficios son independientes del FG, del antecedente de hospitalización por IC y de la presencia ó no de DM2				
Todas (1a y recurrentes) IC o muerte CV	0,75 (0,65 - 0,88)	0,76 (0,65 - 0,98)	0,75 (0,68 - 0,84)	15% 25%

No diferencias en subgrupos : Diabetes o no Diabetes , edad, género, sacubitrilo/valsartan, hospitalización por IC , FGe y IMC

Diferencias significativas en subgrupos : clase funcional NYHA (II vs. III-IV), raza (blancos vs. negros, asiáticos) y región (Europa vs N. America, Latinos de America y Asia)

No heterogeneidad entre trials/subgrupos

Dapagliflozina en pacientes con ERC

Estudio DAPA –CKD



Objetivo :Evaluar el efecto de dapagliflozina sobre los eventos renales, cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con ERC, **en pacientes con o sin DM2 (32%)**.

Resultados

- **39% RRR** para el compuesto primario de **valoración renal** ($\geq 50\%$ disminución sostenida de eGFR, ESKD, muerte renal o CV)
- **29% RRR** para el compuesto **de muerte CV o Hospitalización** para la **insuficiencia cardíaca**
- **31% RRR** por todas las **causas de mortalidad**
- Se mantiene el efecto en los principales subgrupos, incluidos pacientes con y sin DM2, y por categorías basales de TFGe y UACR

Hasta Ahora



“Los estudios de seguridad cardiovascular han mostrado para ciertos fármacos un beneficio cardio-renal extra e independiente de su efecto sobre la glucemia”

¿Qué nos dicen las guías ?

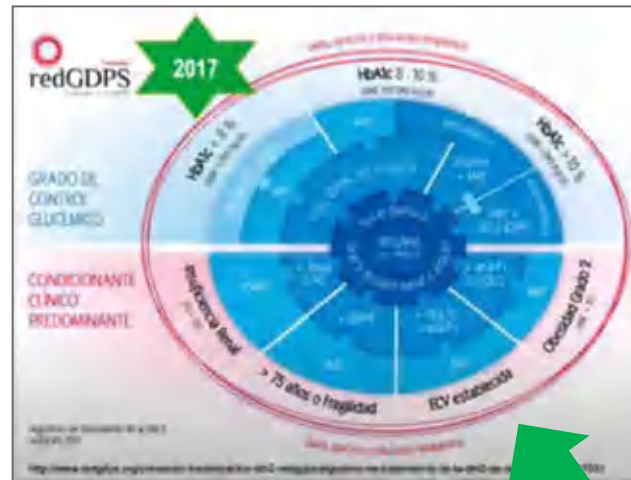


¿Qué nos dicen las guías ?

Asociación Americana de Diabetes (ADA)



Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (RedGDPS)



Tratamiento de la hiperglucemia ADA 2020

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF[†]

CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE
A1C OR INDIVIDUALIZED A1C TARGET

PREFERABLY
GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
OR
SGLT2i with proven CVD benefit¹
if eGFR adequate²

If A1C above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit¹
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁵
- SU⁶

1. Proven CVD benefit means it has label indicating
2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region; regard to indicated level of eGFR for initiation
3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin reduce CVD progression in CVOTs. Canagliflozin (CREDENCE, Dapagliflozin has primary heart failure)
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated
5. Low doses may be better tolerated though less
† Actioned whenever these become new clinical

ASCVD PREDOMINATES

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥ 55 years with coronary, carotid or lower extremity artery stenosis $>50\%$, or LVH)

PREFERABLY

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

OR

SGLT2i with proven CVD benefit¹
if eGFR adequate²

HF OR CKD PREDOMINATES

- Particularly HFrEF (LVEF $<45\%$)
- CKD: Specifically eGFR 30-60 mL/min/1.73 m² or UACR >30 mg/g, particularly UACR >300 mg/g

PREFERABLY

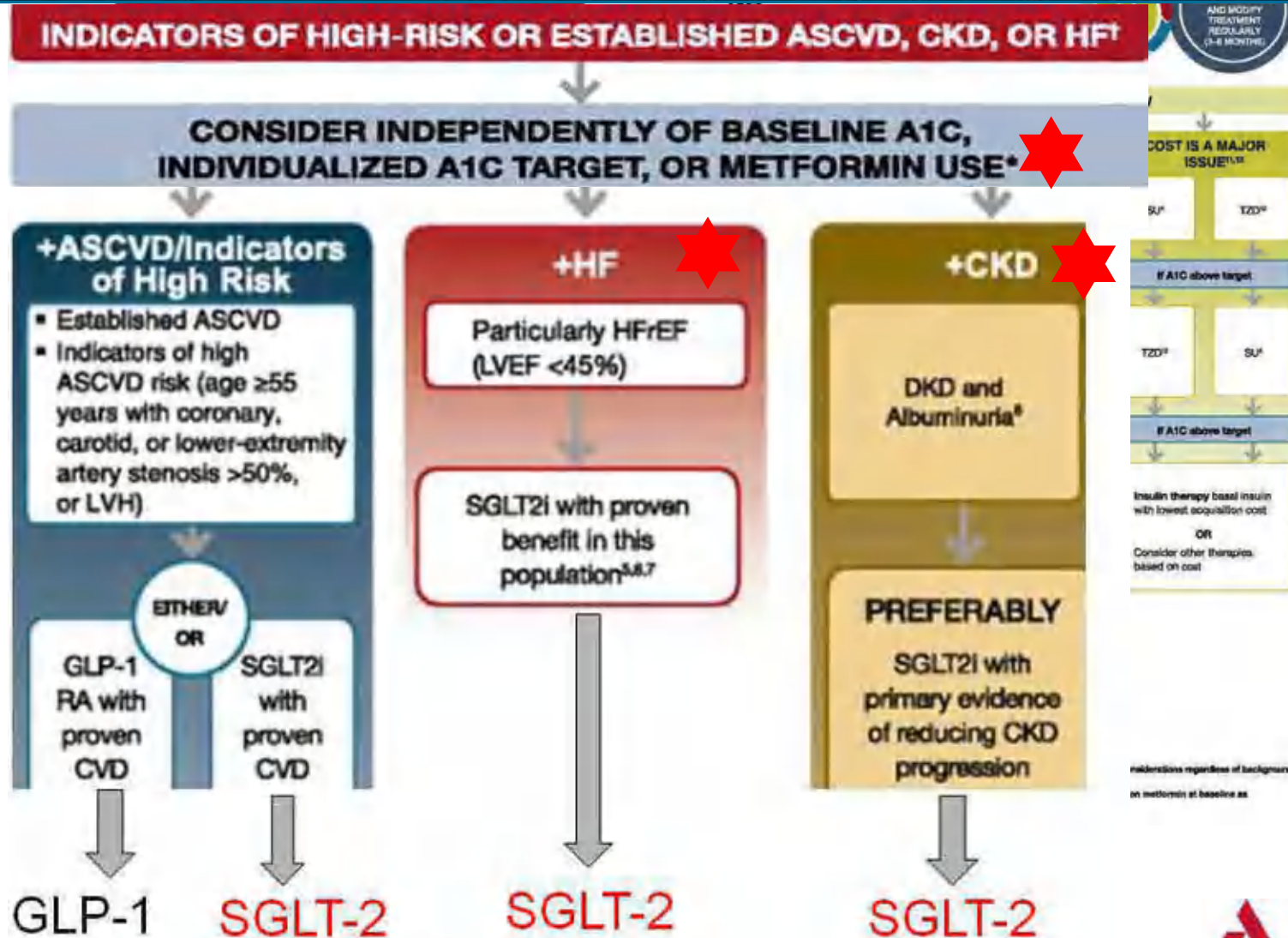
SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³

OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

Tratamiento de la hiperglucemia ADA 2021

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. Valoración de la enfermedad cardiovascular (ECV) establecida y de los factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.
2. ISGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar DPP4 con arGLP1, ni SU con repaglinida.

4. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

5. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

6. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

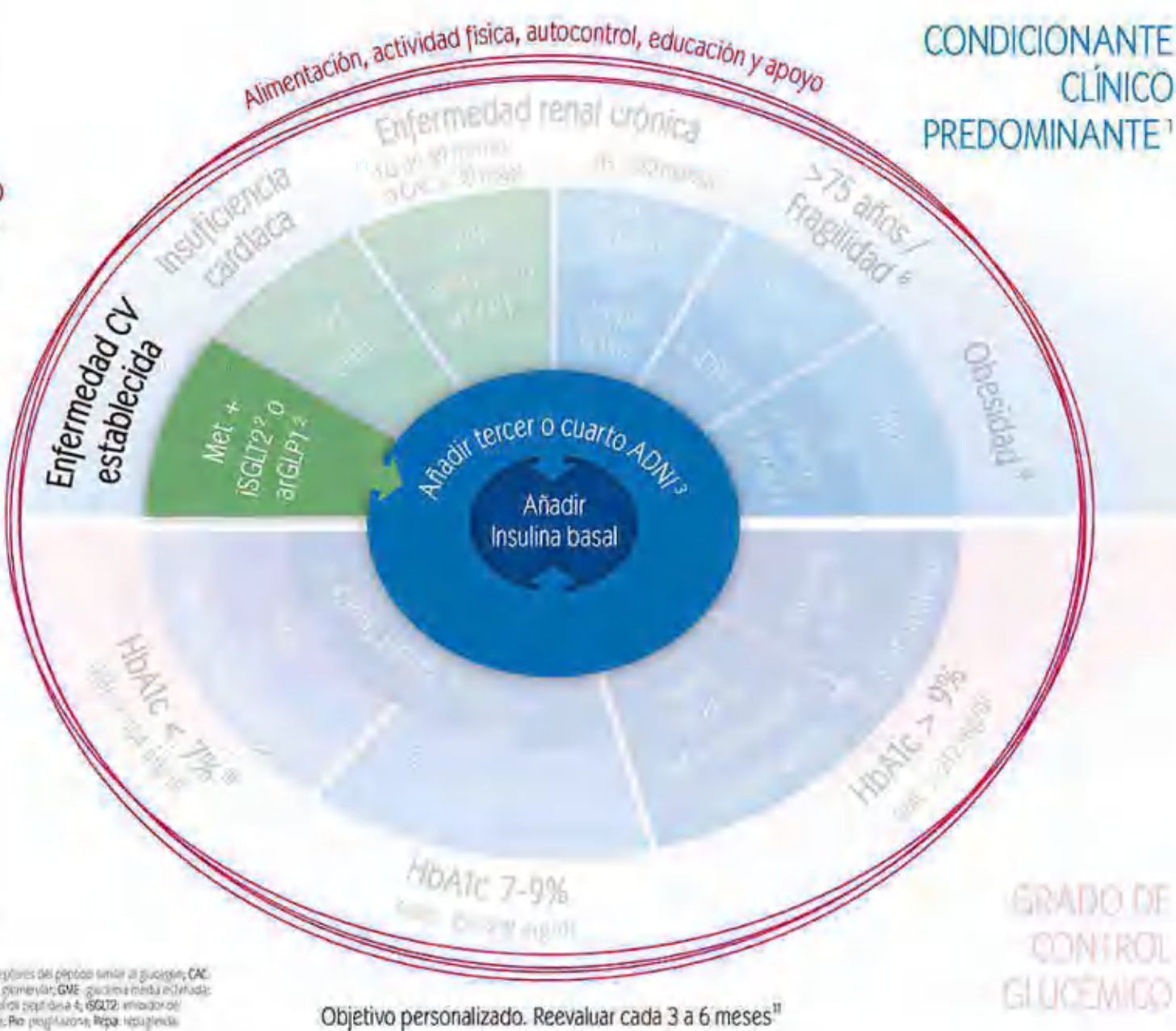
7. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

8. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

9. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

10. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.

11. Si el paciente no tiene ECV establecida, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados. Si no los hay, se debe valorar la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FCV) asociados.



ABRVIATURAS:
ADN: antidiabéticos no insulínicos; arGLP1: analogos de los receptores del péptido similar al glucagón; CAE: enfermedad arterial coronaria; CV: enfermedad cardiovascular; IS: infarto de miocardio; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Rep: repaglinida.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. Valorar la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular (FCV) en el paciente con DM2.

2. ISGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².

3. No asociar DPP4 con arGLP1; ni SU con repaglinida.

4. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

5. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

6. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

7. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

8. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

9. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

10. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

11. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

12. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

13. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

14. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

15. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

16. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

17. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

18. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

19. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

20. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

21. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

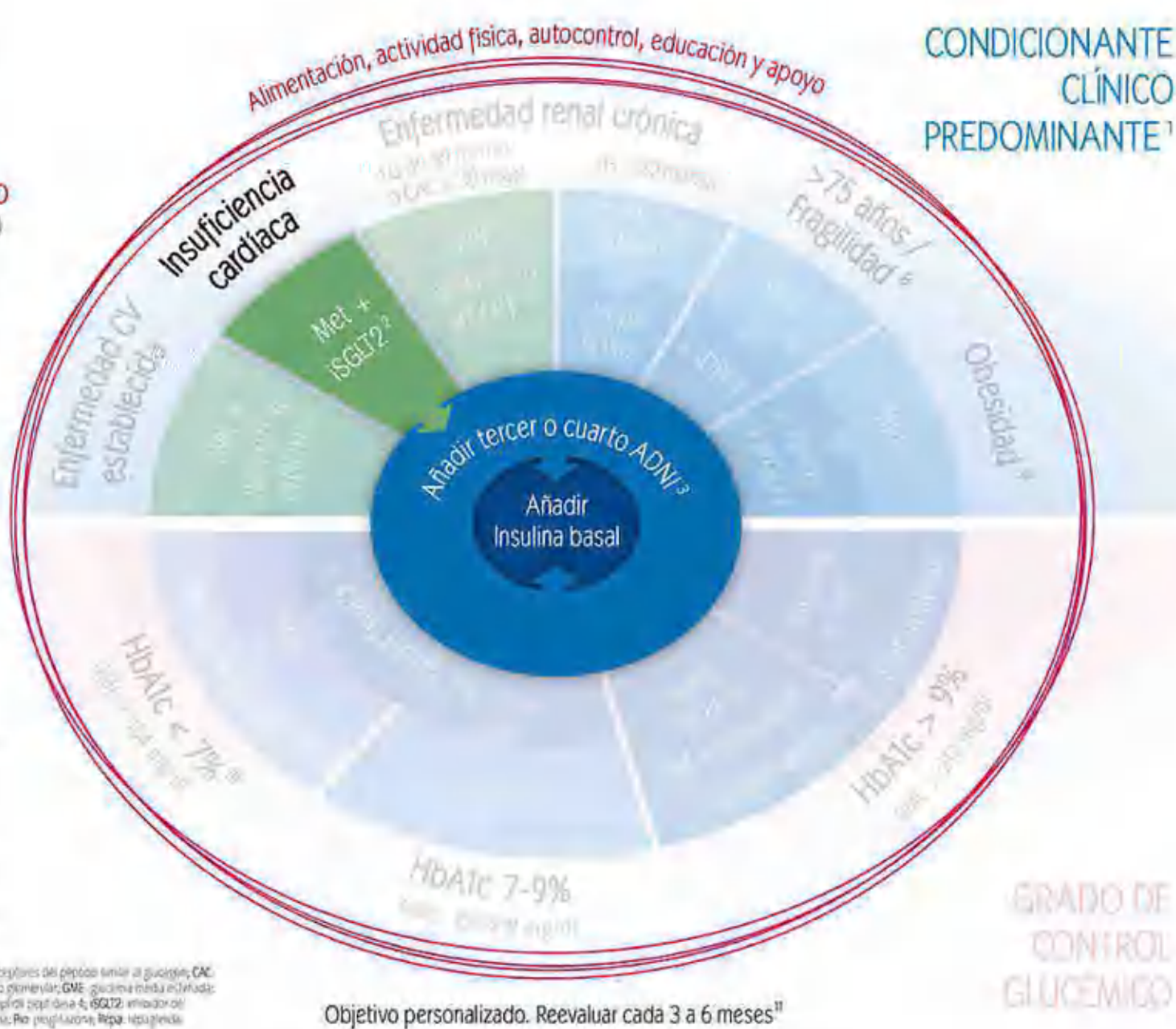
22. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

23. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

24. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

25. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.

26. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico erróneo de DM2.



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. Valorar la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular (FCV) en el paciente con DM2.

2. ISGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².

3. No asociar DPP4 con arGLP1; ni SU con repaglinida.

4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.

5. Prescribir los ISGLT2 según la ficha técnica; no iniciar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (febril 2020).

6. Linagliptina, Dapaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.

7. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

8. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

9. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

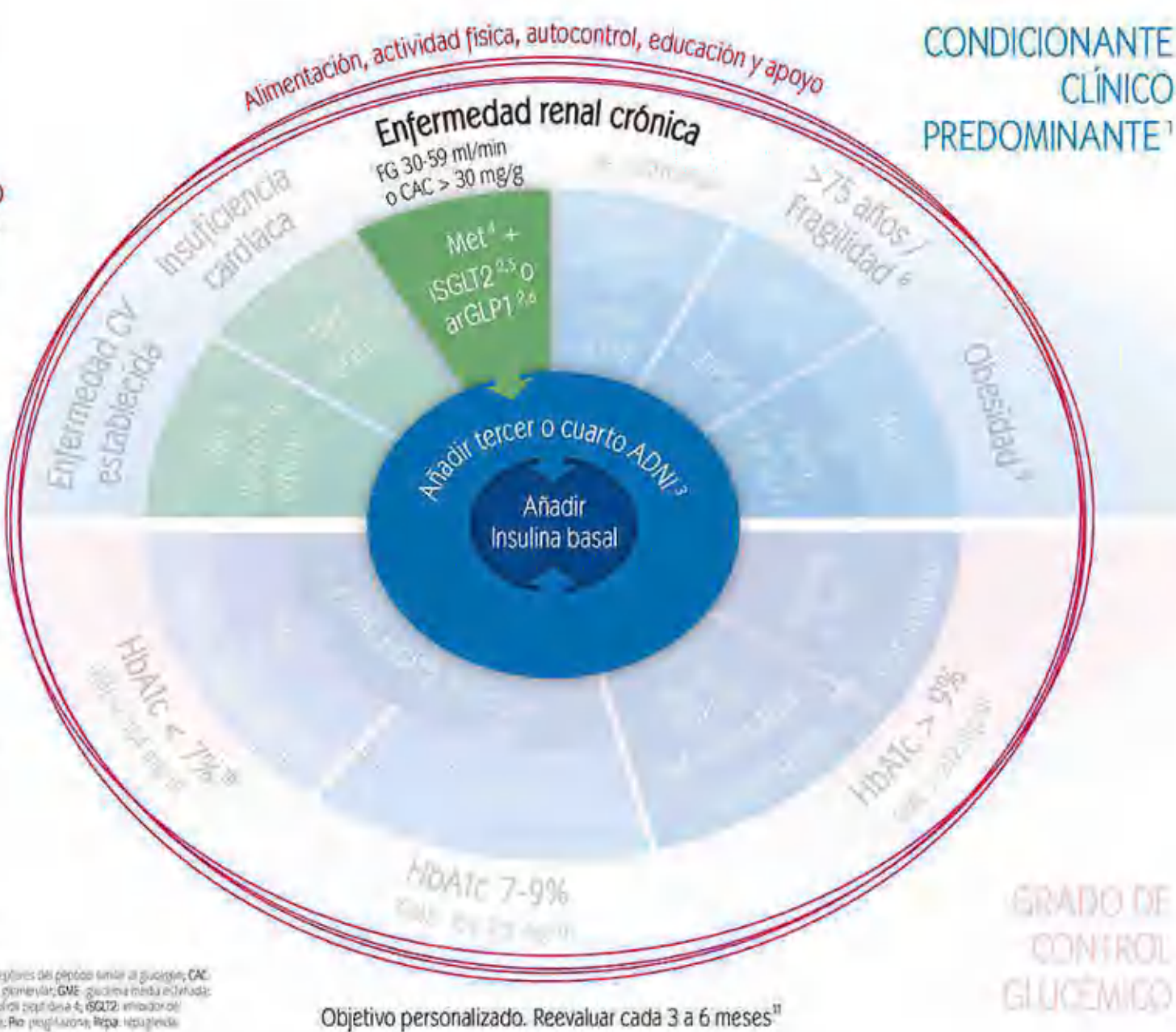
10. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

11. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

12. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

13. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.

14. Si el paciente no responde al tratamiento, se debe considerar la insulina.



ABRVIATURAS:
ADNI: Análogos de insulina; arGLP1: análogos de los receptores de péptido similar al glucagón; CAC: calcio-actinina mineralocorticoides; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT2: inhibidor de la transportadora de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Rep: repaglinida.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. Valorar la presencia de complicaciones y comorbilidades.
2. Valorar el grado de control glucémico.

3. No asociar DPP4 con aGLP1; ni SU con repaglinida.

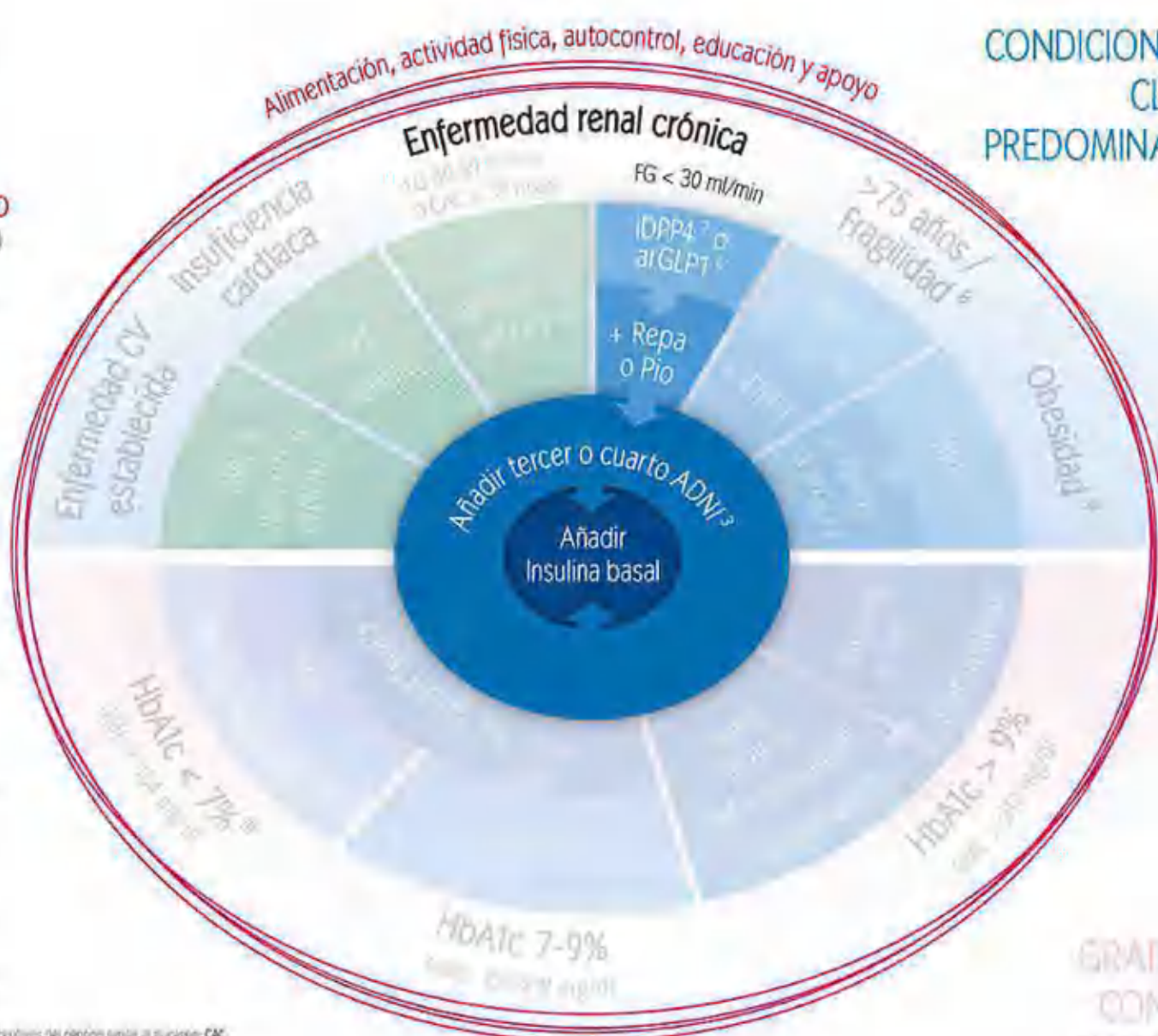
6. Linagliptina, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si $FG > 15 \text{ ml/min}$.

7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto linagliptina que no requiere ajustes.

ABRVIATURAS

ADN1: Antidiabético no insulínico; aGLP1: analogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAE: espesante albuminoproteínico; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estival; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; SGLT2: inhibidor del transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida.

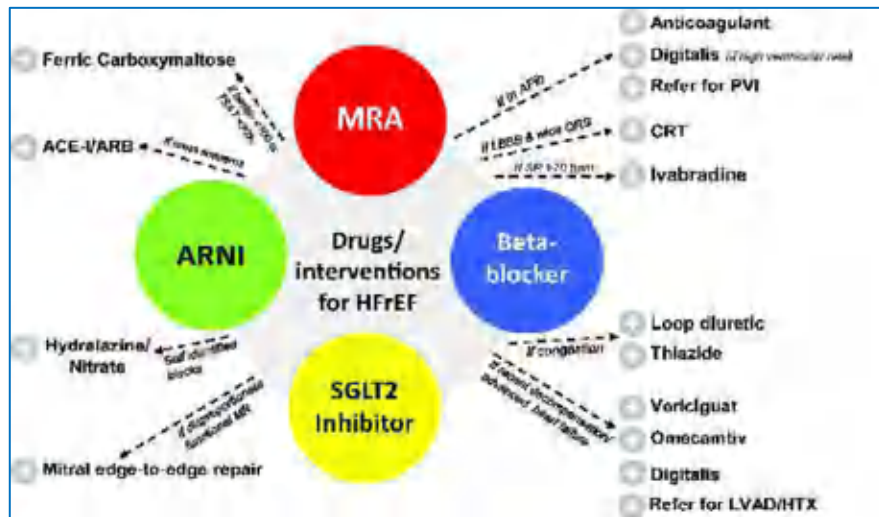
CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE¹



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses¹¹

GRADO DE
CONTROL
GLUCÉMICO

Tratamiento farmacológico para la IC -FEr (con o sin diabetes)



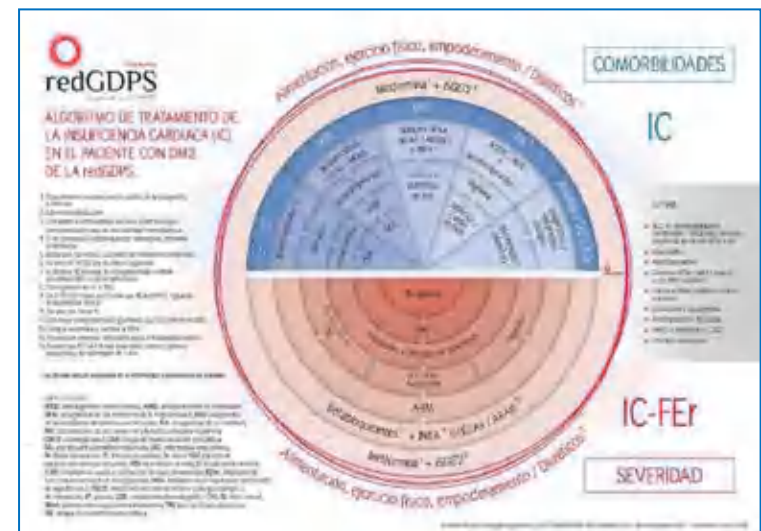
,2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee .

J Am Coll Cardiol. 2021 Jan 4:S0735-1097(20)37867-0.

Los cuatro fantásticos

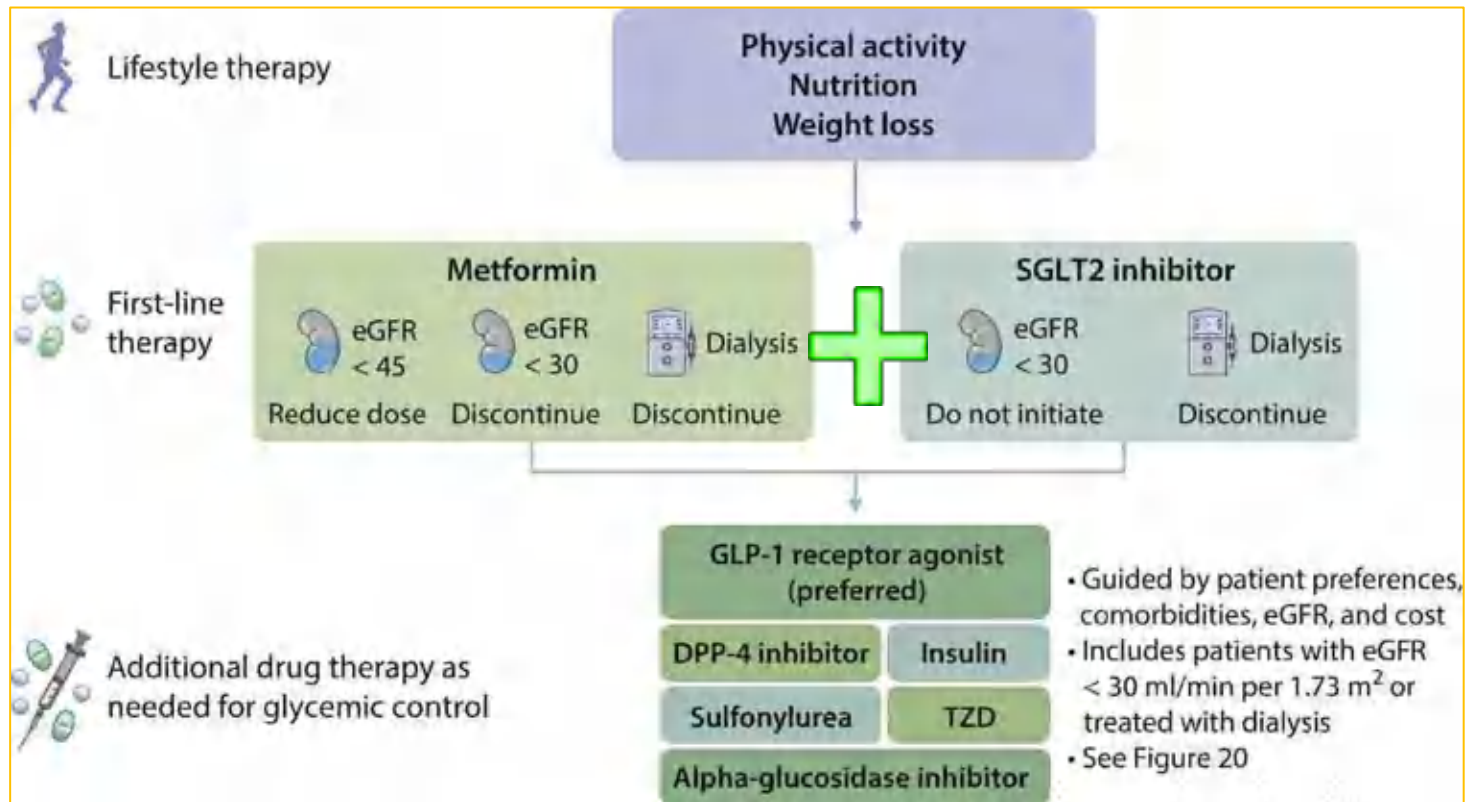


Eur Heart Journal , ehaa1012, volumen 41, número 36, 21 de septiembre de 2020, páginas 3398–3401





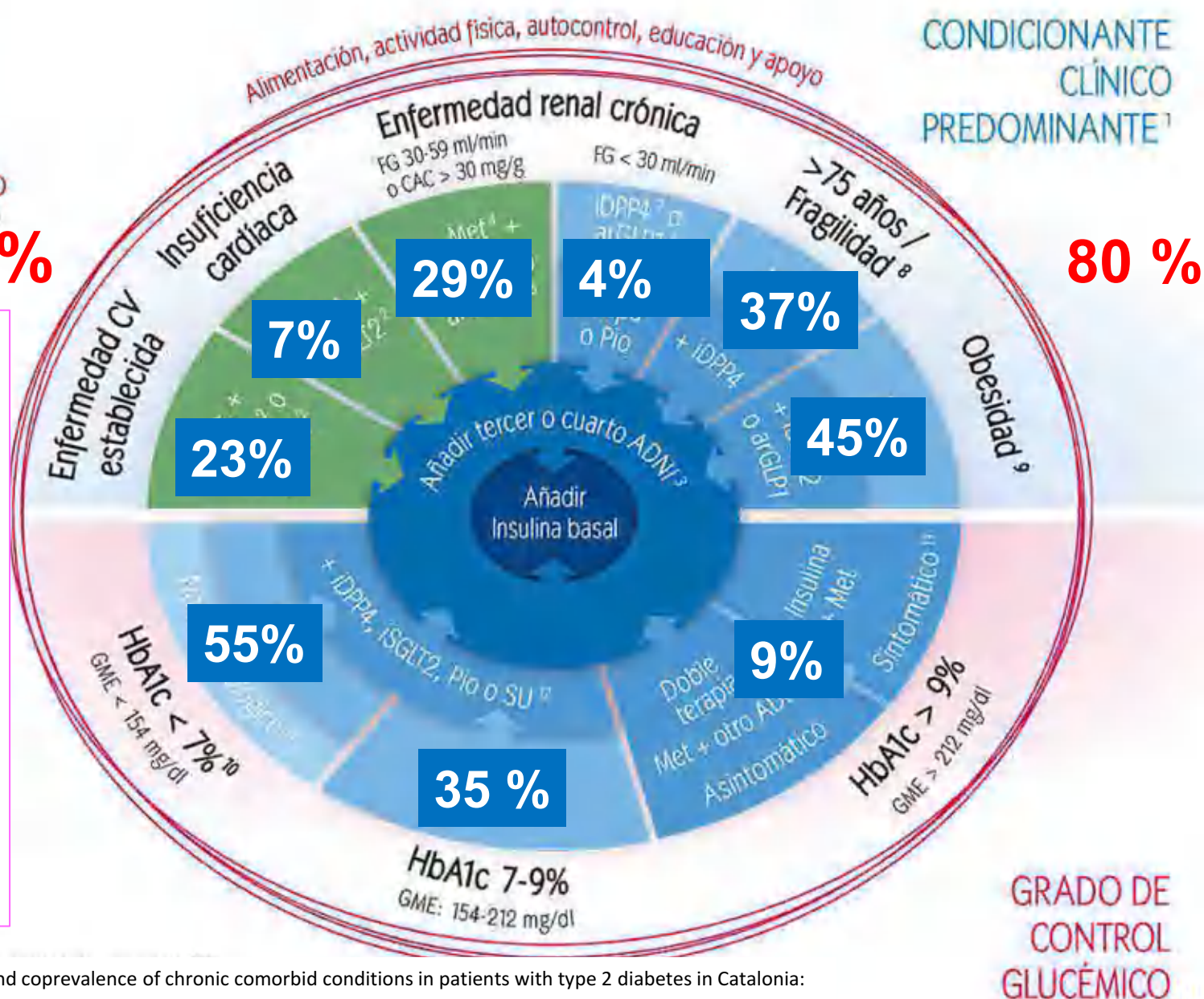
Terapias antihiperglucémicas en pacientes con DM2 y ERC



Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group.
KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
KidneyInt. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>

80 %

- **N= 373 185**
(54,9% hombres)
- **Edad: 70,3** ($\pm 12,1$) años
(hombres: 68,2 a;
mujeres: 72,5 a)
- **Duración DM2: 8,7**
(hombres: 8,3 y
mujeres: 9,2 años)
- **HbA1c media 7.12%**
- Período evaluado:
1.1.2015 a 31.12.16



Hasta Ahora



“En el abordaje farmacológico del paciente con diabetes hay fármacos que no deben faltar si queremos disminuir su riesgo cardio-renal”



¡¡ MUCHAS

GRACIAS !!

Los mejores avances en el tratamiento de la IC

Ana María Pello Lázaro

Médico adjunto de la Unidad de Hospitalización de Cardiología

25 de febrero 2021

Fundación Jiménez Díaz

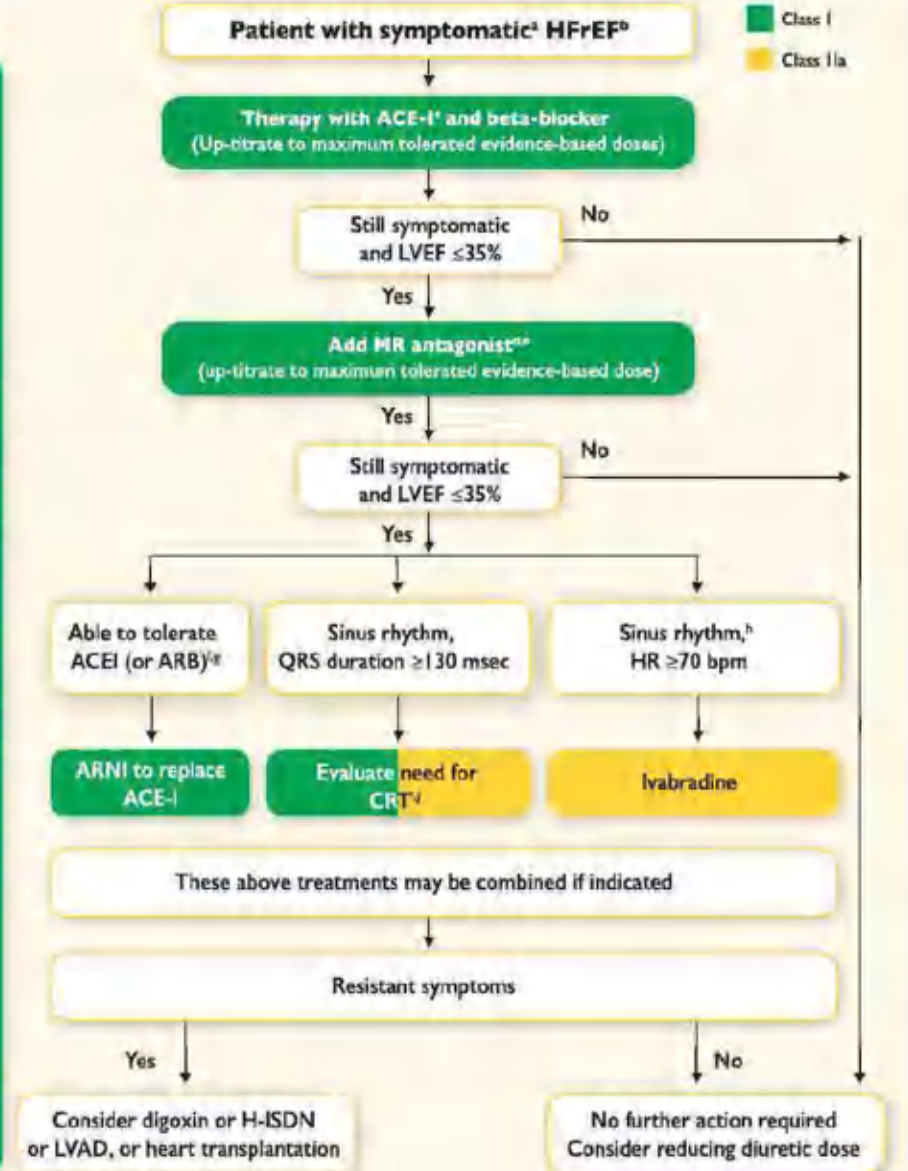
ÍNDICE CONTENIDOS

- AVANCES FARMACOLÓGICOS **EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**
 - Cuádruple o quíntuple terapia: ARNI e ISGLT2
 - Tratamiento de la hiperpotasemia
 - Ferropenia y Hierro iv
- OTROS FÁRMACOS **FUTUROS...**
 - Omecantiv Mecarbil
 - Vericiguat
 - Mavacamten

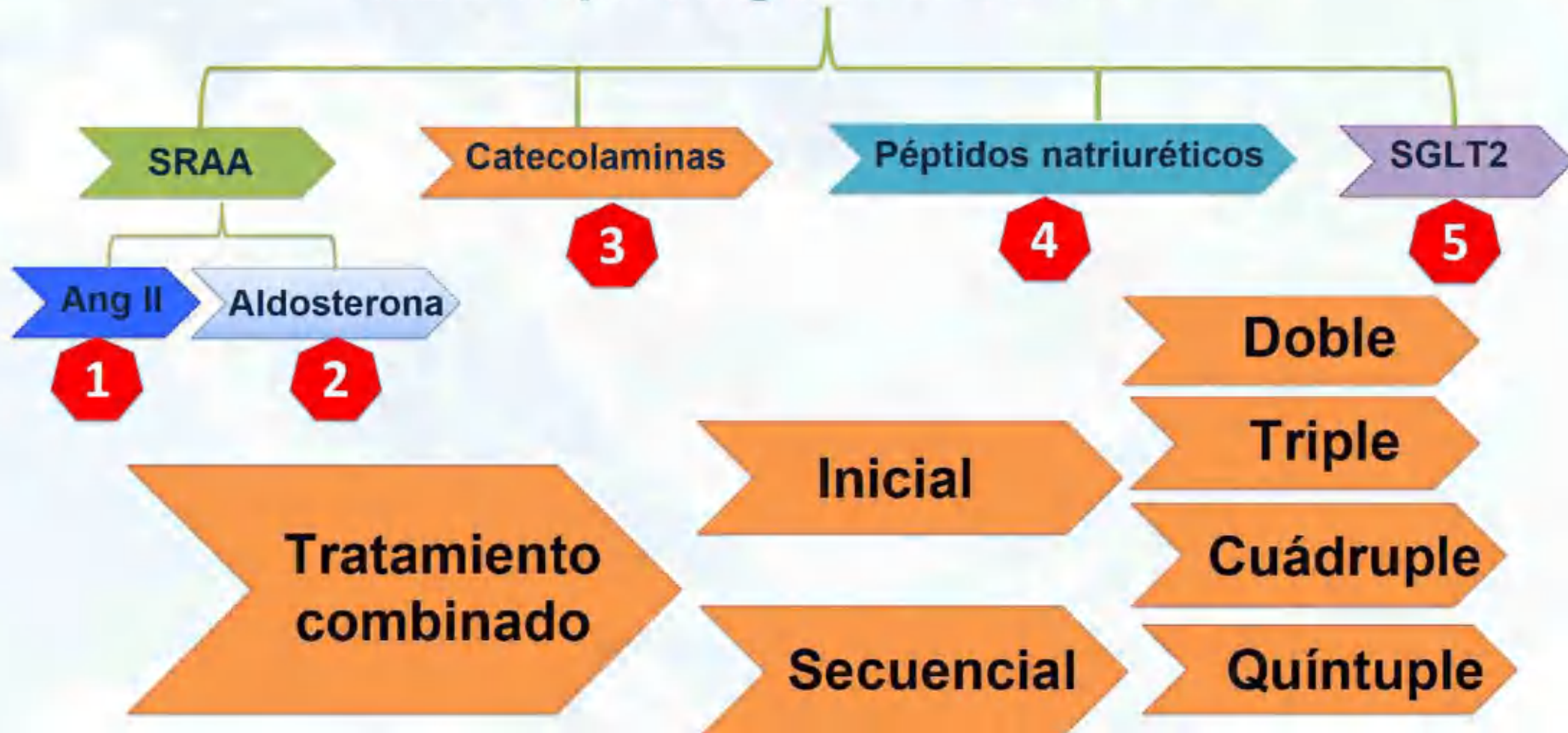
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

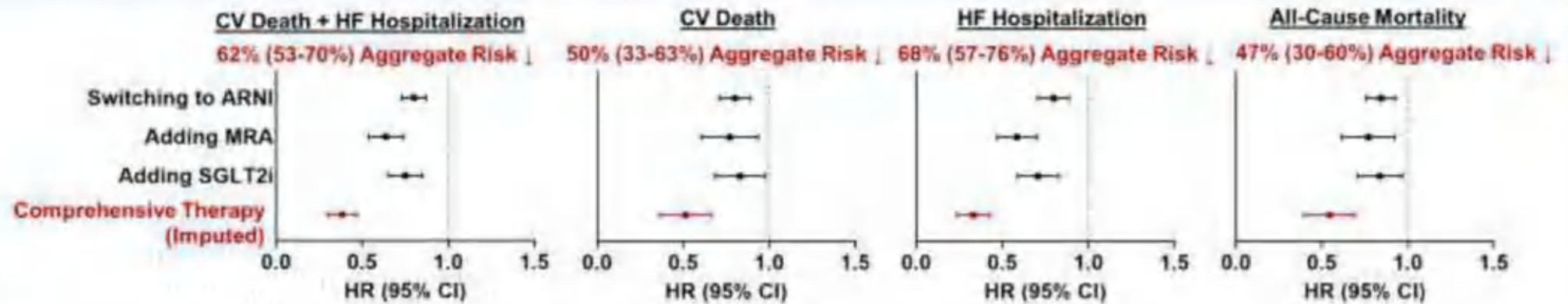
If LVEF $\leq 35\%$ despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



Vías fisiopatológicas en HFrEF^{1,2}



Incremental Risk Reduction
Beyond ACEi/ARB + β -Blocker



Encontrar la mejor combinación de estos fármacos para cada paciente

ÍNDICE CONTENIDOS

- AVANCES FARMACOLÓGICOS **EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**
 - **Cuádruple o quíntuple terapia: ARNI** e ISGLT2
 - Tratamiento de la hiperpotasemia
 - Ferropenia y Hierro iv

Evidencia de ARNI en IC FE reducida



IC CRÓNICA



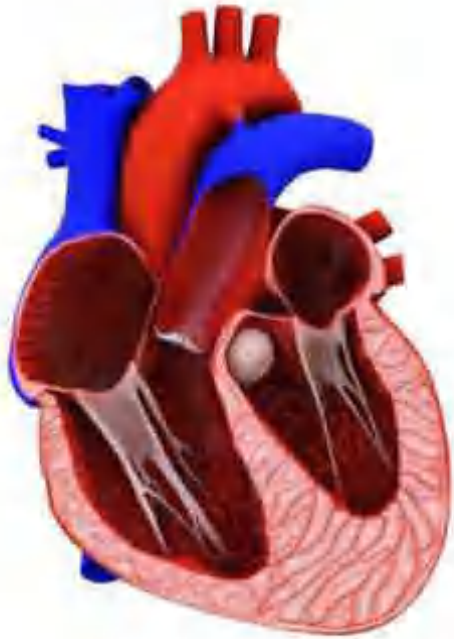
IC AGUDA



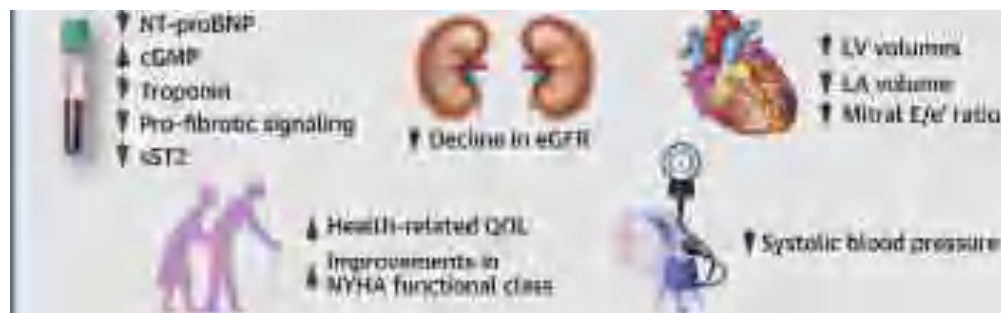
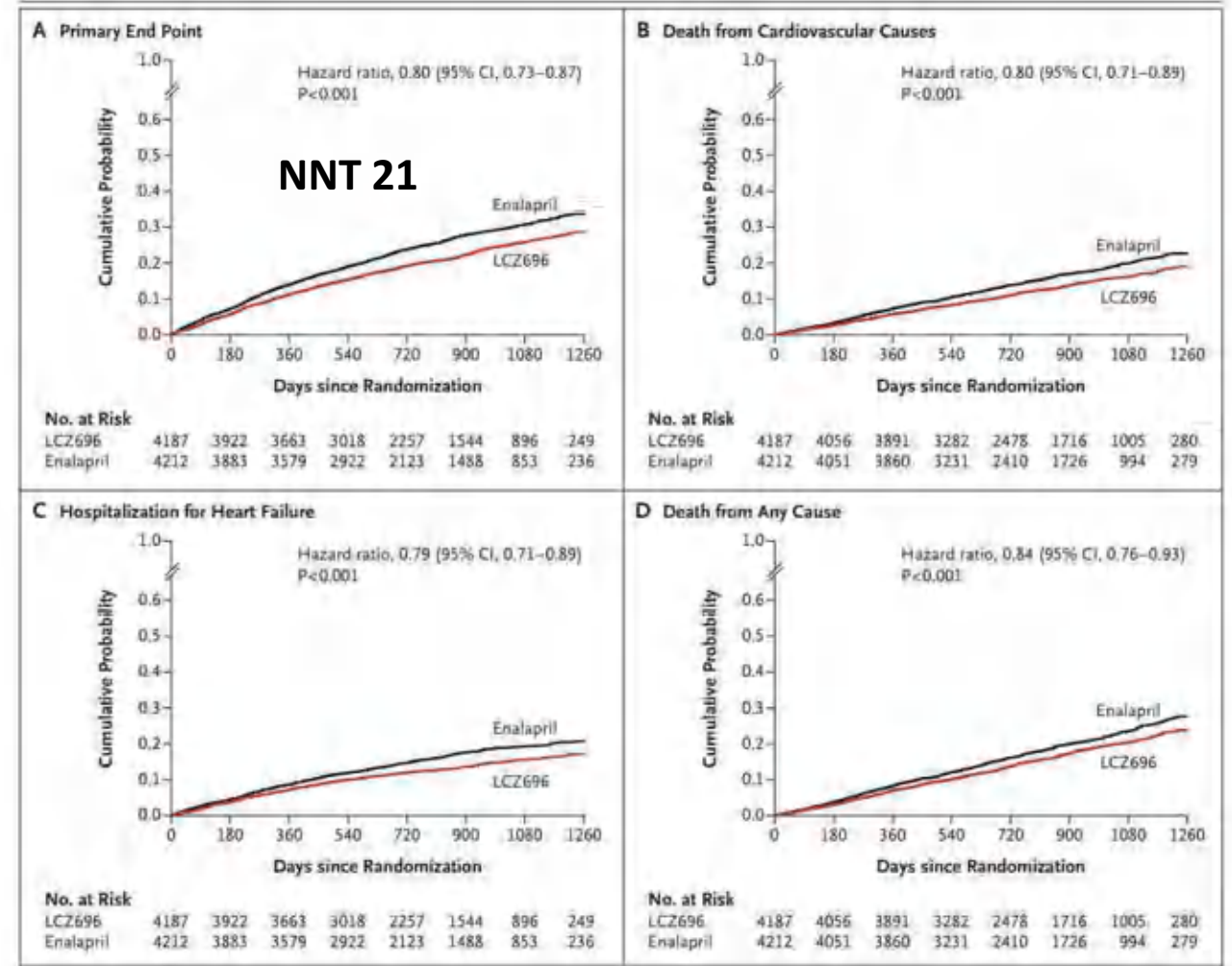
IC DE NOVO

ARNI- "Objetivos duros"

Muerte CV-Muerte total- Ingreso por IC- Muerte súbita



IC CRÓNICA





ARNI- "Objetivos blandos"

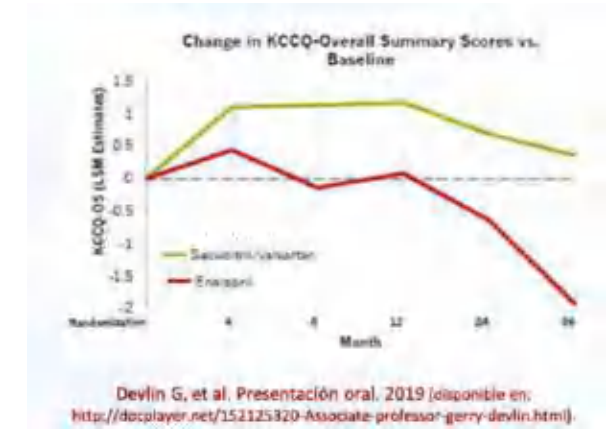
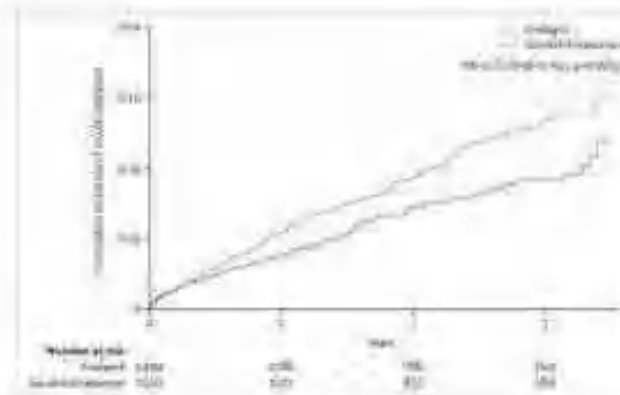
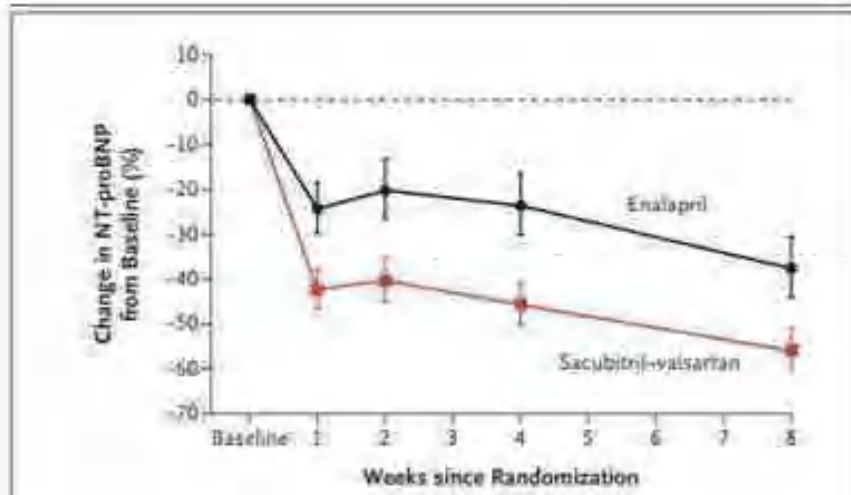


DIABETES MELLITUS

CALIDAD VIDA

IC CRÓNICA

NT-PROBNP



ARNI- Seguridad

HIPOTENSIÓN ARTERIAL

14% S/V vs 9,2% enalapril **PARADIGM-HF**

Pocos EA graves (<1-2%)

Poca suspensión fármaco (1-3%)

Similar en S/V y enalapril **PIONEER-HF**

Similar con esquema dosis progresiva **TITRATION**

I. RENAL E HIPER K⁺

Menos frecuente con S/V que con enalapril

PARADIGHF

ANGIOEDEMA

Excepcional con periodo lavado IECAS **PIONEER-HF**

Probado en grupos riesgo (raza negra y "naive")

DEPÓSITO BETA AMILOIDE

Supuesto teórico. No datos experimentales ni clínicos

<1% AE. No diferencias con otras poblaciones

PERSPECTIVE trial

ARNI



IC AGUDA



- 881 pts IC aguda "estabilizados"
- Objetivo 1º: NTproBNP 4 y 8 semanas. Mejor en S/V
- Seguridad similar a enalapril
- Objetivos clínicos exploratorios mejor en S/V: muerte, reingreso IC 30d y 8 sem, asistencia VI



- 1002 ptes Inicio S/V antes o tras 1-15 días tras alta hospitalaria
- Objetivo 1º: % ptes dosis 97/103 mg S/V 10s. SIMILAR 50% ptes
- Confirma seguridad S/V

ARNI



12-63% de todas las IC--> 30-58% FEr
La duración de la IC es predictor pronóstico

Recommendations regarding oral evidence-based disease-modifying therapies in patients with acute heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In case of worsening of chronic HFrEF, every attempt should be made to continue evidence-based, disease-modifying therapies, in the absence of haemodynamic instability or contraindications.	I	C
In the case of de novo HFrEF, every attempt should be made to initiate these therapies after haemodynamic stabilization.	I	C

IC DE NOVO



- 34.4% ptes de novo
- S/V mayor reducción NT-ProBNP, mortalidad y reingresos que enalapril
- Seguridad similar a enalapril



- 28.8% ptes de novo
- Alcanzan más dosis objetivo
- Confirma seguridad S/V



- Mejoría remodelado ventricular de pacientes "naive" a los 12 m
- FEVI 12.8% vs 9.4%

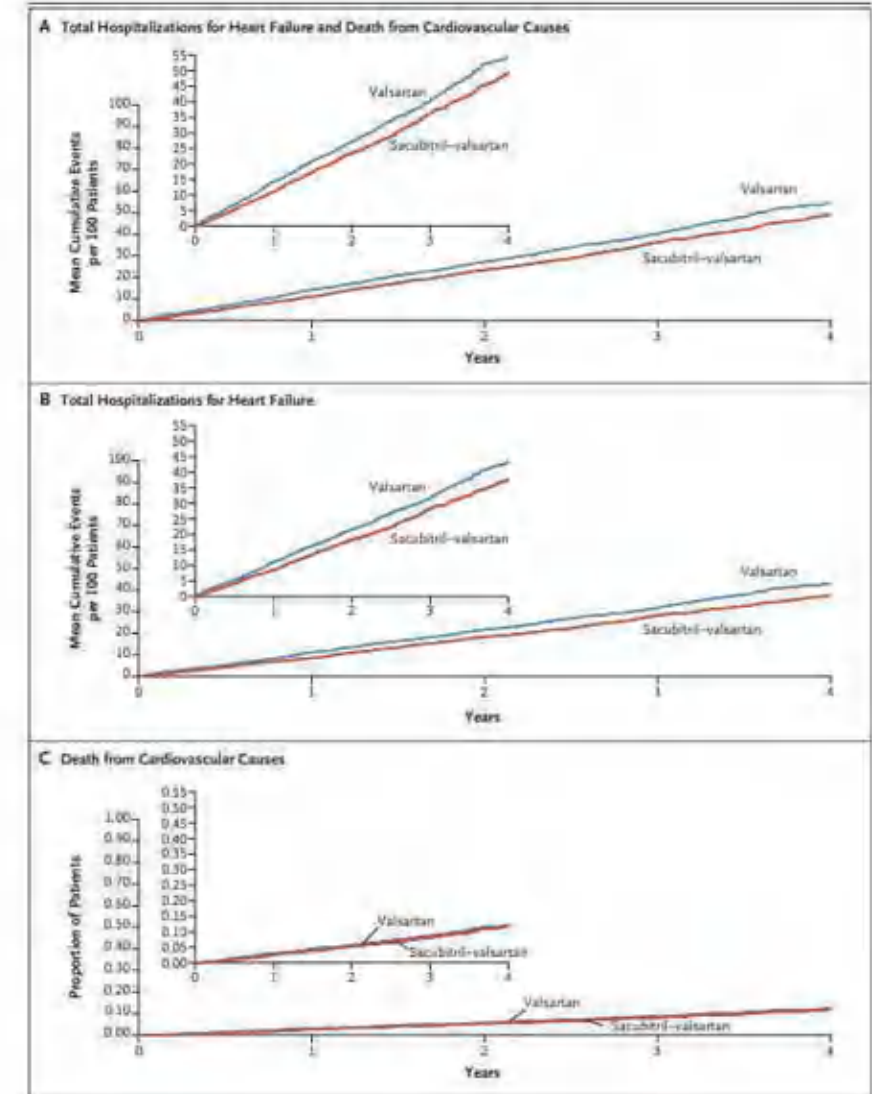


ARNI- IC FEVIp

- 4822 ptes IC y FE>45%, NYHA II-IV
- Randomizados S/V vs valsartan
- Objetivo 1º : Hospitalización IC, muerte CV.

SIMILAR EN AMBOS GRUPOS

- S/V mejoría de la NYHA, KCCQ
- Subgrupos más beneficio
 - Mujeres
 - FEVIs más bajas (<57%)
- Seguridad
 - S/V más hipotensión y angioedema.
 - Mejor perfil de I renal e hiperK



ASPECTOS PRÁCTICOS ARNI

INDICACIONES:

- IC FE_r<40%
- NYHA II-IV

- Lavado 36 h IECAS
- Inicio si PAS>100mmHg, K<5, FG>30
- Dosis inicio
 - 49/51 mg /12h si enalapril>10 mg/d o valsartan >160 mg/d
 - 24/26 mg /12 h si dosis menores de IECAS o ARAll, naive, FG=30 ml/min, Child Pugh B, edad>75 a, IC aguda...
- Ajuste a la baja de diureticos asa y otros fármacos antiHTA
- Cada 1-2s subir dosis si PAS>100 mmhg y K⁺<5

CONTRANDICACIONES:

- *Angioedema*
- *Embarazo o lactancia*
- *Child Pugh C*
- *Uso aliskiren en DM*
- *Hipersensibilidad a ARNI o ARAll*

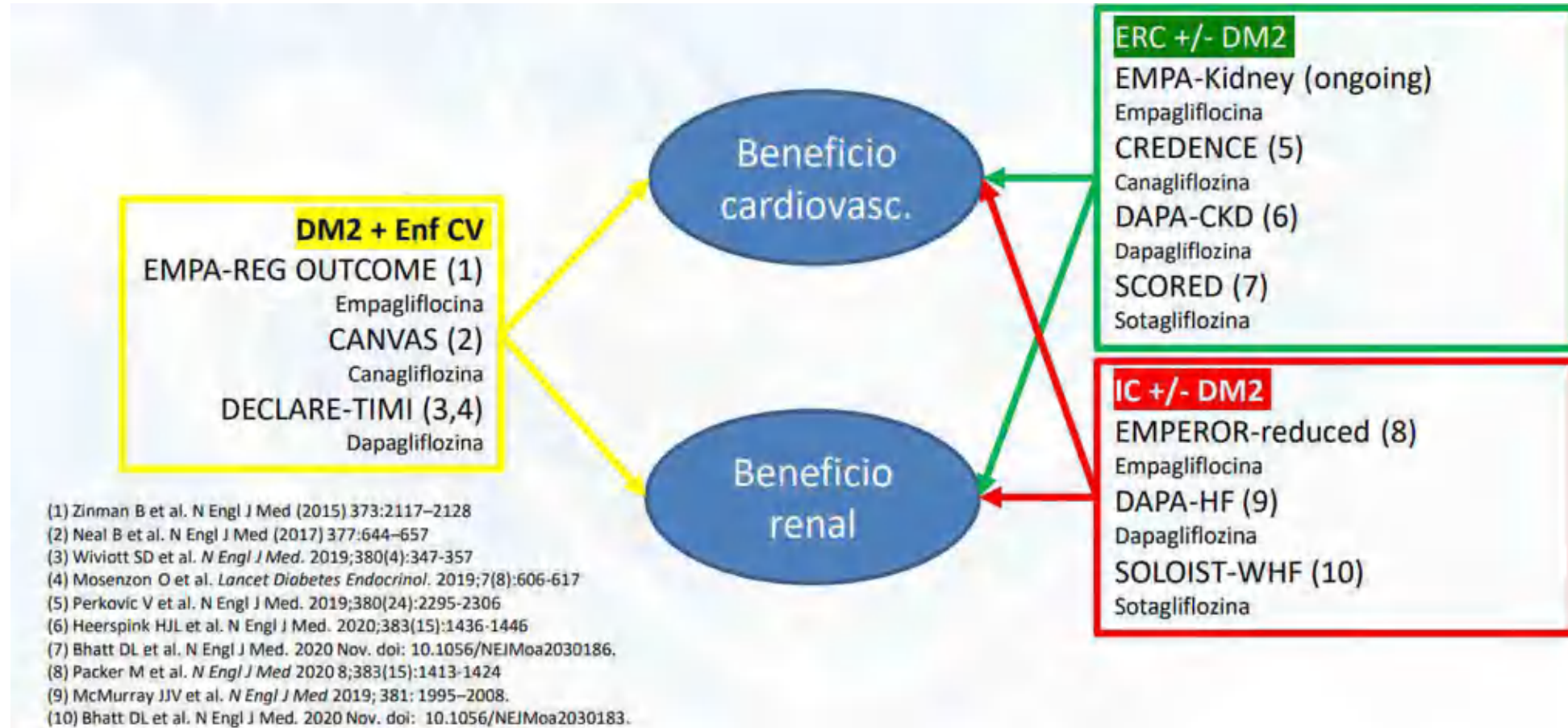
ÍNDICE CONTENIDOS

- AVANCES FARMACOLÓGICOS **EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**
 - Cuádruple o **Quíntuple terapia: ARNI e ISGLT2**
 - Tratamiento de la hiperpotasemia
 - Ferropenia y Hierro iv

Estudios pivotaes de ISGLT2 en DM

	MACE HR (95% CI)	CV death HR (95% CI)	HHF HR (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME	0.86 (0.74–0.99)	0.62 (0.49–0.77)	0.65 (0.50–0.85)
CANVAS Programme	0.86 (0.75–0.97)	0.87 (0.72–1.06)	0.67 (0.52–0.87)
DECLARE-TIMI 58	0.93 (0.84–1.03)	0.98 (0.82–1.17)	0.73 (0.61–0.88)
VERTIS CV	0.97 [†] (0.85–1.11)	0.92 [†] (0.77–1.11)	0.70 (0.54–0.90)

ISGLT2 e IC



ISGLT2- Dapaglifozina "Objetivos duros"

4744 patients

- With or without T2D
- NYHA class II-IV
- LVEF $\leq 40\%$
- Elevated NT-proBNP
- eGFR ≥ 30

Dapaglifozina 10 mg/dia vs placebo

Median follow-up: 18.2 months

Beneficio es consistente en subgrupos

Seguridad: No más hipoglucemias, ni amputaciones, ni cetoacidosis diabética, ni deplección volumen ni I renal aguda

Objetivo primario Muerte CV o empeoramiento IC Ingreso IC Muerte CV	 	  	HR 0.74 (0.65-0.86) $p < 0.01$; RRR 26%; NNT 21 HR 0.70 (0.59-0.83) $p = 0.0003$; RRR 30% HR 0.82 (0.69-0.98) $p = 0.025$; RRR 18%
Objetivos secundarios: Cambio KCCQ 8 m Empeoramiento renal Muerte cualquier causa	  	  	 HR 1.13 (1.11-1.26) $p < 0.001$ HR 0.71 (0.44-1.16) p NS HR 0.83 (0.71-0.97) p NA

EMPEROR-Reduced

ISGLT2- Empaglifozina "Objetivos duros"

3730 patients

- With or without T2D
- NYHA class II-IV
- LVEF $\leq 40\%$
- Elevated NT-proBNP
- eGFR ≥ 20

Empaglifozina 10 mg/dia vs placebo

Median follow-up: 16 months

Beneficio es consistente en el analisis de subgrupos

Seguridad: No más hipoglucemias, ni amputaciones, ni cetoacidosis diabética, ni depleccion volumen ni l. renal aguda. Más infecciones de tracto G-U (<2%)

Objetivo primario Muerte CV o ingreso IC		✓	HR 0.75 (0.65-0.86) p<0.001 ; RRR 25%; NNT 19
Ingreso IC		✓	HR 0.69 (0.59-0.81) RRR 31%
Muerte CV		X	HR 0.92 (0.75-1.12) p NS
Objetivos secundarios:			
Total ingresos por IC		✓	HR 0,70 (0,58-0.85) p<0.001 RRR 30%; NNT 11
Empeoramiento renal		✓	HR 0.52 (0.29-0.92)
Muerte cualquier causa		X	HR 0.92 (0.77-1.10) p NS

ISGLT2- Sotaglifozina "Objetivos duros"

1220 patients

- DM II
- Ingreso IC
- NYHA class II-IV
- eGFR ≥ 30

Sotaglifozina 200 mg/dia vs placebo

Median follow-up: 9 months

Beneficio es consistente en el analisis de subgrupos

Seguridad: Diarrea, hipoglucemia, e infecciones de tracto G-U más frecuentes con sotaglifozina

Objetivo primario			
Muerte CV o empeoramiento IC	  		HR 0.77 (0.52-0.85) $p < 0.001$; RRR 33%
Objetivos secundarios:			
Empeoramiento IC	 		HR 0.64 (0.49-0.83) $p < 0.01$
Muerte CV	 		HR 0.84 (0.58-1.22) p NS
Muerte cualquier causa	 		HR 0.82 (0.59-1.14) p NS

ASPECTOS PRÁCTICOS ISGLT2

INDICACIONES:

- IC FEr<40%
- NYHA II-IV

- Inicio dapa/empaglifozina 10 mg / 24 h
- Efecto diurético e hipotensor:
 - Bajar dosis diureticos y antihipertensivos
 - Precaución e individualizar en > 75 a. Evitar en > 85 a
- Advertir e Indicar lavado zona genital
 - Infecciones leves/moderadas
 - Suspender si pielonefritis o sepsis.
- Análisis de función renal (Dapa FG> 30 y Empa FG >20)
 - Descenso ligero de FG los dias siguientes (<0.5mg/dl) transitorio
 - Si considero potencial riesgo renal hacer análisis como cuando cambio diuréticos (7-10 días)
 - Anualmente si FG>60 y 2-4 veces/año sin FG< 60
- Inicio en el ingreso:
 - Cuando el paciente esté en situación “estable”. Al alta...

CONTRANDICACIONES

- *DM tipo I*
- *Diálisis o FG <20-30*
- *Lactancia*

PRECAUCIONES

- *Cetoacidosis diabética*
- *Amputados/G. Fournier*
- *Uso glitazonas*

Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure

- **Canagliflozin, dapagliflozin empagliflozin, or ertugliflozin are recommended for the prevention of HF hospitalization in patients with T2DM and established CV disease or at high CV risk.**
- **Dapagliflozin or empagliflozin are recommended to reduce the combined risk of HF hospitalization and CV death in symptomatic patients with HFrEF already receiving guideline-directed medical therapy regardless of the presence of T2DM.**

Dapaglifozina:

- Indicación para IC FEr ya en ficha técnica
- Experiencia limitada con FG<30

Empaglifozina:

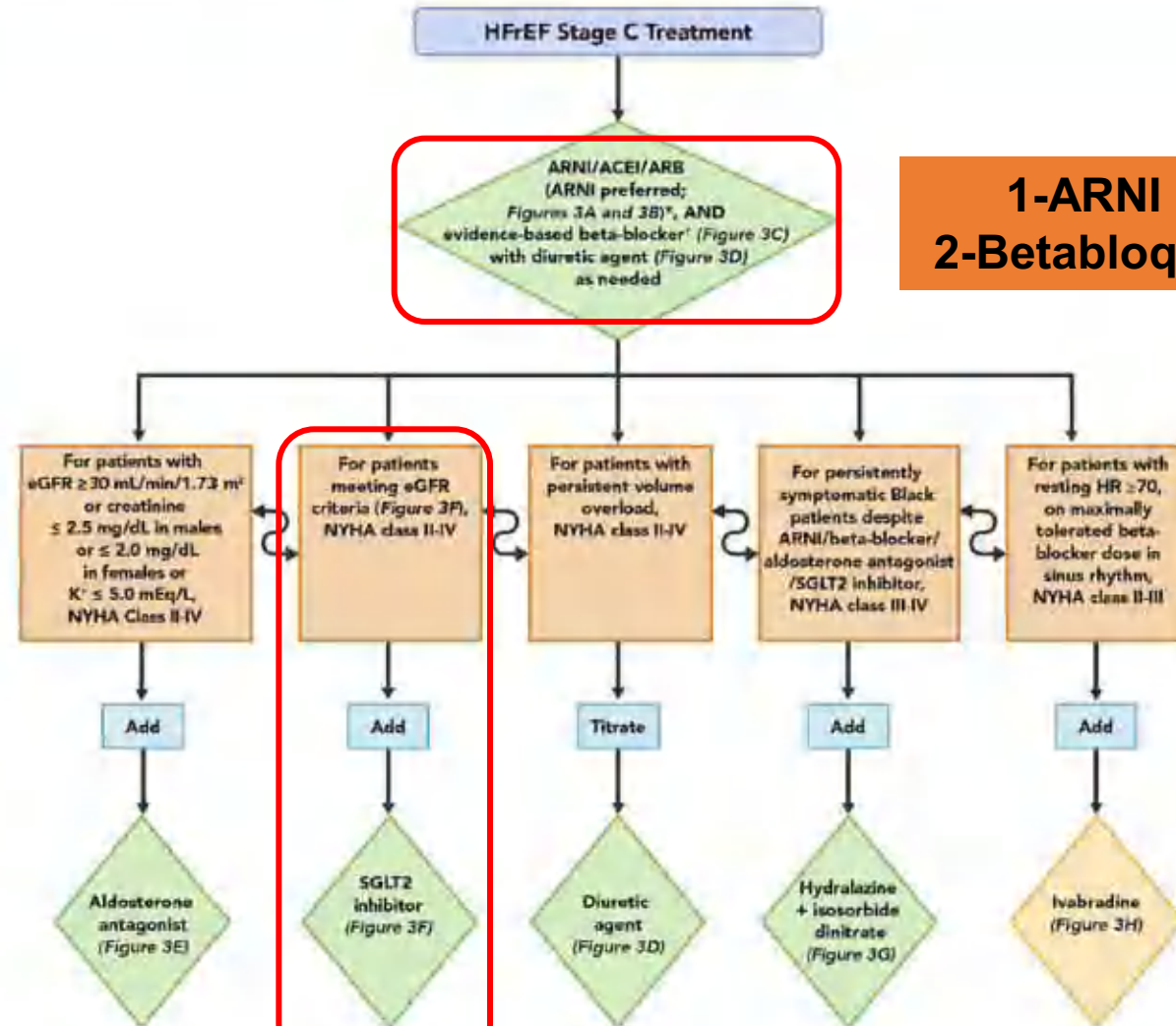
- Indicación para IC FEr aun no en ficha técnica

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2021 Update to the 2017 ACC Expert
Consensus Decision Pathway for
Optimization of Heart Failure
Treatment: Answers to 10 Pivotal
Issues About Heart Failure With
Reduced Ejection Fraction

FIGURE 2 Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy Including Novel Therapies

**3- Antagonistas
aldosterona**



**1-ARNI (S/V)
2-Betabloqueantes**

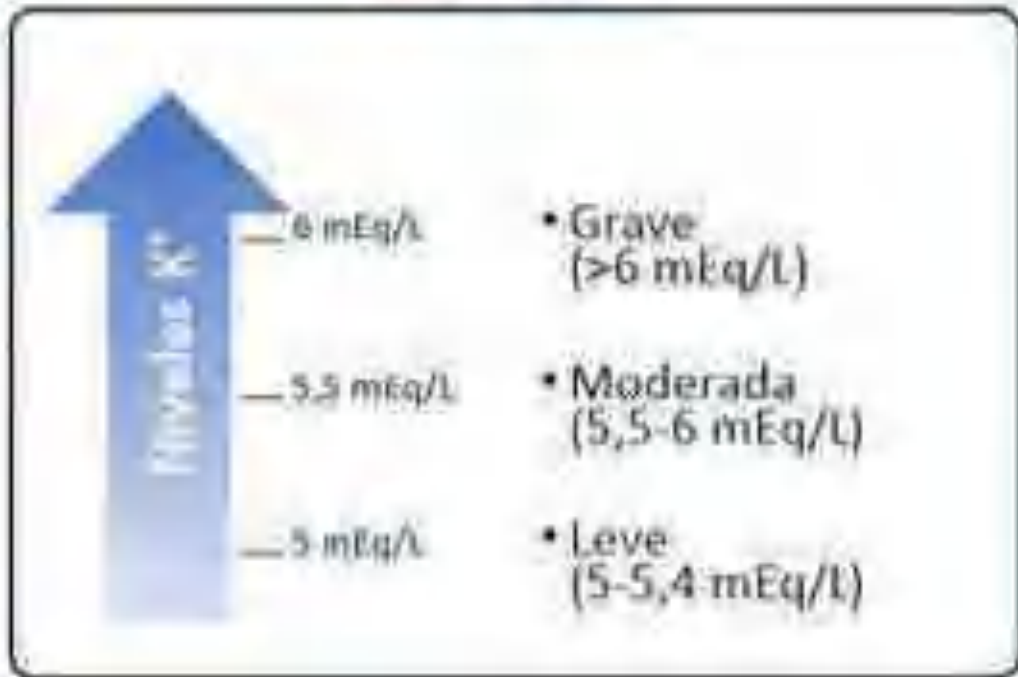
4-ISGLT2

ÍNDICE CONTENIDOS

- AVANCES FARMACOLÓGICOS **EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**
 - Cuádruple o quintuple terapia: ARNI e ISGLT2
 - **Tratamiento de la hiperpotasemia**
 - Ferropenia y Hierro iv

¿Por qué es importante la hiperK+?

SEGÚN NIVELES



- Es frecuente (ancianos, DM, IRC, Ictus, ICC...)
 - 11% ptes con ISRAA
 - 40% ERC
 - 24% ICC
- $>40\%$ recurrencia
- Implica un peor pronóstico

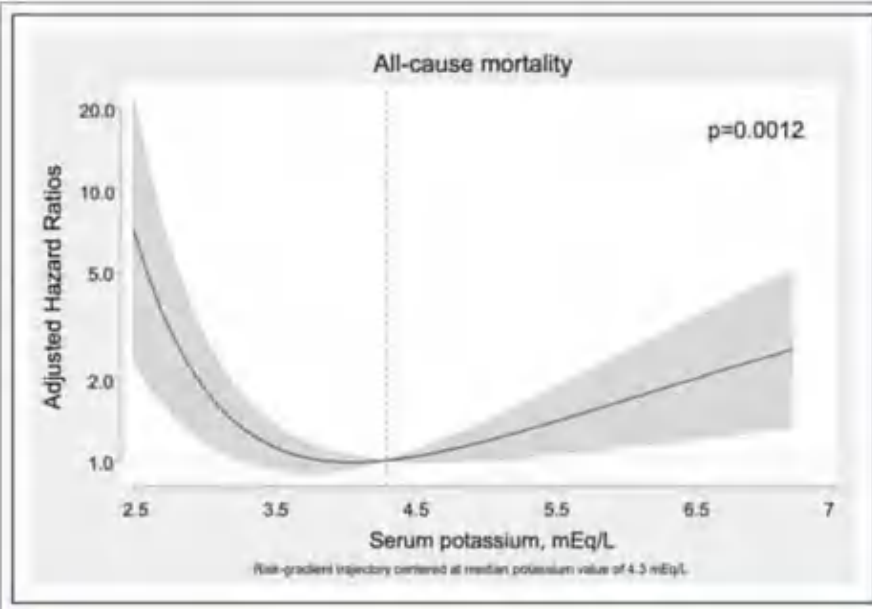
Aumenta la mortalidad – Forma directa

Arritmias ventriculares malignas y BAV de alto grado

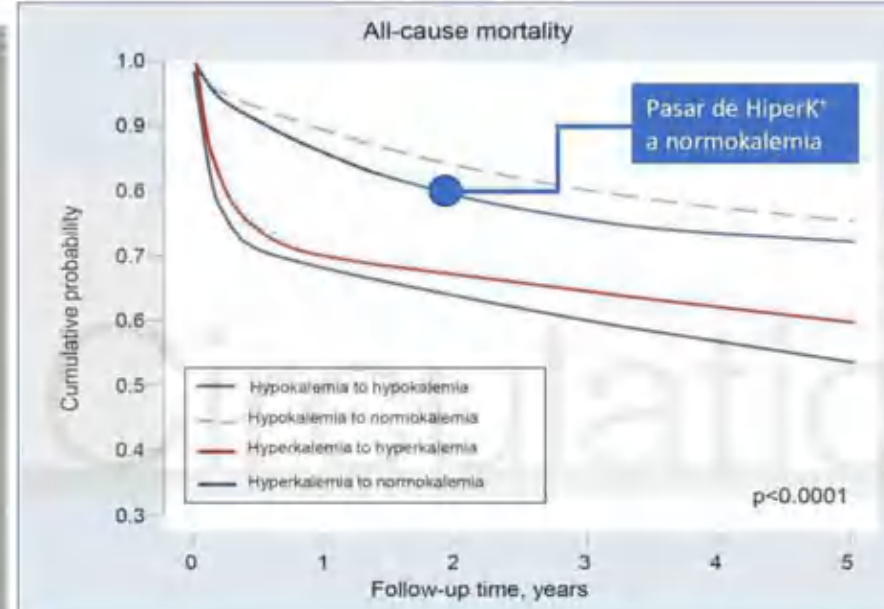
Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality

Núñez J et al. Circulation. 2018 27;137:1320-1330

N=2.164 tras alta hosp tras
I. Cardíaca Aguda
K: 16.116 determinaciones
Seguimiento medio: 2,8 años.



Las diskalemias se asocian a mortalidad
En la hiperkalemia las "gafas" para el K deben fijarse al
menos en 5,5 mmol/l

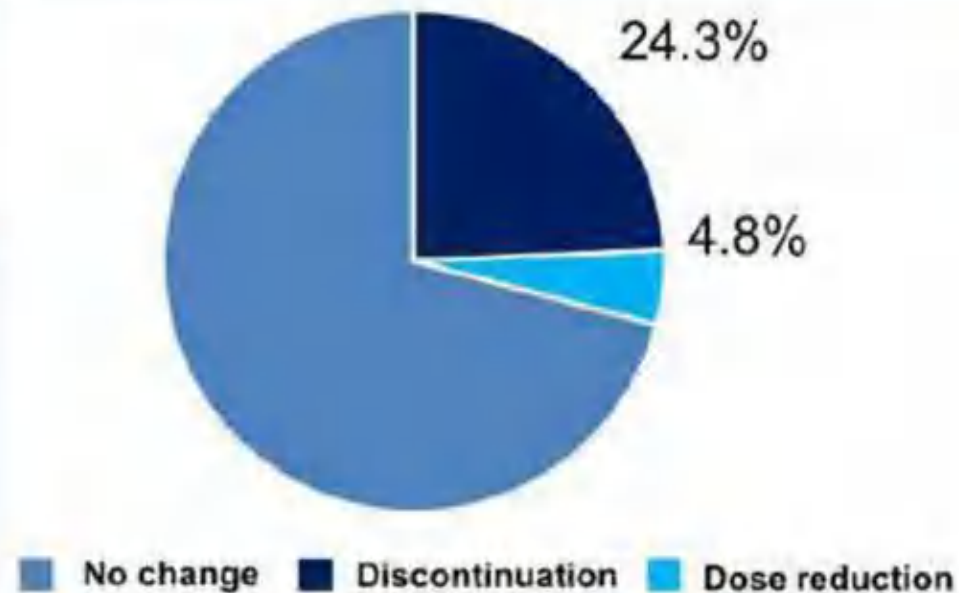


La normalización de la kalemia se asocia a menor
probabilidad de mortalidad (observacional)

Aumenta la mortalidad – Forma indirecta

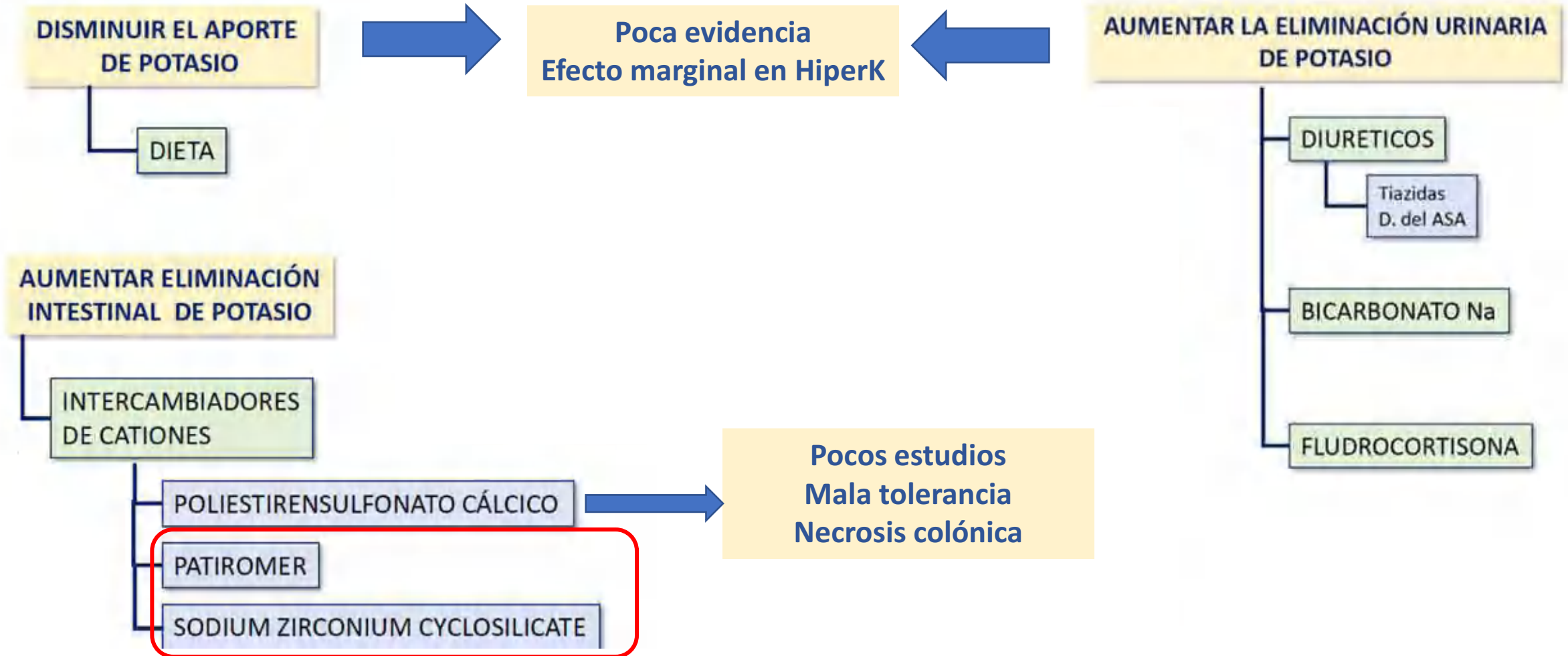
Limita el beneficio de los fármacos en IC con mejoría pronóstica

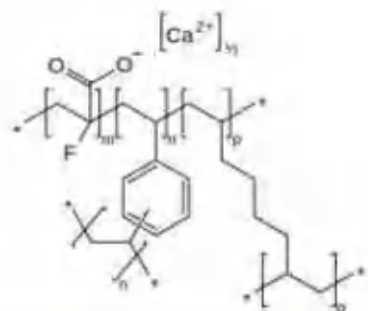
*La hiperpotasemia
es una causa
frecuente de retirar
o reducir los
ISRAA*



Chang AR et al. Hipertensión 2016

Tratamiento de la Hiperpotasemia crónica

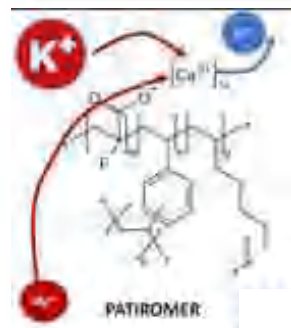




Patiomer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors

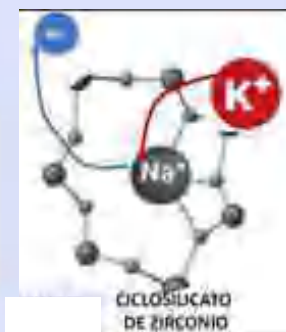
Matthew R. Weir, M.D., George L. Bakris, M.D., David A. Bushinsky, M.D., Martha R. Mayo, Pharm.D.,
Dahlia Garza, M.D., Yuri Stasiv, Ph.D., Janet Wittes, Ph.D., Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Lance Berman, M.D.,
and Bertram Pitt, M.D., for the OPAL-HK Investigators²

COMERCIALIZADO EN 2016
(EEUU)
En 2019 en ESPAÑA



January 15, 2015 Vol. 372 No. 3

COMERCIALIZADO EN 2018
(EUROPA Y EEUU)
En España disponible en 2021



Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia

David K. Packham, M.B., B.S., M.D., Henrik S. Rasmussen, M.D., Ph.D.,
Philip T. Layrn, Ph.D., Mohamed A. El-Shahawy, M.D., M.P.H.,
Simon D. Roger, M.D., Geoffrey Block, M.D., Wajeh Qunibi, M.D.,
Pablo Pergola, M.D., Ph.D., and Bhupinder Singh, M.D.



LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
for oral suspension

Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors

Matthew R. Wein, M.D., George L. Bakris, M.D., David A. Bushinsky, M.D., Martha R. Mayo, Pharm.D.,
Dahlia Garza, M.D., Yuri Stasiv, Ph.D., Janet Wittes, Ph.D., Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Lance Berman, M.D.,
and Bertram Pitt, M.D., for the OPAL-HK Investigators^a

FDA + comercializado en enero 2016
EMA + Aprobado el 21/07/2017

FASE 1

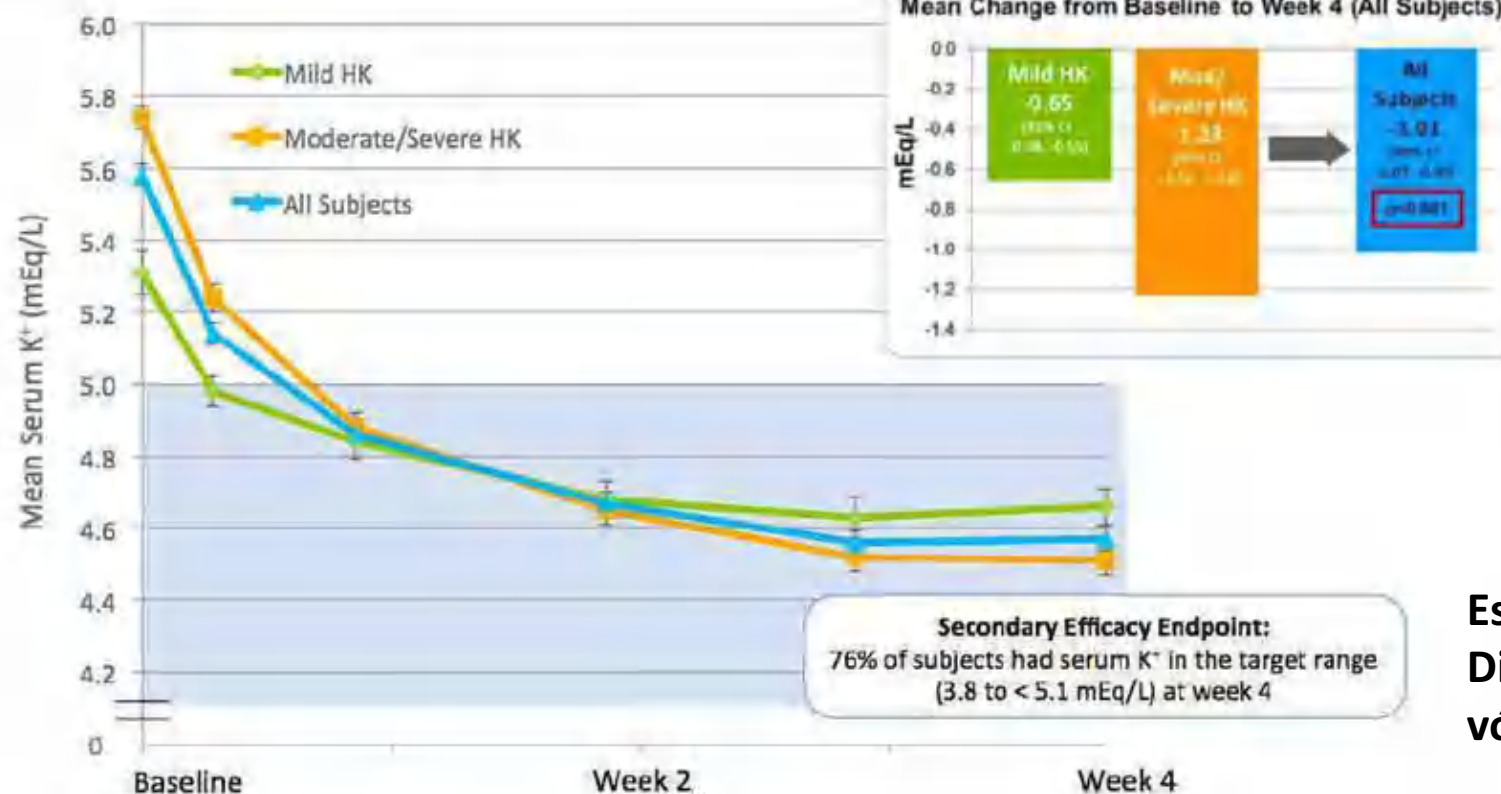
N=237

ERC 3-4 **FG 15-60 ml/min**

En tto con ISRAA

K: 5.1-6,5 mEq/L

Patiromer 4,2 – 8,4 g
dos veces al día



Efectos secundarios:
Estreñimiento 11%
Diarrea, hipoMg, náuseas,
vómitos 3%

Condiciones financiación (Patiromer, veltassa®) (IPT)

Medicamento con receta médica, condicionado a visado

➤ Condiciones de visado:

- Para ser prescrito por especialistas en Nefrología, Cardiología y Medicina Interna
- A pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/L)
- En tratamiento con inhibidores del SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación,
- Y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico.

➤ Con aportación reducida (247/333 euros)

Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia

David K. Packham, M.B., B.S., M.D., Henrik S. Rasmussen, M.D., Ph.D.,
Philip T. Lavin, Ph.D., Mohamed A. El-Shahawy, M.D., M.P.H.,
Simon D. Roger, M.D., Geoffrey Block, M.D., Wajeh Qunibi, M.D.,
Pablo Pergola, M.D., Ph.D., and Bhupinder Singh, M.D.

Disponible en España 2021

Estudio fase 3, multicéntrico

ESTADIO 1:

753 pacientes con hiperkalemia

5-6,5 mEq/L

Placebo o 4 dosis distintas de Zs-9

Tres veces al día, **48 horas**

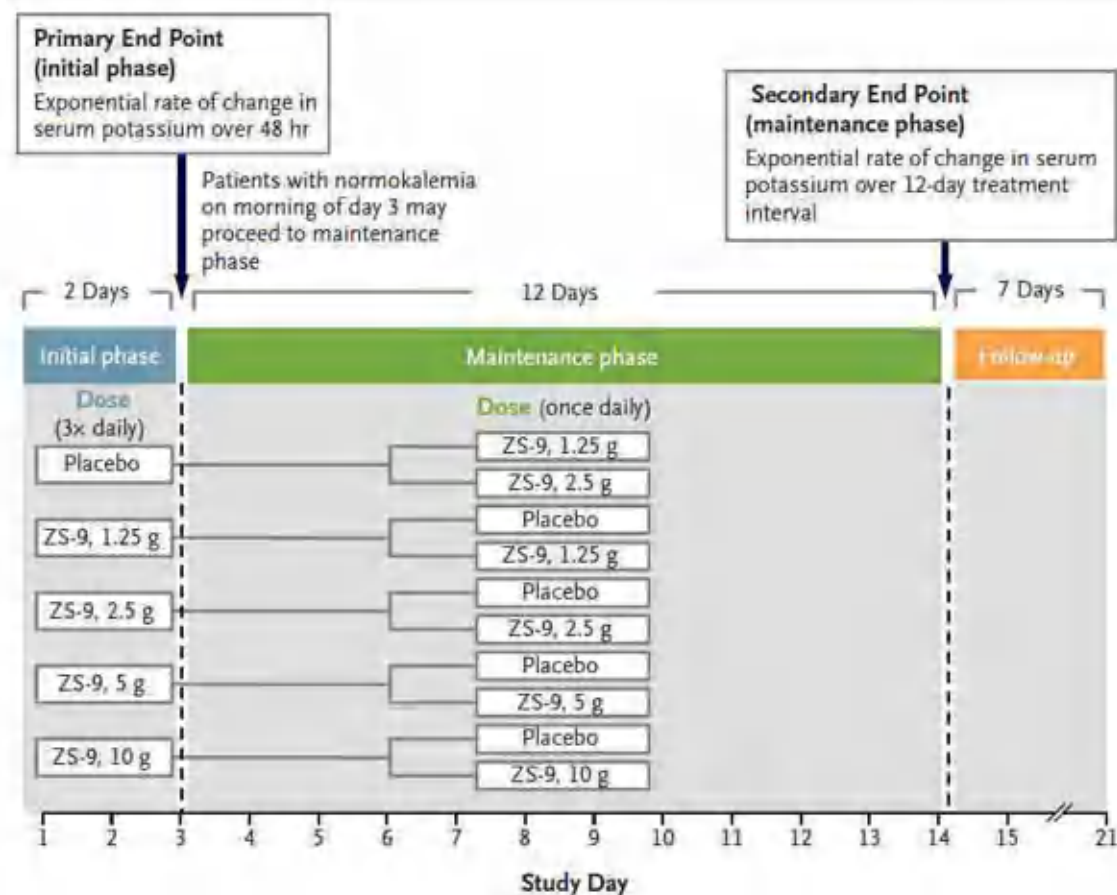
ESTADIO 2

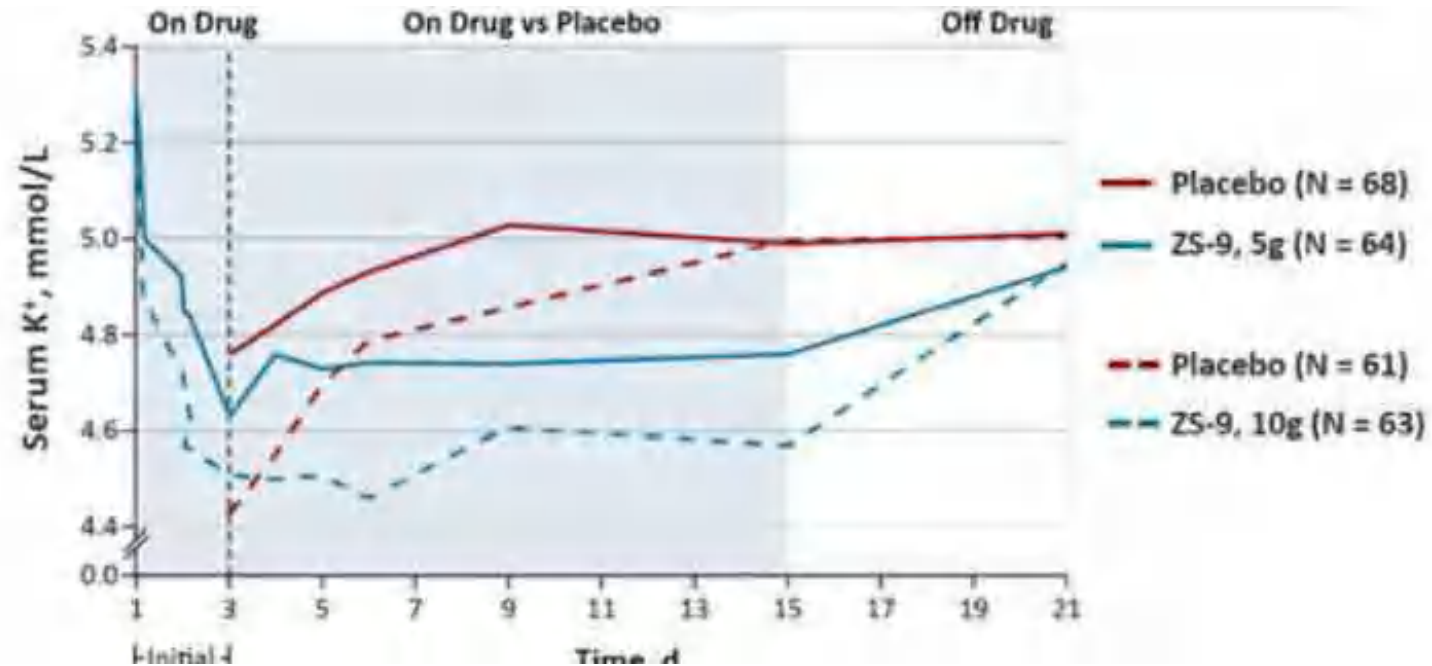
Pacientes con K 3,5-4.9 tras Estadio 1

N=543

Zs-9 o placebo 1 vez al día

12 días

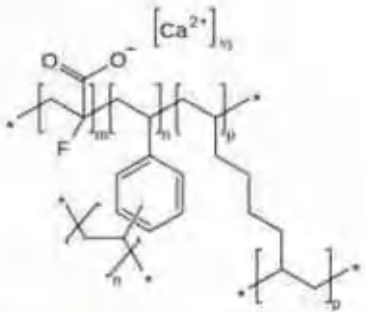




Reducción de niveles K⁺ tras 48 horas y durante la fase de mantenimiento
En la 1ª h reducción K⁺ de 0.11mmol/L
Normopotasemia en 48 h

Efectos secundarios:
Estreñimiento 5 %
Edema periférico 7.6%
HTA 8%

PATIROMER

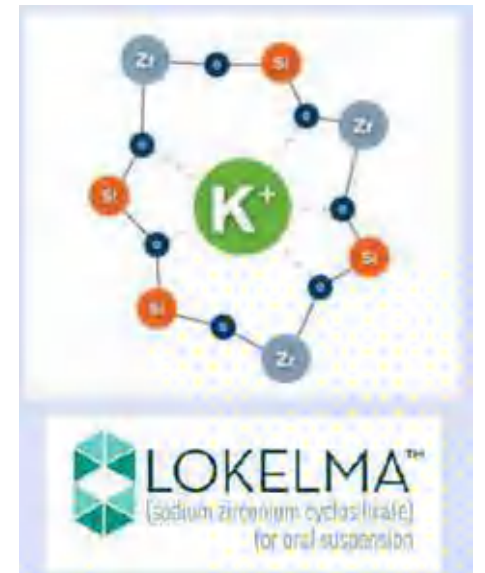


Efectividad a corto y largo plazo

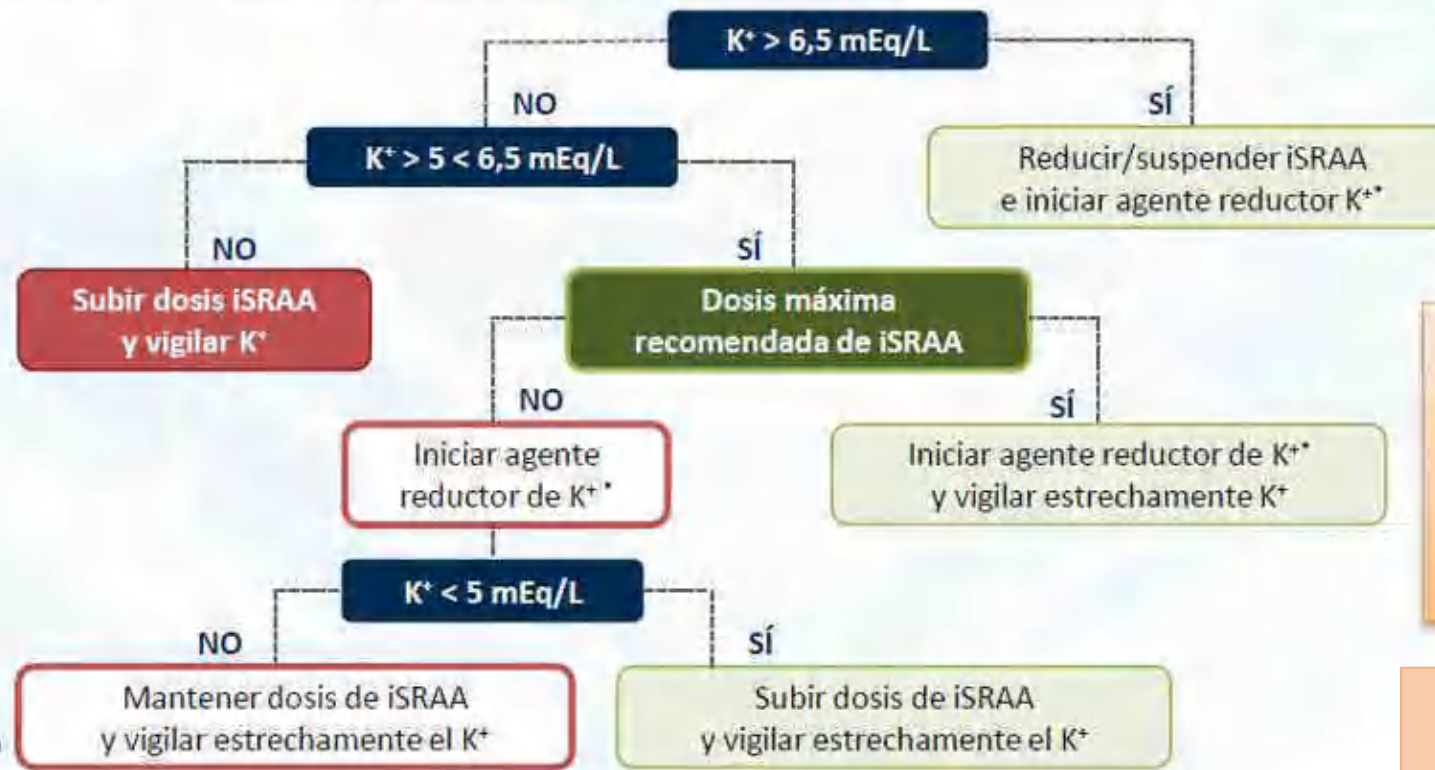
Buena tolerancia y escasos efectos secundarios

**FALTA EVIDENCIA EN VARIABLES DE IMPACTO
CLÍNICO MORBIMORTALIDAD**

CICLOSILICATO DE SODIO Y ZIRCONIO



ALGORITMO DE MANEJO DE LA HIPERPOTASEMIA CAUSADA POR FÁRMACOS PARA LA IC SEGÚN NIVELES DE K^+ :



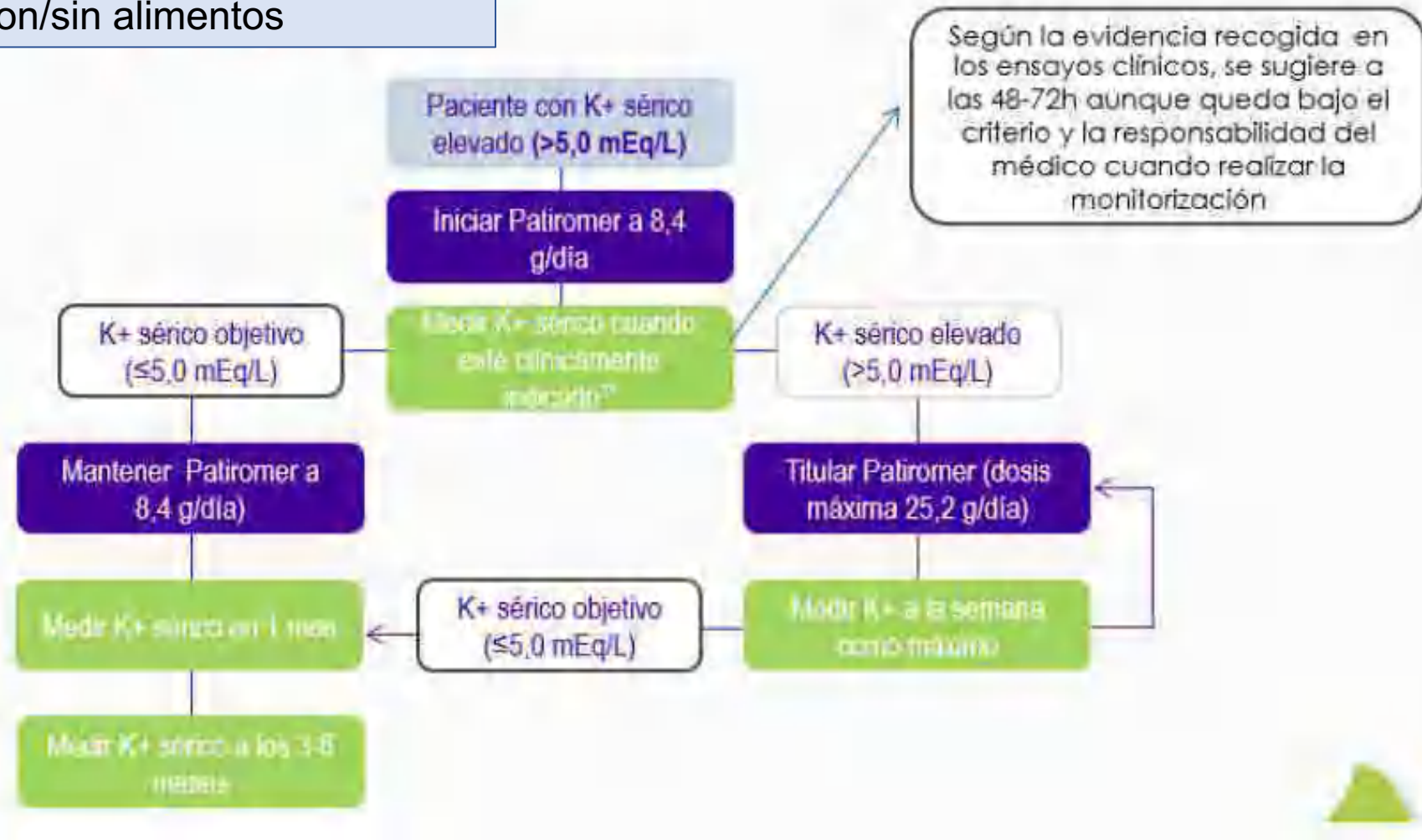
Si K^+ 4-5
Prescribir
/titular iSRAA

Si $K^+ > 5$
+ indicación iSRAA
=
Agente reductor K^+

Si $K^+ > 6$
Suspender iSRAA
Agente reductor K^+

iSRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona
*Patiromer o ciclosilicato sódico de zirconio

Separar 3 h de fármacos
Con/sin alimentos



ÍNDICE CONTENIDOS

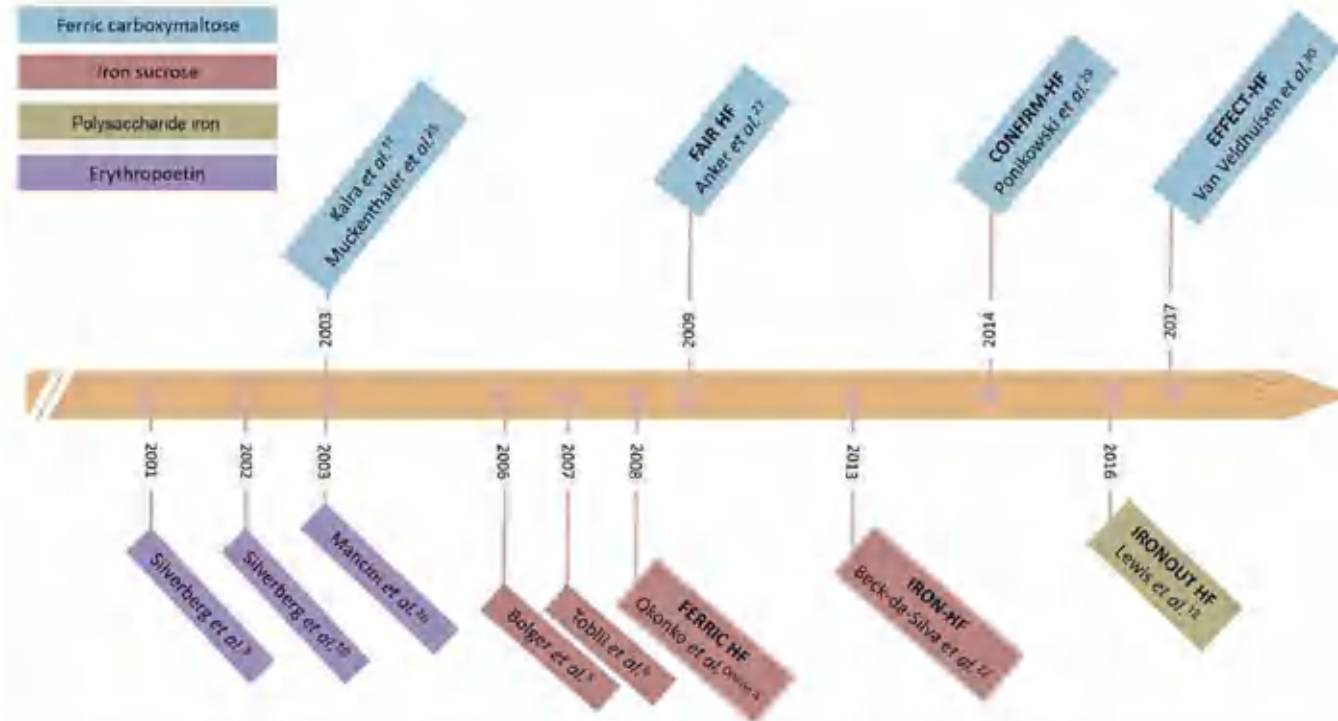
- AVANCES FARMACOLÓGICOS **EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL**
 - Cuádruple o quíntuple terapia: ARNI e ISGLT2
 - Tratamiento de la hiperpotasemia
 - **Ferropenia y Hierro iv**

¿Por qué es importante la ferropenia en IC?

- 30-50% de pacientes con IC crónica
- >30% sin anemia
- Implica peor pronóstico
 - Objetivos duros: Muerte y hospitalización
 - Objetivos blandos: deterioro capacidad ejercicio y peor calidad vida

TABLA 1 FP como marcador del pronóstico										
Primer autor, año (número de referencia)	Mortalidad	Mortalidad y hospitalización	6MWT	VO ₂ m	CdV	N	Media de edad	Población	FEVI	Media de NYHA
Tkaczyszyn et al., 2017 (17)	✓	—	—	—	—	1821	66	ICC	Todas	2,4
Klip et al., 2013 (16)	✓	—	—	—	—	1506	64	ICC	Todas	—
Jankowska et al., 2010 (15)	✓	—	—	—	—	546	55	ICC	ICFer	2,5
Martens et al., 2016 (27)	—	✓	—	—	—	541	72	ICC	ICFer	2,6
von Haehling et al., 2017 (19)	—	—	*	✓	—	1198	69	ICC	ICFer	2,4
Ebner et al., 2016 (38)	—	—	—	✓	—	331	64	ICC	Todas	2,2
Jankowska et al., 2011 (39)	—	—	—	✓	—	443	54	ICC	ICFer	2,4
Wienbergen et al., 2016 (18)	—	—	—	—	✓	923	70	Todas	ICFer	—
Enjuanes et al., 2014 (20)	—	—	—	—	✓	1278	68	Todas	Todas	2,4
Núñez et al., 2016 (21)	—	✓	—	—	—	626	73	ICAD	Todas	—

FIGURE 3 Major Publications in the Field of Iron Deficiency and Anemia in Heart Failure



Hierro oral NO mejora calidad vida en IC FEr

Hierro iv SI mejora calidad vida en IC FEr<45%

¿Hay reducción hospitalizaciones o mortalidad?

¿y en IC aguda?

	ESC 2016	ACC/AHA/HFSA 2017
Patients	Symptomatic HFrEF	NYHA class II and III
Diagnosis	Ferritin <100 ng/ml or ferritin 100-300 ng/ml if TSAT <20%	Ferritin <100 ng/ml or ferritin 100-300 ng/ml if TSAT < 20%
Recommendations	IV FCM <i>should be considered</i> to alleviate HF symptoms and improve exercise capacity and QOL	IV iron replacement <i>might be reasonable</i> to improve functional status and QOL
Class of recommendation	Ila	Iib
Level of recommendation	A	B-R

Ferropenia e IC aguda

AFFIRM-AHF

Inclusion criteria Hb 8-15 g/dl
Hospitalisation for acute HF confirmed by signs/symptoms of acute HF and elevated natriuretic peptide (BNP or NT-proBNP) levels
Iron deficiency: serum ferritin <100 ng/mL OR serum ferritin 100-299 ng/mL and TSAT <20%
Left ventricular ejection fraction <50% not older than 12 months prior to randomization

Criterios exclusión:

- Infección o cancer activo
- Hipersensibilidad a la FCM

Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial

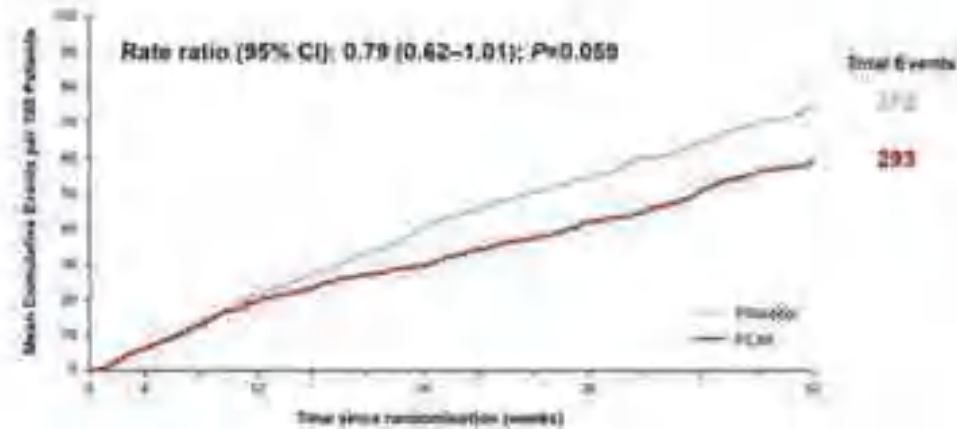
Piotr Ponikvarski, Bridget-Anne Kirwan, Stefan D. Anker, Thomas McDonagh, Maria Dobreanu, Jostein Dracopis, Vincent Fahien, Gerolamo Filippatos, Udo Michael Gohring, Andre Keren, Iradai Khantbadze, Hans Kragten, Felipe A. Martinez, Marco Metra, David Mullick, Jose C. Naveau, Marius Olsson, Alexander Parkhomenko, Domingo A. Pascual-Figal, Frank Ruschitzka, David Sims, Hadi Skouri, Peter van der Meer, Boyd S. Lewis, Joseph Gorman-Evlet, Stephan van Haehling, Alain Cohen-Solal, Nicolas Danchin, Wolfram Doehner, Henry J. Dargatzis, Michael Melino, Javed Butler, Tim Friede, Klaus H. Jensen, Stuart Pocock, Ewa A. Jankowska, on behalf of the AFFIRM-AHF investigators*

- 1132 pacientes aleatorizados a hierro carboximaltosa iv vs placebo
- Sgto 52 semanas
- Objetivo 1º: Hospitalización IC y muerte CV

Week 0	Hb 8 to ≤14 g/dL		Hb >14 to ≤15 g/dL	
	1000 mg FCM / placebo		500 mg FCM / placebo	
Week 6	Hb 8 to ≤10 g/dL		Hb 10 to ≤14 g/dL	
	<70 kg	≥70 kg	<70 kg	≥70 kg
	500 mg FCM/ placebo	1000 mg FCM/ placebo	No dose	500 mg FCM/ placebo
Weeks 12 + 24	Only if Iron Deficiency Persisted			
	500 mg FCM / placebo			

Objetivo primario: Hospitalizaciones IC y muerte CV

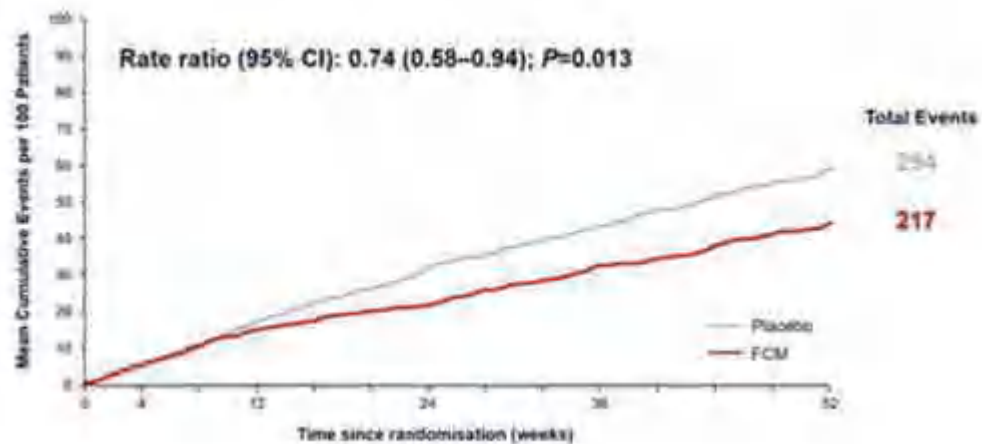
RRR 21 %
NNT 6



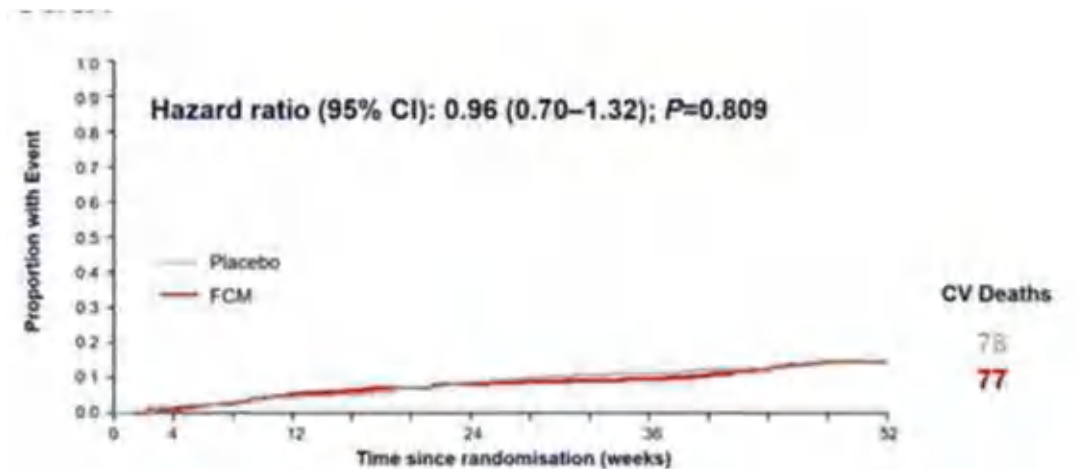
Hierro carboximaltosa iv :

- Seguro y bien tolerado
- Rápido y fácil (VP y 15-30 min)

Hospitalizaciones IC



Muerte CV



¿Cuándo estudiar los parámetros de metabolismo férrico?

- Siempre que estudiemos a un **paciente con sospecha de IC**.
- De forma sistemática **una vez al año**.
- Ante la **progresión clínica de la IC** (empeoramiento de los síntomas, CVRS, reingresos).
- En ausencia de un empeoramiento clínico, cuando existen **datos que muestran progresión de la enfermedad**.
- En caso de **aumento de los péptidos natriuréticos o de disminución de la fracción de eyección**.
- Ante la **presencia de anemia**.

¿Cómo hacer el tratamiento?

Atención Primaria



Cardiología

FRT $<100 \mu\text{g/L}$

DH absoluto

- Reservas de hierro agotadas y baja disponibilidad de hierro

FRT $100\text{-}300 \mu\text{g/L}$ e IST $<20\%$

DH funcional

- Hierro normal o abundante pero con baja disponibilidad. Etiología inflamatoria

E-Consulta de Insuficiencia Cardíaca

Unidad IC

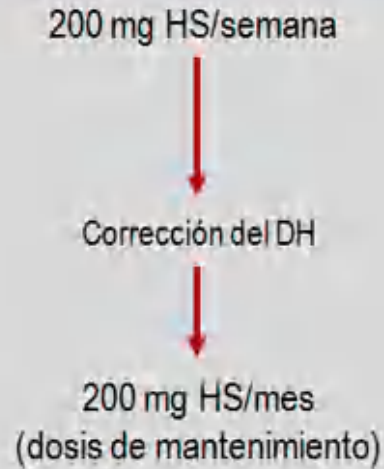


HOSPITAL DE DIA



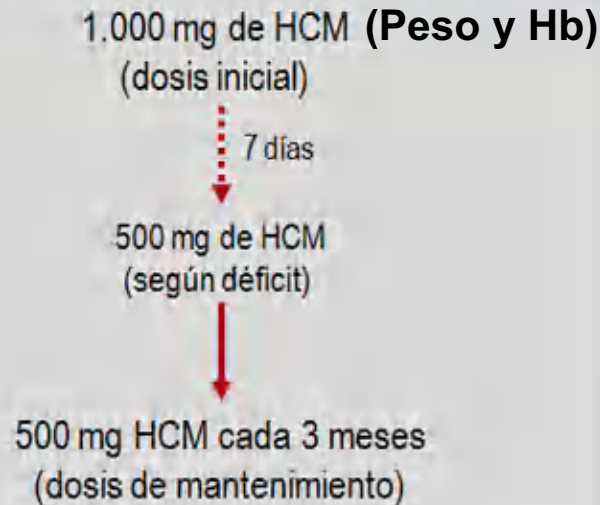
¿Cómo hacer el tratamiento?

Pauta de los estudios iniciales (sacarosa)



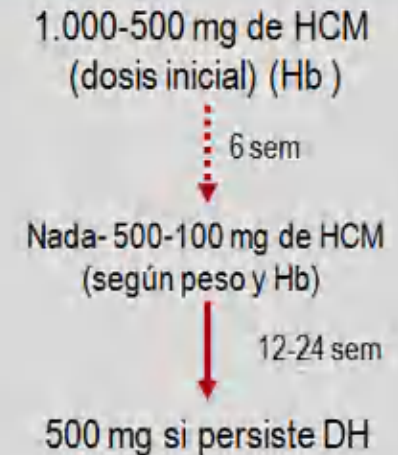
IC crónica FE<45% *Hierro carboximaltosa*

Pauta del estudio CONFIRM-HF



IC aguda FE<50% *Hierro carboximaltosa*

Pauta del estudio AFFIRM-HF



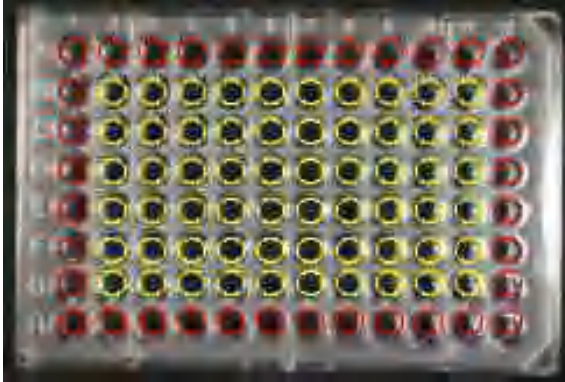
Take Home messages IC

- En IC con FEr--> Tratamiento farmacológico combinado y precoz
- Debemos plantear el uso de 4-5 líneas de tratamiento: ARNI (IECAs /ARA II) + betabloqueantes + Antagonistas aldosterona + ISGLT2
- Debemos tomar actitud activa con la hiperpotasemia > 5-5.5 por las implicaciones pronósticas que tiene. Plantear uso de quelantes como patiromer o ciclosilicato de zirconio y sodio. Son eficaces y seguros en normalizar cifras de potasio. Desconocemos aún si modifican el pronóstico de pac con IC
- Ferropenia es muy frecuente en pacientes con IC, fácil detectar y de tratar; Hierro iv reduce ingresos por IC y mejorar la calidad de vida independientemente de la condición de anemia
- A la vista hay otros fármacos prometedores en IC FEr: Vericiguat y Omecantiv mecarbíl y en MCH (mavacamten)



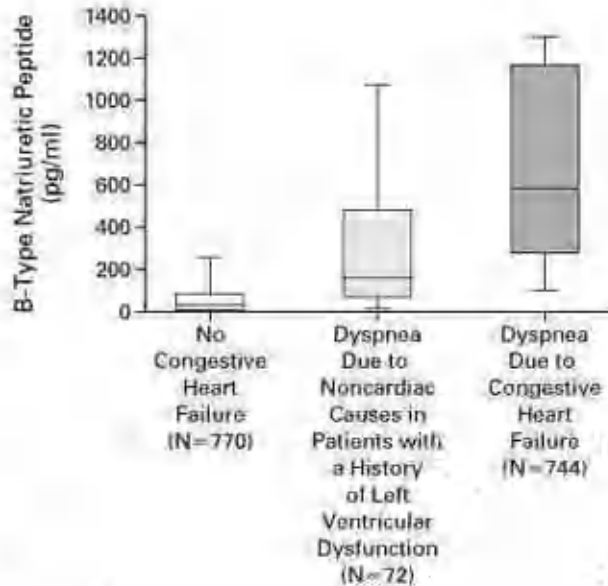
*Muchas gracias por
vuestra atención*

¿Debemos guiarnos por biomarcadores para manejar la IC?



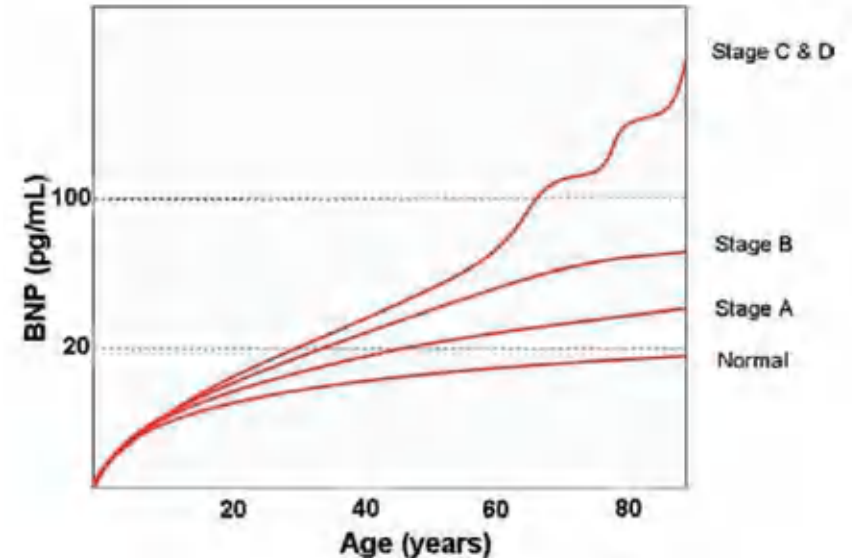
José Tuñón
Servicio de Cardiología
Fundación Jiménez Díaz
UAM

Breathing Not Properly Multinational Study



1586 pts with acute dyspnea

BNP increases progressively with HF stage



Heart Failure Diagnosis



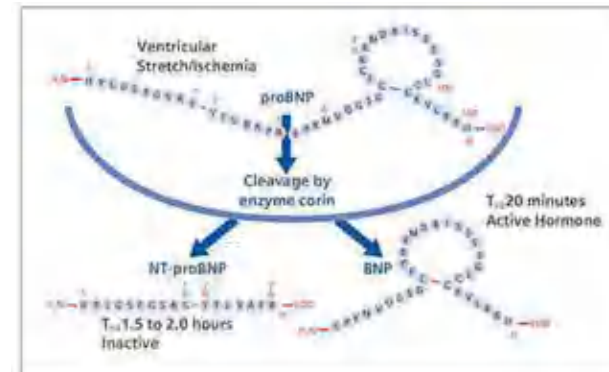
BNP (Brain Natriuretic Peptide)

- Peptide produced mainly in the ventricles
- Increases with:⁽¹⁾
 - ↑ tension in cardiac chambers
 - ↑ Volemia (HF, Renal failure)
 - ↓ clearance (Renal insufficiency)
- If < 100 pg/ml heart failure Dx is unlikely⁽¹⁾



NTPro-BNP

- Inactive fragment cleaved to release active BNP
- Similar behaviour to BNP as a biomarker
- Values < 300 pg/ml rule out HF



(1) Cowie MR et al. Eur Heart J 2003;24:1710-8

Heart Failure Diagnosis

BNP and proBNP may vary due to other disorders

Causes of elevated NP levels other than CHF

- LV dysfunction
- Previous heart failure
- Advanced age
- Renal dysfunction
- Acute coronary syndromes
- Pulmonary disease (e.g., acute respiratory distress syndrome, lung disease with right heart failure)
- Pulmonary embolism
- High output states (e.g., sepsis, cirrhosis, hyperthyroidism)
- Atrial fibrillation

NP levels lower than expected

- Obesity
- Flash pulmonary edema
- Heart failure etiology upstream from LV (e.g., acute mitral regurgitation, mitral stenosis)
- Cardiac tamponade
- Pericardial constriction

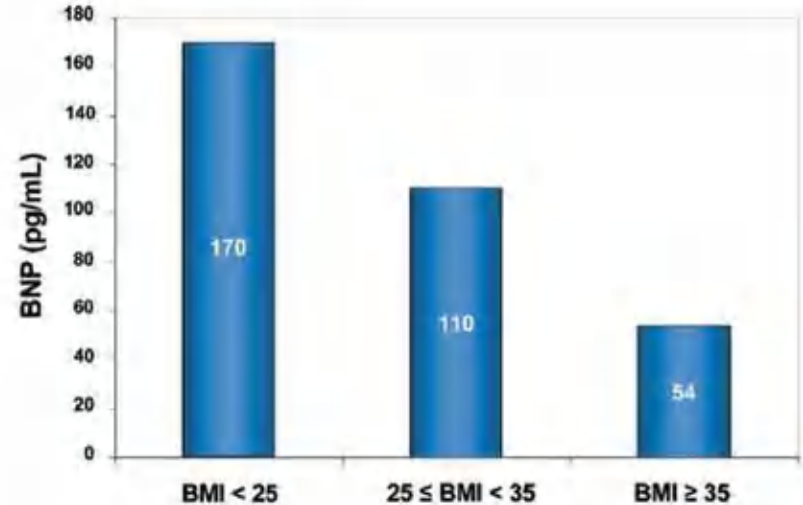


Table 2 Recommended natriuretic peptide cut-offs for acute heart failure diagnosis^a 1,12,16,39

	Cut-off levels (pg/mL)						
	NT-proBNP				BNP		
	Age < 50	Age 50–75	Age > 75		Age < 50	Age 50–75	Age > 75
Acute setting, patient with acute dyspnoea							
HF unlikely	<300				<100		
'Grey zone'	300–450	300–900	300–1800		100–400		
HF likely	>450	>900	>1800		>400		
Non-acute setting, patient with mild symptoms							
HF unlikely	<125				<35		
'Grey zone'	125–600				35–150		
HF likely	>600				>150		

BNP, B-type natriuretic peptide; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal proBNP.

^aConsider reducing the cut-off levels in obese patients by 50%.

Usefulness of a Combination of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Galectin-3, and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide to Predict Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease

José Turón, MD, PhD^{1,2}, Luis Blanco-Colio, PhD³, Carmen Cristóbal, MD, PhD⁴,
 Nieves Tarín, MD, PhD⁵, Javier Higuera, MD⁶, Ana Hachero, MD, PhD⁷, Joaquín Alonso, MD, PhD⁸,
 Jesús Egido, MD, PhD⁹, Dolores Asensio, MD¹⁰, Oscar Lorenzo, PhD¹¹,
 Ignacio Muñoz-Fernández, PhD¹², Fernando Rodríguez-Arriaga, MD, PhD¹³, Jerónimo Farré, MD, PhD¹⁴,
 José Luis Martín Ventura, PhD¹⁵, and Lorenzo López-Bescos, MD, PhD¹⁶

(Am J Cardiol 2014;113:434–440)

While MCP-1 predicted specifically acute ischemic events, NT-proBNP and galectin-3 predicted HF or death

Cox proportional hazards model for the incidence of heart failure or death

Variable	Model 1				Model 2				Model 3			
	Hazard Ratio	95% CI		p	Hazard Ratio	95% CI		p	Hazard Ratio	95% CI		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Age	1.119	1.064	1.158	<0.001	—	—	—	—	—	—	—	—
Diabetes	2.661	1.279	5.534	0.009	—	—	—	—	—	—	—	—
Hypertension	7.374	0.996	54.628	0.050	6.460	0.848	49.232	0.072	7.824	1.034	59.203	0.046
Stroke	—	—	—	—	2.791	1.006	7.743	0.049	—	—	—	—
Atrial fibrillation	—	—	—	—	3.715	1.619	8.526	0.002	—	—	—	—
Nitrates	—	—	—	—	4.648	2.161	9.995	<0.001	4.102	1.901	8.851	<0.001
Glomerular filtration rate	—	—	—	—	0.953	0.935	0.976	<0.001	0.965	0.942	0.988	0.013
Atherosclerotic	—	—	—	—	—	—	—	—	3.064	1.323	7.098	0.009
NT-proBNP	—	—	—	—	—	—	—	—	1.025*	1.008*	1.042*	0.004
Galectin-3	—	—	—	—	—	—	—	—	1.071	1.019	1.125	0.007

Figure 1 Flow Chart of the Study Population Recruited From the RIABO Database

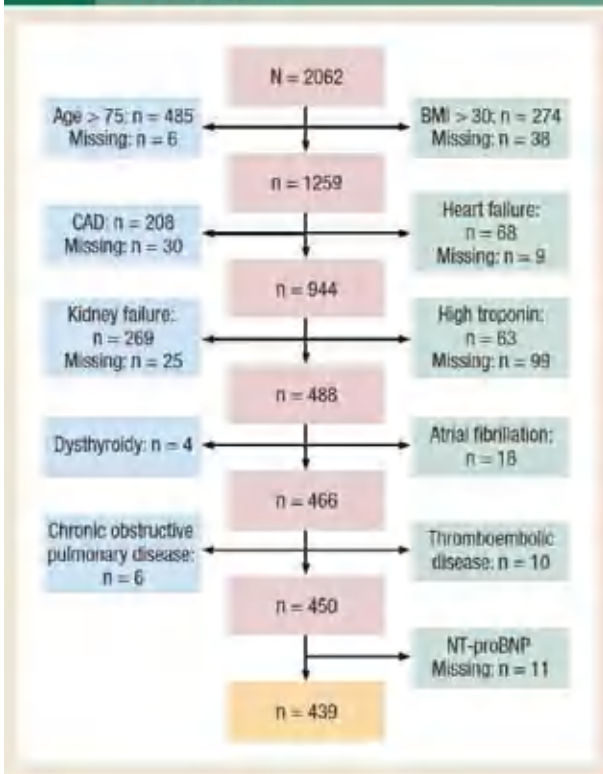


Table 2 Logistic Regression Models for Prediction of NT-ProBNP Levels

Variables	Categories	OR (95% CI)	P Value
Sex	Female versus male	3.20 (1.72-5.90)	.0001
Age	≥ 58 years versus < 58 years	3.49 (1.98-6.14)	.0001
Smoking Status	Smokers versus nonsmokers	2.18 (1.17-4.0)	.013
CRP	≤ 4 mg/mL	1	
	5 or 6 mg/mL	2.21 (1.6-3.0)	.0001
	≥ 7 mg/mL	4.9 (3.58-6.7)	
Lung Cancer	Yes versus no	7 (2.9-17.0)	.0001

RESEARCH ARTICLE

N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is Associated with a Future Diagnosis of Cancer in Patients with Coronary Artery Disease

José Tuñón^{1,2,3,4*}, Javier Higuera^{4,5}, Nieves Tarín⁶, Carmen Cristóbal^{6,7}, Oscar Lorenzo^{7,8}, Luis Blanco-Colio⁹, José Luis Martín-Ventura^{2,3}, Ana Huelmos⁶, Joaquín Alonso^{6,7}, Álvaro Aceña¹, Ana Pello¹, Rocío Carda¹, Dolores Asensio⁶, Ignacio Mahillo-Fernández¹⁰, Lorenzo López Bescós⁷, Jesús Egido^{2,3,11}, Jerónimo Farré^{1,2}

699 pts with CAD

All: previous ACS 6-12 months before

Only 7.7% with previous heart failure

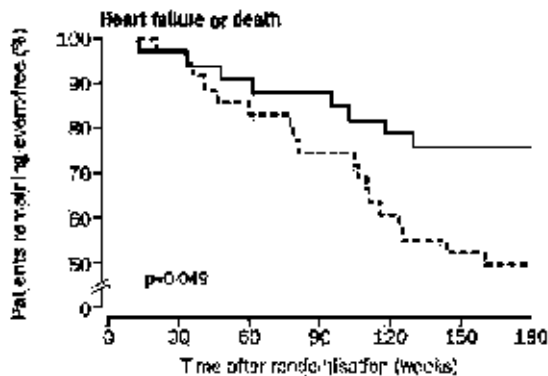
Only 11.3% with EF<40%

By multivariate Cox regression analysis, only NT-proBNP (HR = 1.030 [CI = 1.008–1.053] per 100 pg/ml increase; $p = 0.007$) and triglyceride levels (HR = 0.987 [CI = 0.975–0.998]; $p = 0.024$) remained as independent predictors of a new diagnosis of cancer.

NT-proBNP guided therapy: the first trials

- 69 pts. ≥ 60 y
- EF<40%
- NYHA= II-IV
- Median FU: 9.5 months

- ✓ Double-blind
- ✓ Target NTproBNP< 200 pmol/L
- ✓ Predefined escalating strategy

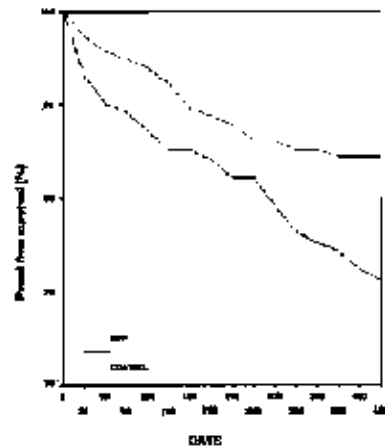
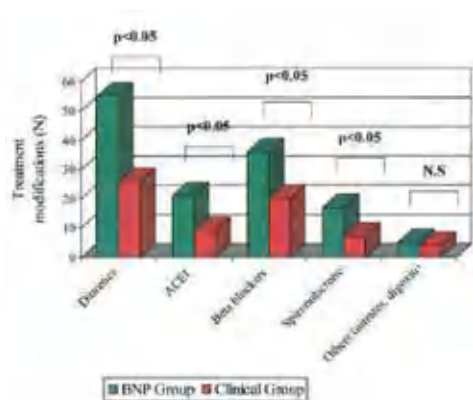


Troughton RW. *Lancet* 2000;355:126-30

The STARS-BNP multicenter Study

- 220 pts
- EF<40%
- NYHA= II-IV
- Optimally treated
- Target: BNP<100 pg/ml

- ✓ No predefined escalating strategy



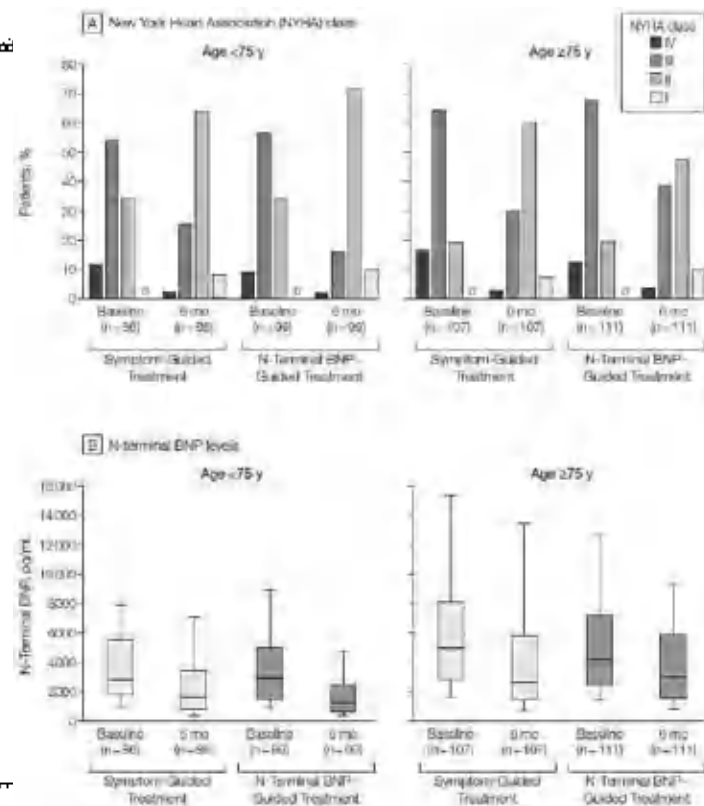
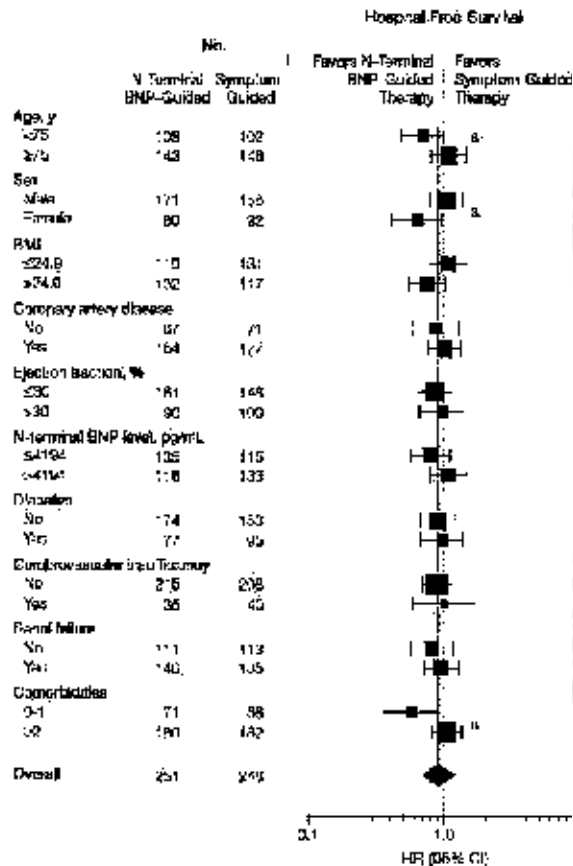
Jourdain P. *JACC* 2007;49:1733-9

The TIME-CHF trial

- 499 pts. ≥ 60 y
- EF $\leq$ 45%
- NYHA $\geq$ II
- Admission for HF < 1 y
- NT-proBNP ≥ 2 ULN

- ✓ Single-blind
- ✓ Target: NT-proBNP < 2 ULN
- ✓ Predefined escalating dose

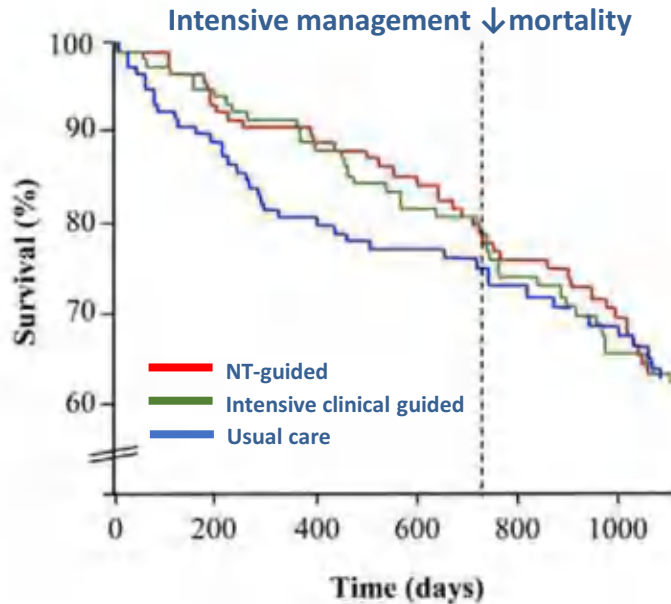
ProBNP-guided therapy not effective in improving the survival free of hospitalisations and quality of life



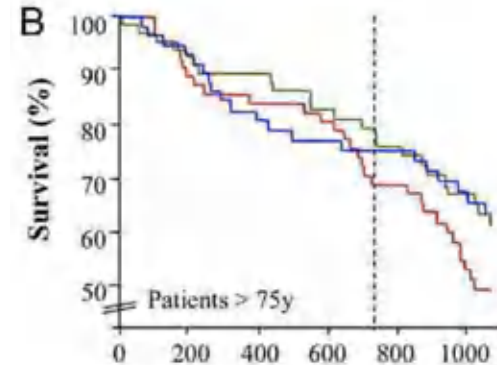
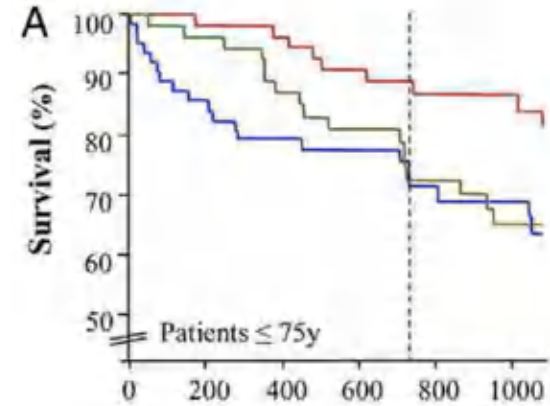
The BATTLESCARRED study

364 pts with HF

- NT-guided therapy
- Intensive clinical management
- Usual care



NT-guided Tx
may add value
<75 y



The GUIDE-IT trial



1,100 pts. with HFREF (<40%)

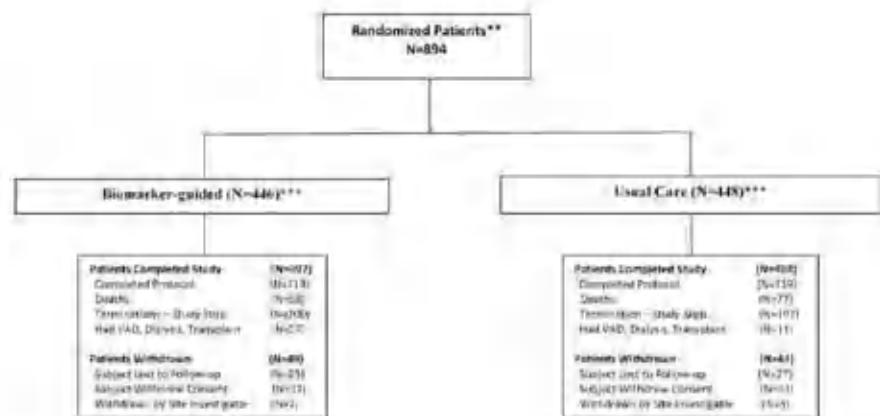
+

≥1 episode of previous HF

+

Elevated natriuretic peptide in the previous 30 days

- ✓ Target proBNP<1000
- ✓ Tx adjusted at the discretion of attending physician
- ✓ Not blinded



*Note: We did not collect the number of intensive episodes and the risk score for drops during MRA study because it is a multi-arm study, so there are variations in the details of screening criteria by site.

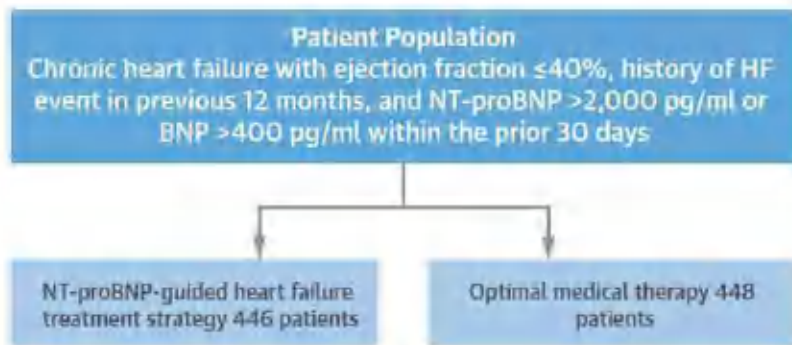
**Note: All the randomized patients are included in the intent-to-treat population for the primary analysis. Patients who had study contact within 90 days prior to study stop are considered censored in this cohort's analysis.

*** In the intent-to-treat study, 446 patients in the Biomarker-guided group and 448 in the Usual Care group were included in the primary analysis.

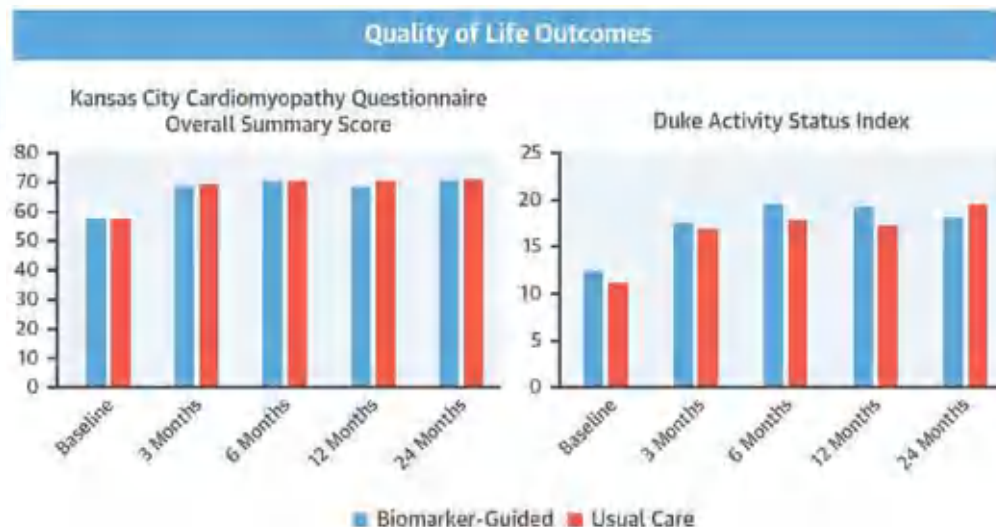
Differences in Medical Therapy Over Time Between Treatment Groups

	NT-proBNP-guided (n=446)		Usual Care (n=448)		p-value*
	Baseline	12 mo.	Baseline	12 mo.	
Beta-Blocker					
% taking beta-blocker*	93%	91%	93%	91%	0.86
Mean dose achieved (% of target dose)	33%	48%	35%	48%	0.60
Proportion at ≥50% of target dose	37%	60%	33%	57%	0.07
Proportion at 100% of target dose	26%	55%	28%	57%	0.34
ACE/ARB					
% taking ACE/ARB	77%	75%	74%	71%	0.63
Mean dose achieved (% of target dose)	41%	55%	43%	53%	0.35
Proportion at ≥50% of target dose	44%	51%	41%	49%	0.74
Proportion at 100% of target dose	17%	31%	20%	27%	0.11
MRA					
% taking MRA	50%	54%	48%	52%	1.00
Mean dose achieved (% of target dose)	98%	100%	94%	100%	0.39
Proportion at ≥50% of target dose	98%	99%	100%	99%	0.42
Proportion at 100% of target dose	76%	85%	75%	75%	0.06
Loop Diuretics					
Mean dose (mg Furosemide equivalents)	77	89	76	77	0.26

GUIDE-IT trial: economic and Quality of Life



NT-proBNP-guided therapy had higher costs and was no more effective than usual care improving QOL outcomes



Which patients profit for NP guided therapy?

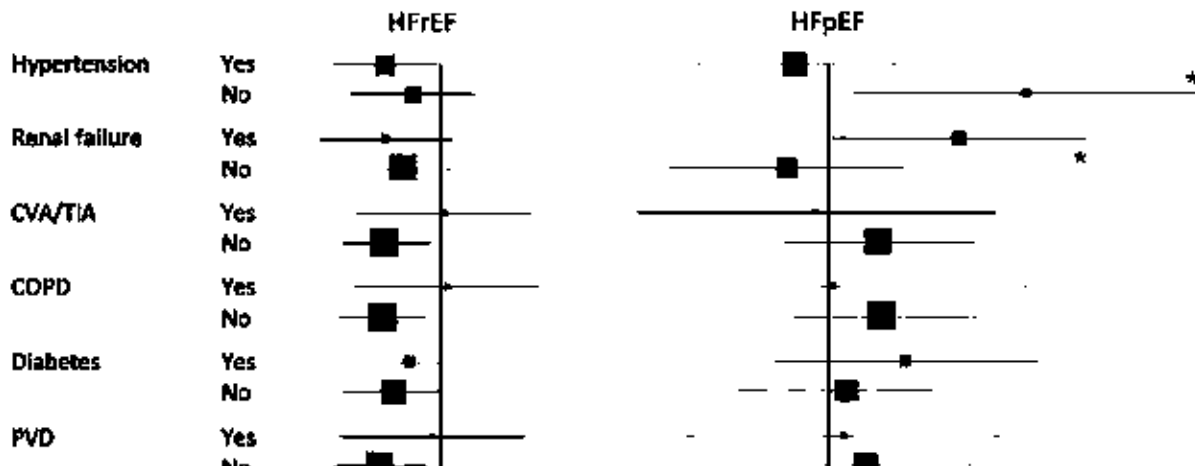


Meta-analysis

- 1731 pts with HFrEF
- 301 pts. with HFpEF

Aim

- To determine if the effect of NP-guided therapy is dependent on LVEF, age and comorbidities



0.1

BNP-guided ← → control
better better

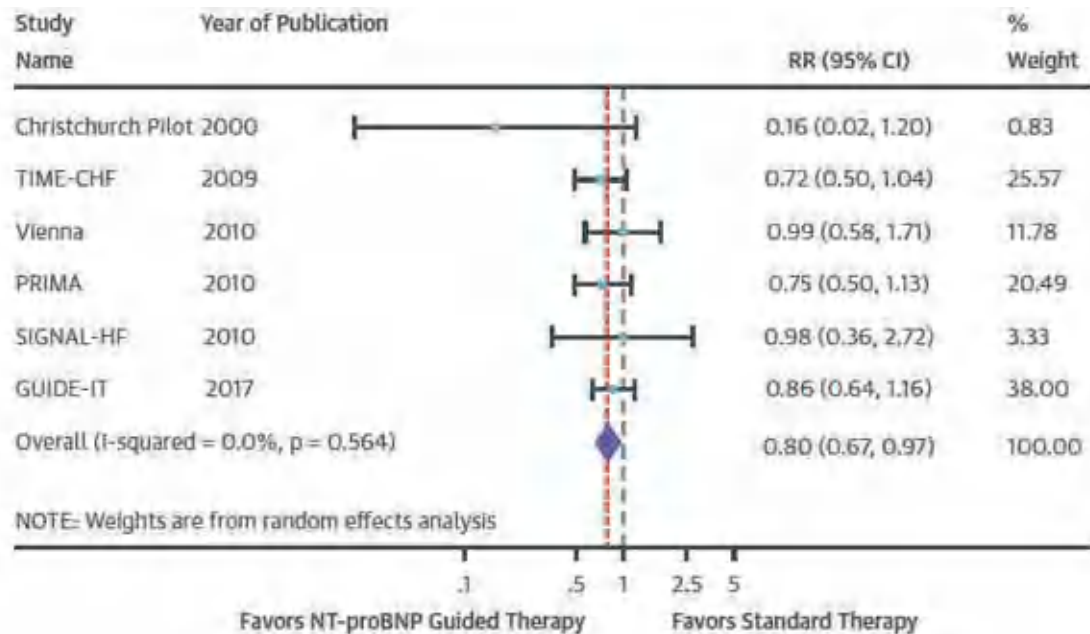
BNP-guided ← → control
better better

10

Meta-analysis

- 6 randomized clinical trials
- 2,129 pts with HF and reduced ejection fraction
- Follow-up 9-23 months
- Median age 78 years
- Ejection fraction: 24%-37%

All-cause mortality comparison



The reduction in mortality became significant only when data were merged in a clinical trial

Pros

- Allow the doctor to motivate patients
- Most HF drugs reduce NP levels in parallel to their efficacy
- May be helpful in pts who are difficult to evaluate from a clinical point of view

Cons

- Changes may be due to biological variability
- Sacubitril-valsartan and early betablockers tend to increase NPs
- If not accompanied by a change in therapy it has low effectivity
- More efficient in pts not receiving ideal therapy
- Less effective in pts > 75 y
- Not useful in HF with preserved ejection fraction

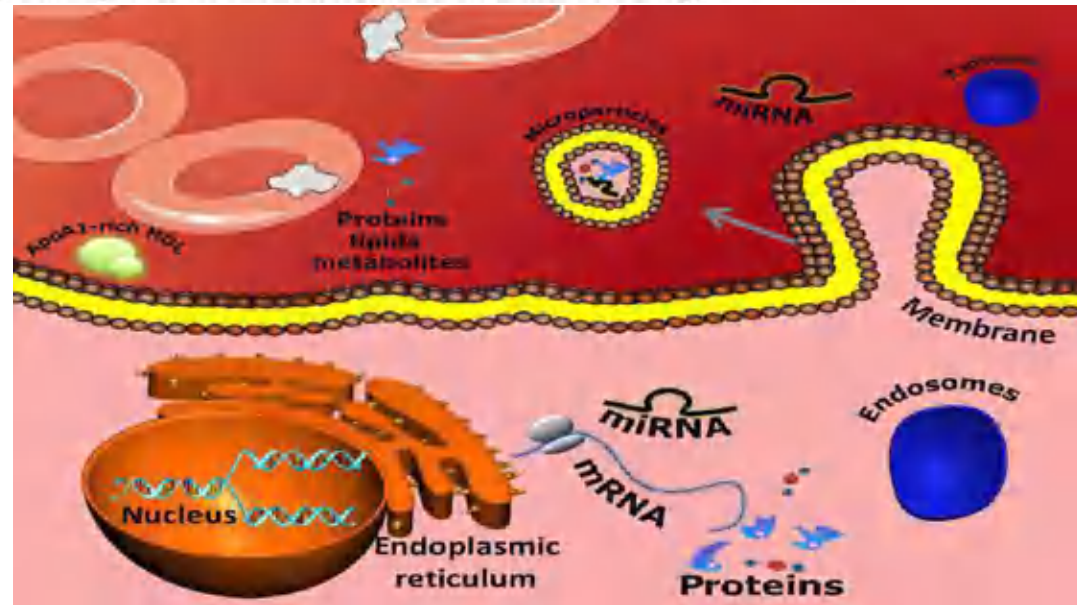
Translational medicine

Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis

Imo E. Hoefer^{1†*}, Sabine Steffens^{2,3†*}, Mika Ala-Korpela^{4,5}, Magnus Bäck⁶, Lina Badimon⁷, Marie-Luce Bochaton-Piallat⁸, Chantal M. Boulanger⁹, Giuseppina Caligiuri¹⁰, Stefanie Dimmeler¹¹, Jesus Egido¹², Paul C. Evans¹³, Tomasz Guzik^{14,15}, Brenda R. Kwak⁸, Ulf Landmesser¹⁶, Manuel Mayr¹⁷, Claudia Monaco¹⁸, Gerard Pasterkamp¹, Jose Tuñón¹², and Christian Weber^{2,3},
On behalf of the ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology

Multiple complimentary platforms

- Genomics
- Micro-RNA
- Transcriptome
- Proteome
- Metabolome
- Lipidome



- BNP y NT-proBNP son excelentes biomarcadores para el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca
- Son muy buenos predictores pronósticos de desarrollo de Insuficiencia Cardiaca y muerte, incluso en pacientes sin IC de base
- Sin embargo, son afectados por múltiples variables biológicas e incluso por la existencia de cáncer
- En los estudios de tratamiento guiado por estos biomarcadores los resultados son dispares y, por ahora, no es razonable aconsejar su uso para guiar el tratamiento.
- Parece tener más potencial futuro en pacientes <75 años con pocas comorbilidades.



Necesidades de AP para el manejo de la IC

Yasmín Drak Hernández

CS Los Rosales. Madrid

Necesidades de AP para el manejo de la IC



- ❖ LA IMPORTANCIA DE LA IC. EPIDEMIOLOGÍA. DEFINICIÓN
- ❖ CRIBADO Y DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA
- ❖ RETOS Y NECESIDADES PENDIENTES EN AP

Necesidades de AP para el manejo de la IC

- ❖ LA IMPORTANCIA DE LA IC. EPIDEMIOLOGÍA. DEFINICIÓN
- ❖ CRIBADO Y DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA
- ❖ RETOS Y NECESIDADES PENDIENTES EN AP

LA IMPORTANCIA DE LA IC

La carga de la IC es significativa y creciente:

- La IC afecta aproximadamente a **15 millones de personas en Europa**.
- **1 de cada 5** personas desarrollará IC en algún momento de sus vidas.
- Supone una pesada carga física y psicológica y repercute en la **calidad de vida**.
- La IC es la **principal causa de reingresos hospitalarios** no planificados, se espera que lleguen hasta el 50 % en los próximos 25 años.
- La atención hospitalaria es un importante generador de costes, **la IC alcanza hasta el 70 % de los costes sanitarios en los países occidentales**.





European Heart Journal (2015) 36, 395–397
doi:10.1093/eurheartj/ehv004

Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century

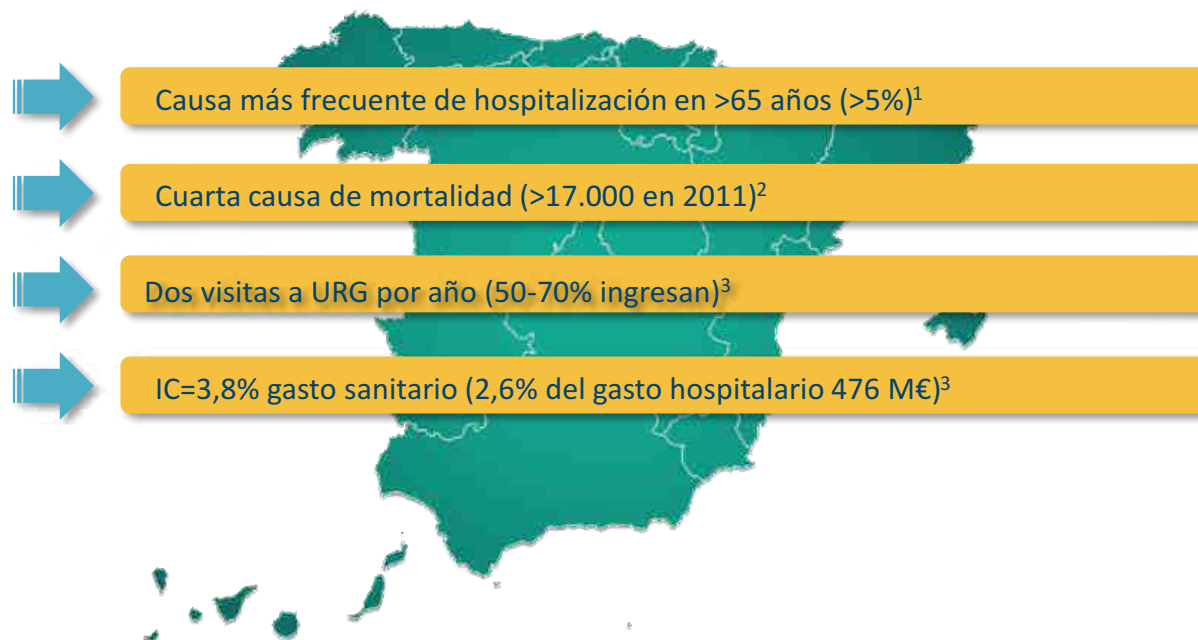
Thomas F. Lüscher, MD, FESC

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021



SITUACIÓN DE LA IC EN ESPAÑA



1. Cowie MR et al. ESC Heart Failure. 2014;1(2):110-45. 2. Defunciones según la causa de muerte 2013 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [citado 18 febrero 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2010/l0/&file=01003.px&type=pcaxis&L=0>. 3. Montes-Santiago et al. Med Clin. 2014;142 Suppl 1:S3-8.

SITUACIÓN DE LA IC EN ESPAÑA



- ✓ **Enfermedad crónica y progresiva**
- ✓ **Se descompensa**
- ✓ **Pérdida de funcionalidad
y de calidad de vida**
- ✓ **Ingresos y reingresos hospitalarios
(primera causa en > 65 años)**

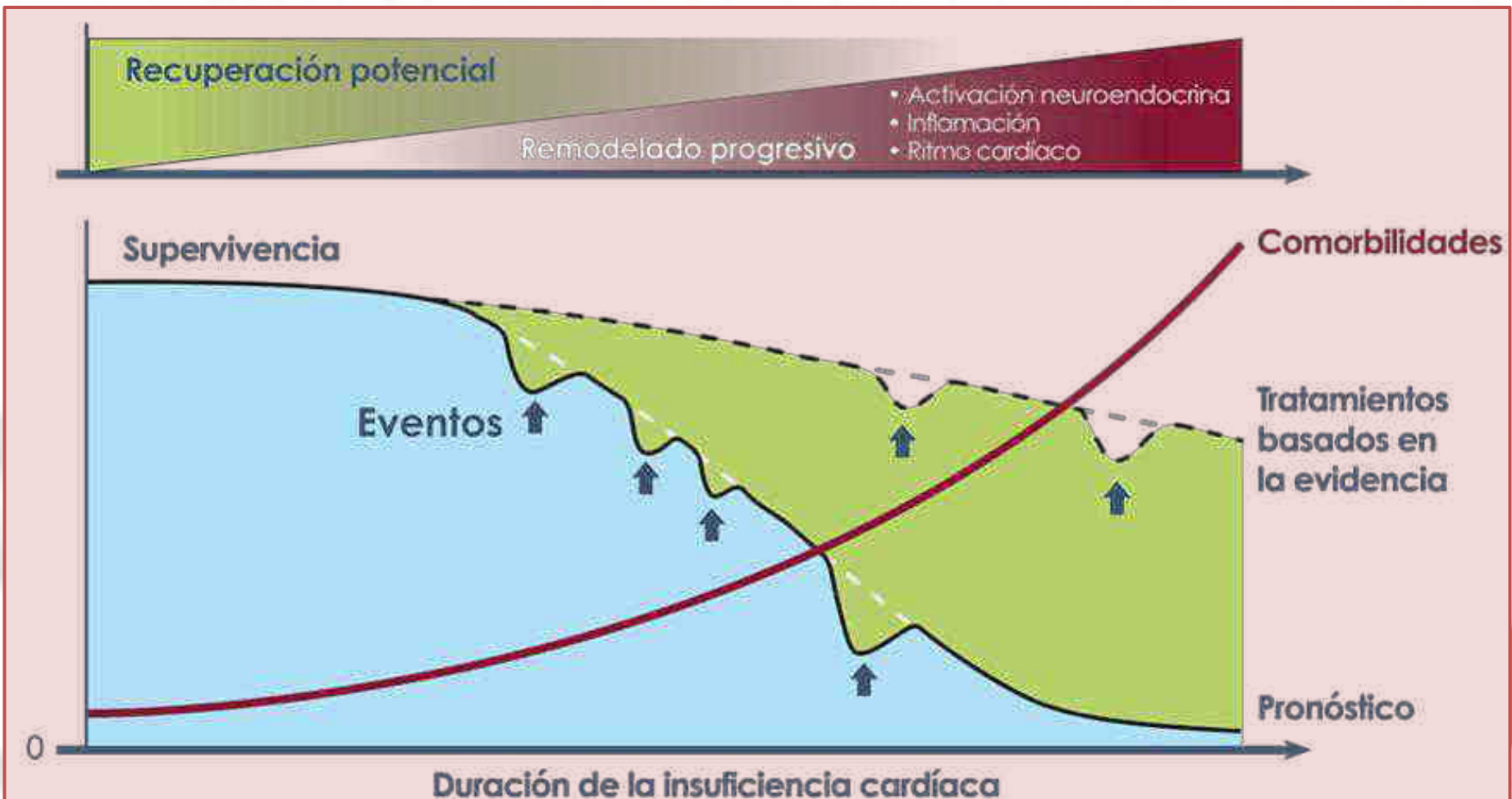
Los pacientes con IC tienen un alto riesgo de hospitalización reiterada, acentuado en la población >65 años^{2,3,4}

En 30 días 1 de cada 4 Re-hospitalizado



1 de cada 4 pacientes > 65 años con IC son re-hospitalizados en un plazo de 30 días después del alta hospitalaria⁵

Progresión de la IC. Importancia de las hospitalizaciones

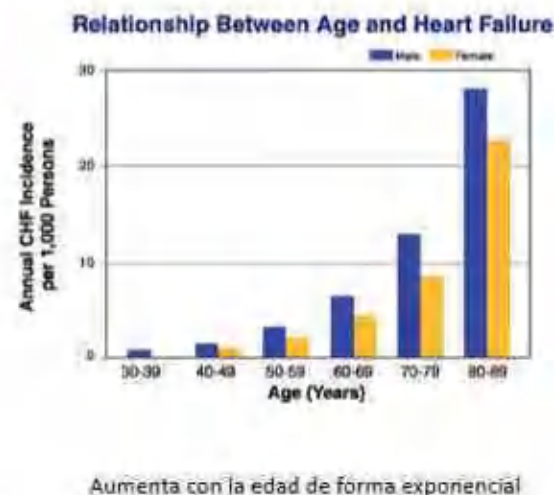
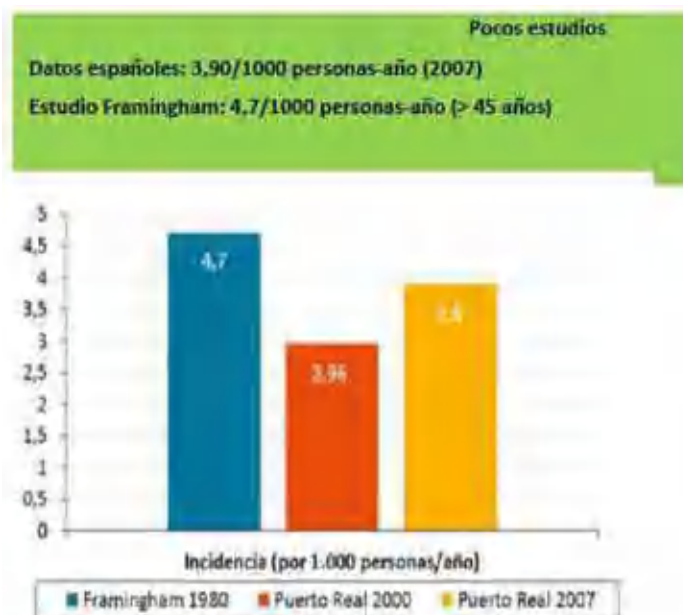


PREVALENCIA



INCIDENCIA

- **Incidencia ha aumentado más de un 30%** en los últimos años por:
 - La mejora en el diagnóstico.
 - El aumento de la prevalencia de FRCV
 - El envejecimiento de la población.



MORTALIDAD IC



1. Lloyd-Jones D et al. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215. 2. Ponikowski P et al. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):4-25. 3M. Anguita et al. / *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020;20(B):1-46



El continuum CV



Adaptado de Dzau VJ, et al. *Circulation* 2006;114:2850-2870.

Figura adaptada de Dzau V, Braunwald E. *Am Heart J* 1991;121:1244-1263; Yusuf S, et al. *Lancet* 2004;364:937-952.

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA

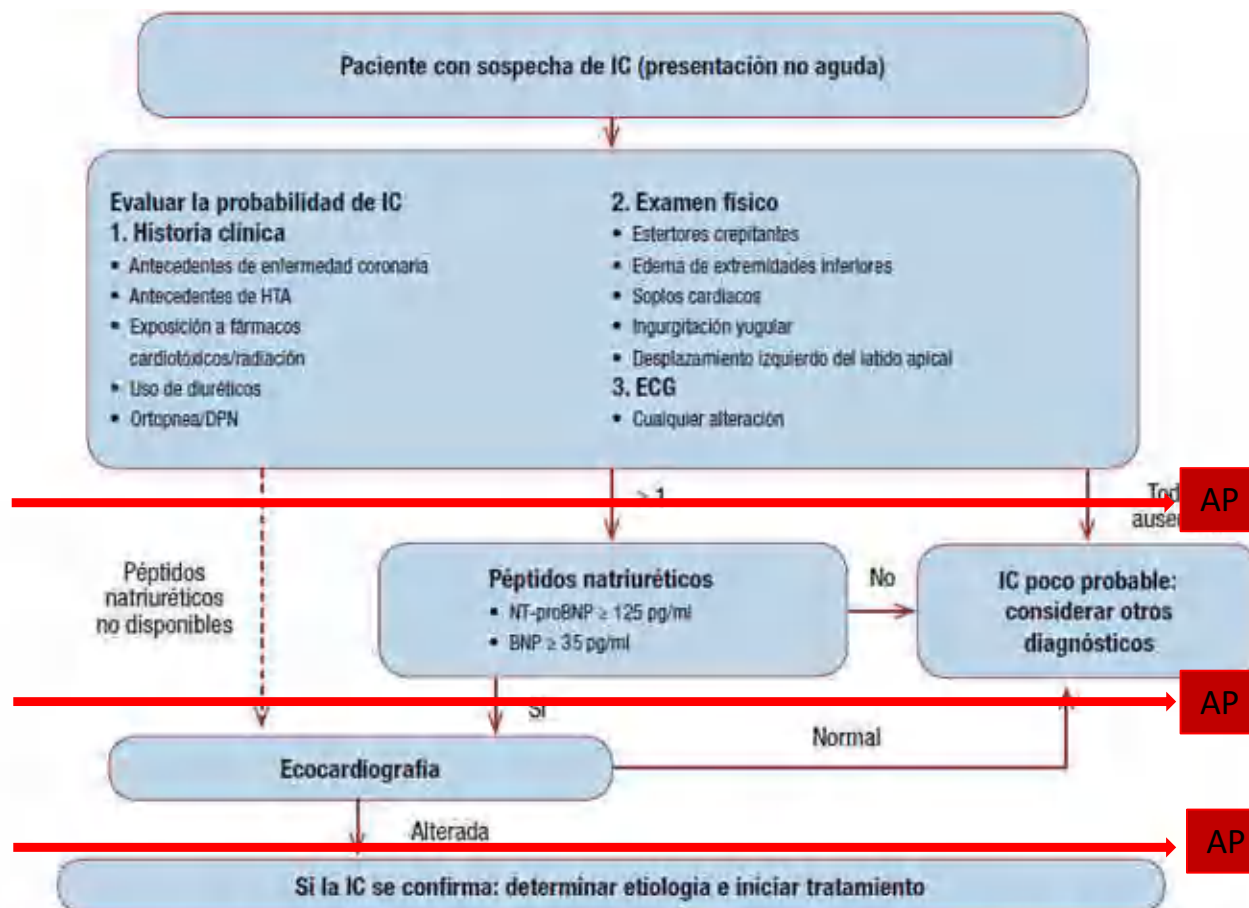
La Insuficiencia cardiaca es un **SÍNDROME CLÍNICO** causado por una anomalía cardiaca

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
• Disnea • Ortopnea • Disnea paroxística nocturna • Tolerancia al ejercicio disminuida • Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio • Inflamación de tobillos	• Presión venosa yugular elevada • Reflujo hepatoyugular • Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante) • Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos específicos
• Tos nocturna • Sibilancias • Sensación de hinchazón • Pérdida de apetito • Confusión (especialmente en ancianos) • Decaimiento • Palpitaciones • Mareo • Síncope • Bendopnea	• Aumento de peso (>2 kg/semana) • Pérdida de peso (IC avanzada) • Pérdida de tejido (caquexia) • Soplo cardíaco • Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) • Crepitantes pulmonares • Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural) • Taquicardia • Pulso irregular • Taquipnea • Respiración de Cheyne Stokes • Hepatomegalia • Ascitis • Extremidades frías • Oliguria • Presión de pulso estrecha

Necesidades de AP para el manejo de la IC

- ❖ LA IMPORTANCIA DE LA IC. EPIDEMIOLOGÍA. DEFINICIÓN
- ❖ **CRIBADO Y DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA**
- ❖ RETOS Y NECESIDADES PENDIENTES EN AP

¿Hasta donde podemos/sabemos llegar en AP?



El diagnóstico contempla **3 elementos consecutivos:**

- **Valoración de la probabilidad de IC** historia clínica, exploración física y ECG
- **Péptidos natriuréticos** si hay disponibilidad, alto valor predictivo negativo
- **Ecocardiograma** permite clasificar la IC y aporta información sobre posibles etiologías

Figura 1. Algoritmo de sospecha diagnóstica de IC según la Sociedad Española de Cardiología en colaboración con atención primaria (2017) (adaptado de SEC-Primaria⁴). BNP: péptido natriurético cerebral; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral.

Tras el **DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO** es necesario un **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**, de las **comorbilidades** asociadas y los **factores precipitantes**.

ECG

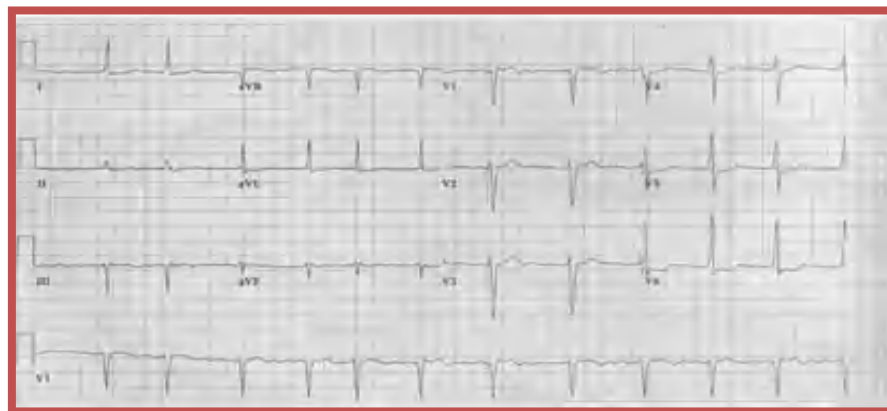
- **Se recomienda el ECG de 12 derivaciones** de todo paciente con IC para determinar el ritmo cardiaco, la frecuencia cardiaca y la morfología y la duración del QRS y detectar otras anomalías para planificar y monitorizar el tratamiento.

- **Baja especificidad pero alto valor predictivo negativo (98%).** Un ECG normal descarta casi por completo la disfunción sistólica del VI.

- Ayuda a **sospechar la etiología de la IC** (HTA, cardiopatía isquémica).

- El BCRHH se considera un criterio de mal pronóstico.

¿Qué buscar?: alteraciones del ritmo, alteraciones de la conducción, hipertrofia ventricular izquierda, ondas Q patológicas



ECG: electrocardiograma; VI: ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; Ponikowski P et al. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):1167.e1-e85.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS (PN)

- **Son péptidos bioactivos producidos en los cardiomiocitos con múltiples efectos biológicos.** Antagonistas del SRAA, reducen la resistencia vascular periférica, incrementan la natriuresis y la diuresis.
- **En la práctica, la IC es la principal causa de aumento de las concentraciones de PN circulantes, tanto en presencia de disfunción sistólica como diastólica.**
- **BNP y NT-proBNP** son los péptidos que han sido más estudiados: **elevado VPN > al 95% en situaciones agudas o crónicas.**
- **Utilidad clínica en:**
 - Diagnóstico diferencial de la disnea
 - Valoración pronóstica de la IC
 - Seguimiento del paciente (especialmente en la detección de desestabilización de la IC).



Un valor de PN normal prácticamente descarta la existencia de una IC y obliga a buscar otras causas de disnea u otros síntomas de IC.

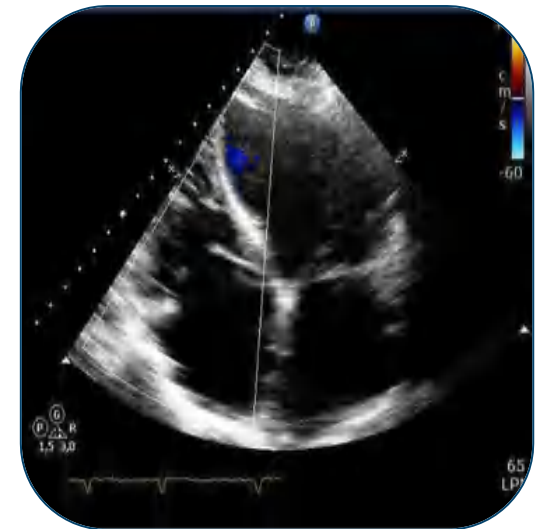
ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía transtorácica es la técnica de elección para evaluar la función miocárdica sistólica y diastólica de ventrículos izquierdo y derecho.

Esta técnica proporciona información inmediata sobre:

- Volumen de las cámaras
- Función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo
- Grosor de la pared
- Función valvular
- Hipertensión pulmonar

El ecocardiograma es especialmente útil para diferenciar IC-FEr, IC-FEm e IC-FEp.



IC-FEr: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; IC-FEp: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

ECOCARDIOGRAMA

Ecocardiografía uso limitado y dirigido de la ecocardiografía como extensión de la exploración física por médicos cardiólogos y no cardiólogos, con el objetivo de **mejorar la valoración diagnóstica, pronóstica y terapéutica aportada por la exploración física convencional.**

Qué se puede valorar:

- Función sistólica del ventrículo izquierdo (FE)
- Detección de derrame pericárdico y sospecha de taponamiento
- Estimación de las dimensiones de las cavidades cardíacas (HVI, disfunción diastólica)
- Valoración de la dimensión y la función del ventrículo derecho
- Estimación del diámetro y la colapsabilidad de la vena cava inferior
- Detección de alteraciones valvulares significativas



Clasificación Fracción de Eyección

Tipo de IC		IC-FEr	IC-FEm	IC-FEc
CRITERIOS	1	Síntomas $\pm$ signos ^a	Síntomas $\pm$ signos ^a	Síntomas $\pm$ signos ^a
	2	FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI $\geq$ 50%
	3	—	Péptidos natriuréticos elevados^b Al menos un criterio adicional: -Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) -Disfunción diastólica	Péptidos natriuréticos elevados^b Al menos un criterio adicional: - Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAi) - Disfunción diastólica

IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; DAi: dilatación auricular izquierda; aLos signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos. bBNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.

Adaptada de: Ponikowski P et al. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):1167.e1-e85.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INTEGRAL

- 1 Valoración clínica , anamnesis, EF, analítica, ECG, ecocardiograma
- 2 Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca
- 3 Etiología
- 4 Evaluación de las comorbilidades
- 5 Valoración de la situación funcional y psicosocial



Aún con las limitaciones propias de la **Atención Primaria**, es posible realizar una adecuada aproximación diagnóstica y una valoración etiológica, pronóstica y de presencia de factores precipitantes de la IC.



Necesidades de AP para el manejo de la IC

- ❖ LA IMPORTANCIA DE LA IC. EPIDEMIOLOGÍA. DEFINICIÓN
- ❖ CRIBADO Y DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA
- ❖ **RETOS Y NECESIDADES PENDIENTES EN AP**

Necesidades de AP para el manejo de la IC

- ❖ LA IMPORTANCIA DE LA IC. EPIDEMIOLOGÍA. DEFINICIÓN
- ❖ CRIBADO Y DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA
- ❖ **RETOS Y NECESIDADES PENDIENTES EN AP:**
 - El infradiagnóstico
 - El paciente estable
 - El infratratamiento
 - El manejo compartido



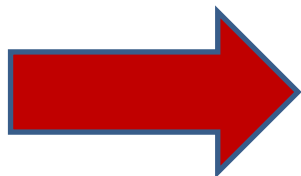
1- El infradiagnóstico

- **La IC es un Síndrome clínico caracterizado por:**
síntomas, signos y presencia de una anomalía cardíaca estructural o funcional que produce reducción del gasto cardíaco o elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA (IC) CONSTITUYE EL SÍNDROME COMÚN FINAL DE MUCHAS ENFERMEDADES CARDIACAS DE LARGA EVOLUCIÓN

(Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus 2 , Cardiopatía Isquémica)

1- El infradiagnóstico



IC sintomática

(Prevalencia >60a: 11,8%)



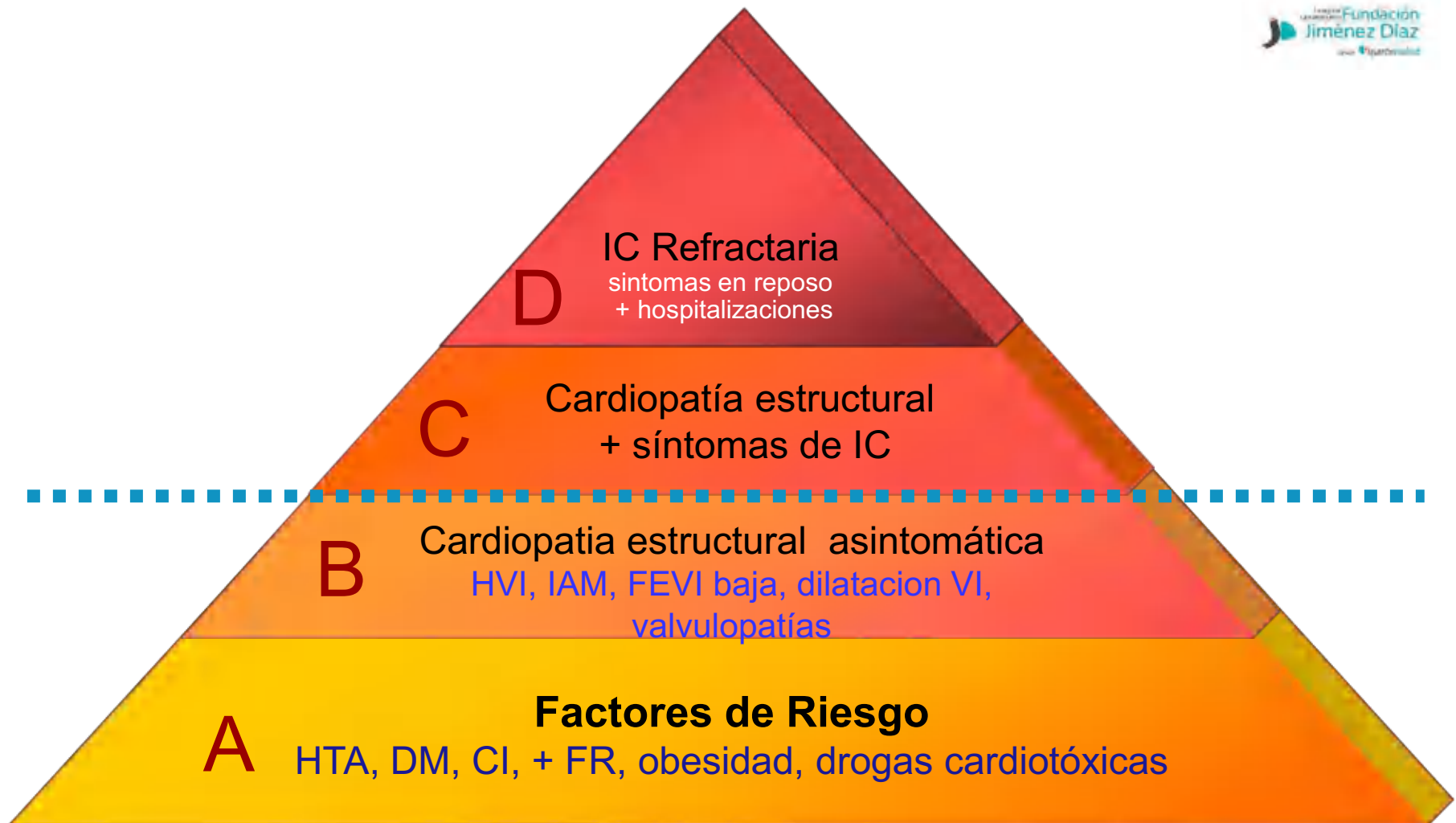
IC refractaria

ICFEPreservada / IC Sistólica

(Prev en >60a: 4,9%)

(Prev en >60a: 3,3%)

Clasificación AHA/ACC



Hunt SA et al. *Circulation*. 2009;119:e391-e479

Yancy CW et al. *JACC* 2018;71:201-30

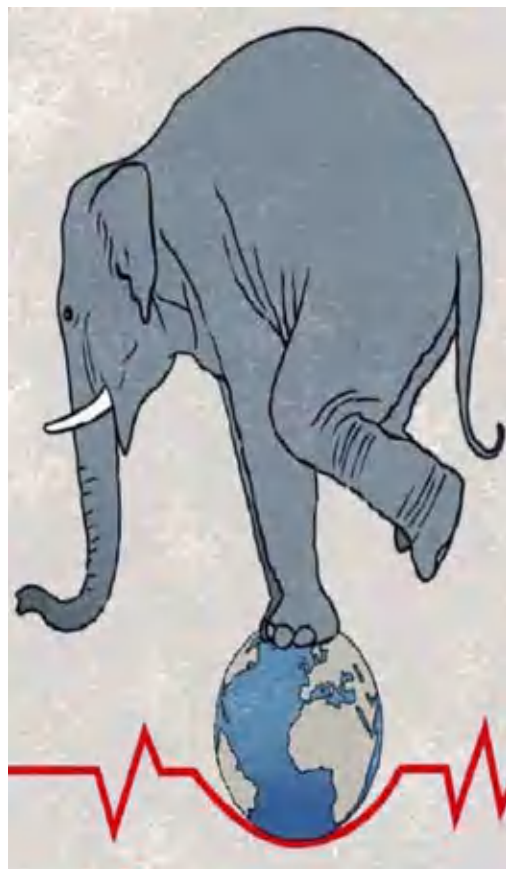
Ante un paciente con comorbilidad y/o factores de riesgo, pensar en la **INSUFICIENCIA CARDIACA** e intentar identificar los síntomas nos facilitará diagnosticarla, incluso en etapas precoces con menor anomalía cardiaca estructural o funcional.



Enfermedad coronaria	Múltiples manifestaciones
Hipertensión	Normalmente cursa con hipertrofia ventricular izquierda y eyección conservada
Miocardiopatías	Familiar/genética o no familiar/no genética (miocarditis). Hipertrofica, dilatada, restrictiva y del ventrículo derecho y no clasificada
Fármacos	Betabloqueadores, antiarrítmicos, agentes citotóxicos
Toxinas	Alcohol, elementos traza (mercurio, cobalto, arsénico)
Endocrina	Diabetes, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal, crecimiento hormonal excesivo, feocromocitoma
Nutrición	Deficiencia de tiamina, selenio, carnitina. Obesidad, caquexia
	Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, enfermedad del tejido conectivo
	Enfermedad de Chagas, infección por el VIH, miocardiopatía periparto, insuficiencia renal terminal

SOSPECHA Y DIAGNOSTICA

2-El paciente ¿estable?



European Journal of Heart Failure (2018) 20, 1375–1378
doi:10.1002/ehf.1248

VIEWP

The misperception of 'stable' heart failure

Domingo Pascual-Figal^{1,2,3*} and Antoni Bayes-Genis^{3,4}

¿Mantiene la misma dosis de diuréticos?

¿No ha ingresado?

¿Clase NYHA I o Clase II?

¿Buena tolerancia al tratamiento?

¿FEVI igual?

¿Hace vida normal?

M-¿Cómo se encuentra respecto a la visita anterior?

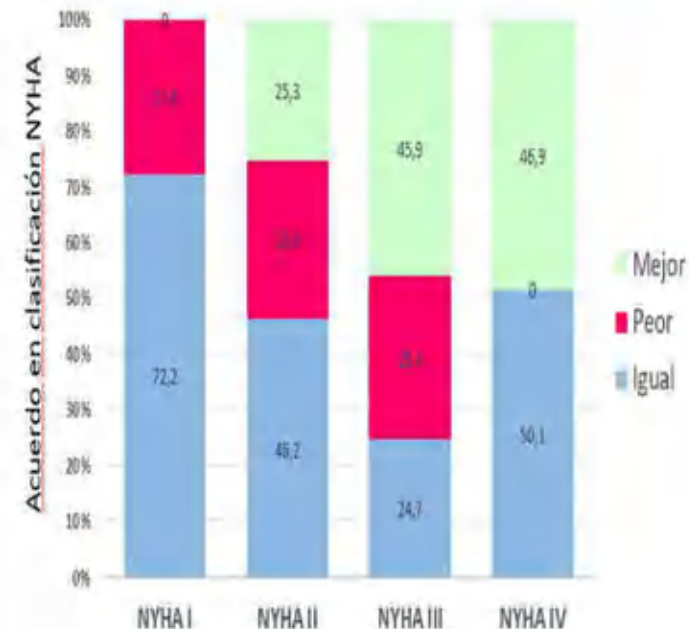
P- Igual

2-El paciente ¿estable?

- Las guías NICE la definen como aquel **paciente** que no ha sufrido ingresos hospitalarios ni ajustes en la medicación desde la última revisión ambulatoria.

(Chronic heart failure NICE NG106; 2018)

- Tendemos a considerar que un paciente está estable si creemos que **mantiene la clase funcional o que no varía en los últimos meses.**
- Sin embargo, la **concordancia respecto a la clase funcional de la NYHA**, basada en lo indicado por el médico y el paciente, es **inferior al 50 %** e incluso es menor en clases funcionales inferiores.



Clasificación NYHA

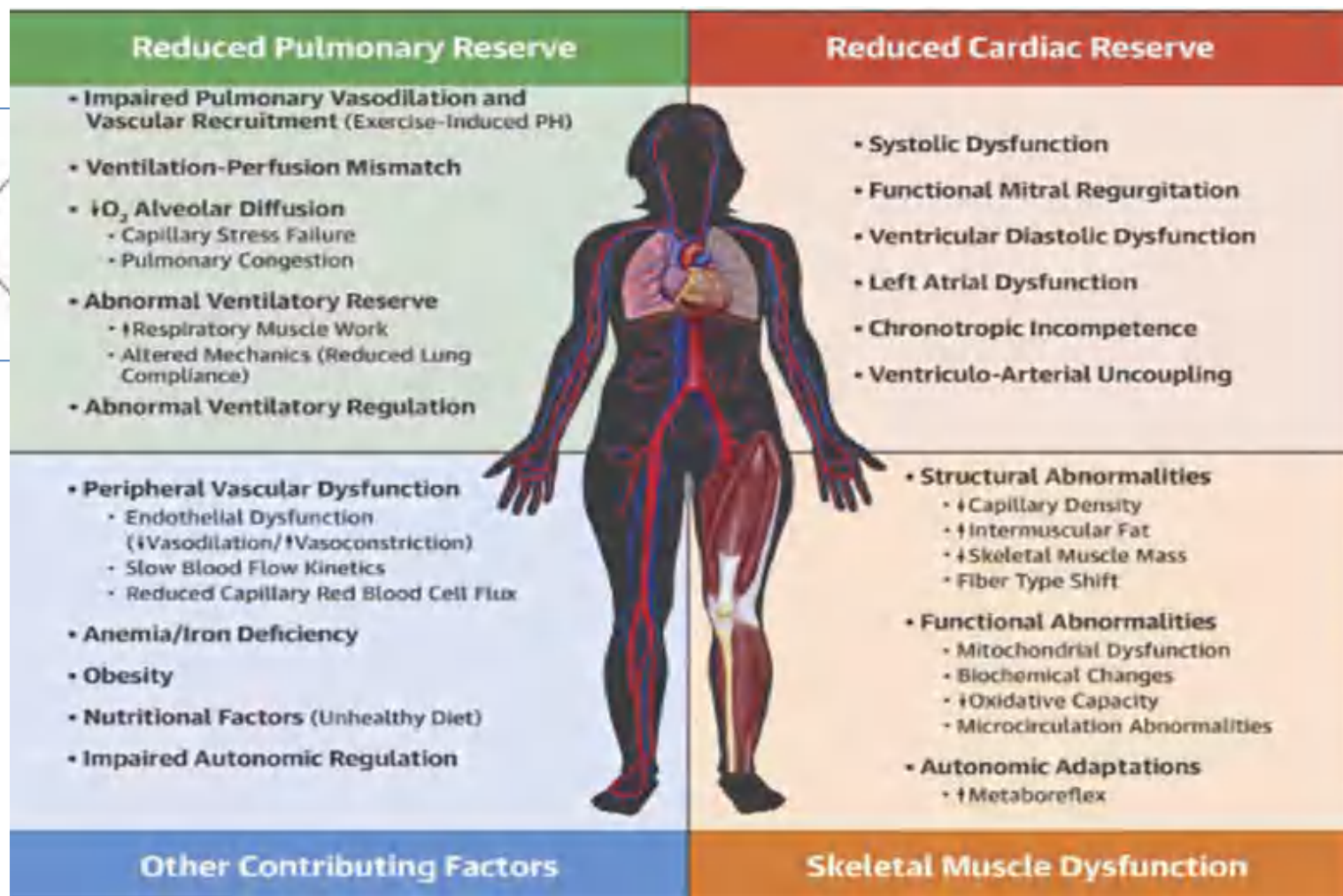
Clasificación funcional de la NYHA. Signos	
Severidad basada en síntomas y actividad física	
Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga , palpitaciones o disnea.
Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas.
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.



Adaptada de: New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; 1994.

DISNEA= INTOLERANCIA AL ESFUERZO

La clasificación NYHA es *una valoración subjetiva*, del *paciente y del médico*, de los *síntomas* y de la *capacidad de esfuerzo*.



2-El paciente ¿estable?



- Los pacientes en clase funcional NYHA II tienen síntomas leves y pueden ser difíciles de reconocer por el clínico.



infradiagnóstico e infratratamiento

- Existe una **relación directa** entre la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y la clase funcional.
- Los pacientes **más “estables”** y con **menor grado funcional** son los que tienen **menos optimizado su tratamiento** y esto se relaciona con un peor pronóstico.
- ***La estabilidad no existe en la IC, la IC evoluciona con el paciente y su comorbilidad (daño miocárdico progresivo).***

¿Cómo está realmente tu paciente con IC?

Preguntar proactivamente qué ha dejado de hacer el paciente respecto al último año

- ¿Sale a la calle o camina la misma distancia que el año pasado?
- ¿Sigue haciendo la compra y cargando las bolsas?
- ¿Puede subir los mismos tramos de escaleras sin fatigarse?
- ¿Sigue haciendo igual las cosas de la casa?

¿Ha dejado de hacer alguna actividad el último año?

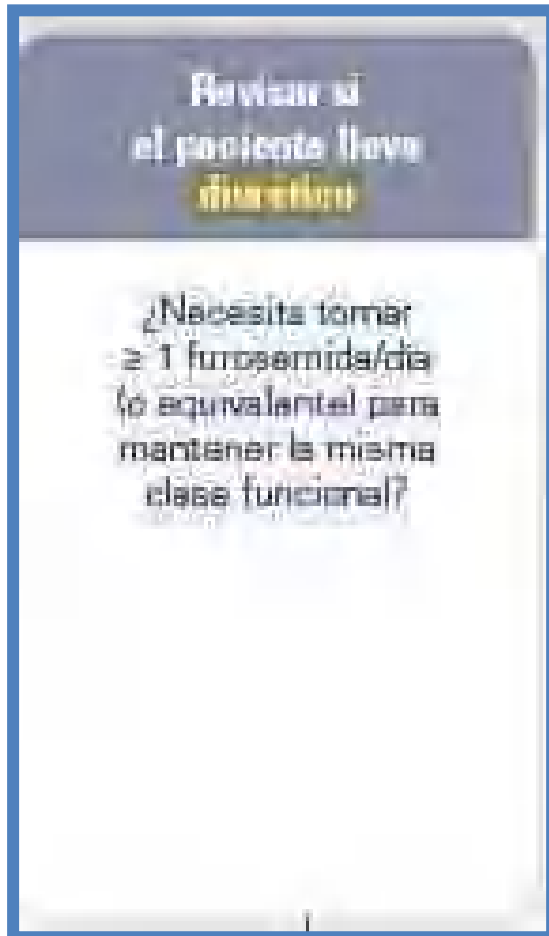


Explorar si hay síntomas precoces de IC o signos iniciales de congestión

- ¿El paciente ha ganado peso?
- ¿Tiene tobillos hinchados o ingurgitación yugular?
- ¿Necesita dormir con más almohadas?

¿Cómo está realmente tu paciente con IC?

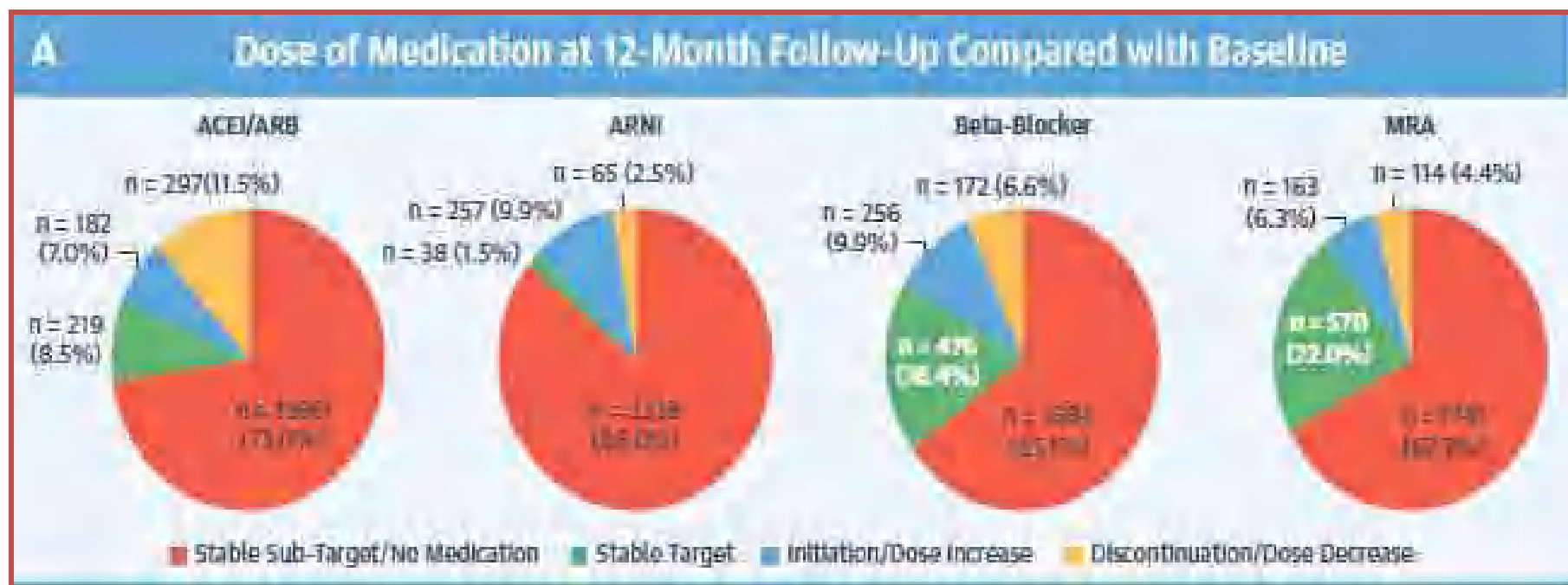
¿Necesita diuréticos o necesita mejorar su capacidad funcional y su pronóstico?



- Para aliviar la disnea y el edema de los pacientes con síntomas y signos de congestión independientemente del tipo de IC.
- Utilizar la **mínima dosis de diurético e individualizar**.
- Comprobar la **adherencia** a su tratamiento habitual (fármacos y consumo de sal).
- Diurético **en ayunas** (mejora su absorción)
- Valorar **cambio a otro diurético de asa** (torasemida) por mejor biodisponibilidad.
- **Reducir/suspender dosis en euvolemia**, evita hipoTA y deplección de volumen

3-El infratratamiento

Titulación de dosis en IC FEr

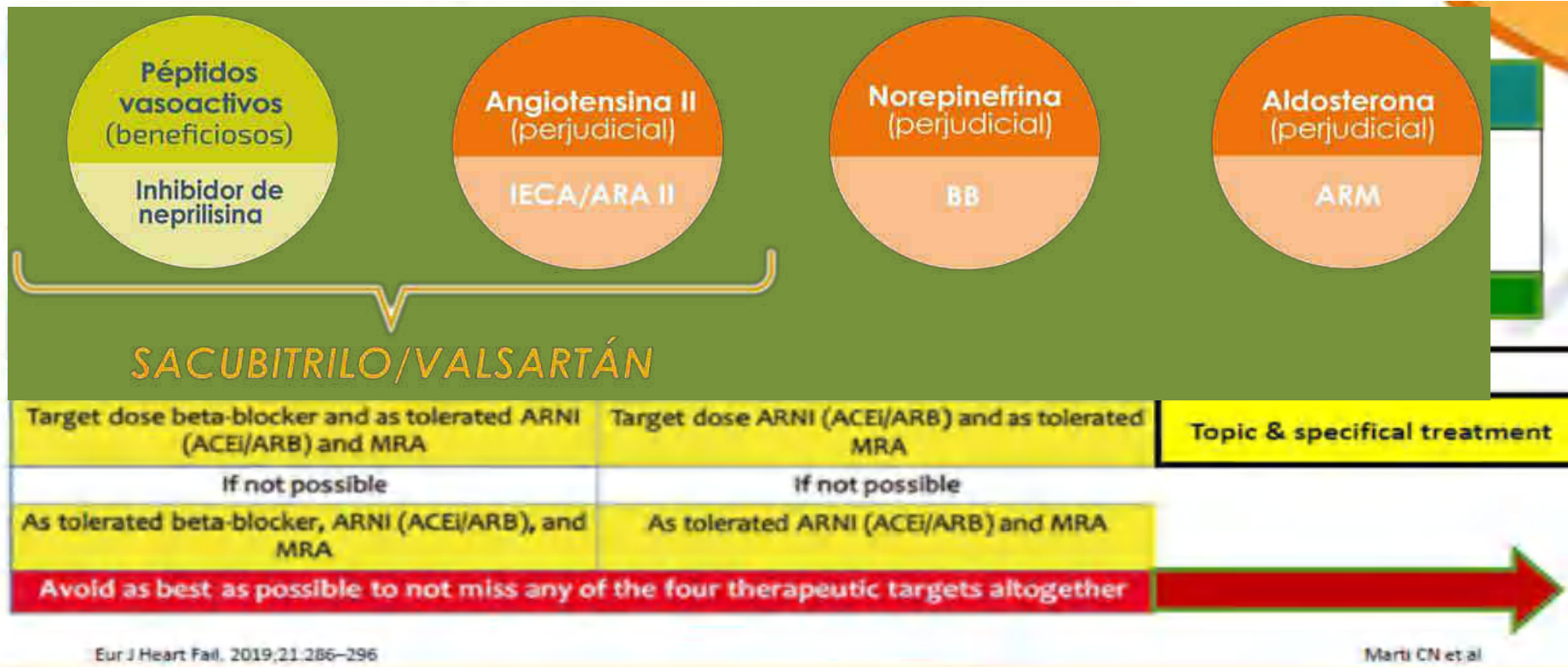


ARB : angiotensin II receptor blocker; ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; MRA: mineralocorticoid receptor antagonist.

A lo largo de los 12 m de seguimiento <1% de los pacientes recibía simultáneamente dosis estables diana de IECA/ARA/INRA, BB y ARM.

5 DIANAS

Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction — opportunities and challenges



TRATAMIENTO DE
LAS
COMORBILIDADES

McMurray J et al. European Heart Journal (2020) 0, 1–4

Terapia farmacológica integral precoz

Estimation of relative treatment effects of comprehensive disease-modifying pharmacological therapy on key cardiovascular events

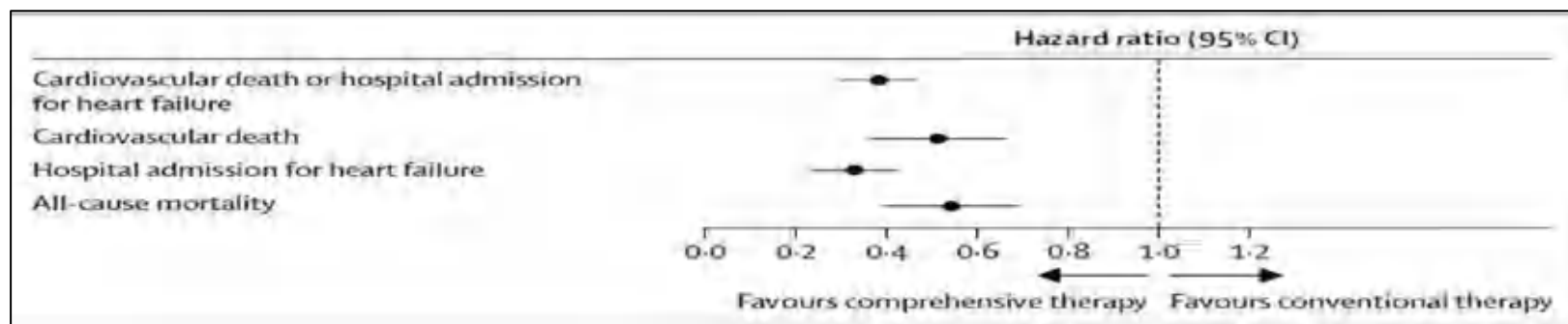
En ICFeR se ha demostrado un beneficio adicional con el empleo de TERAPIA FARMACOLÓGICA INTEGRAL PRECOZ

- ✓ Inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina
- ✓ Betabloqueantes
- ✓ Antagonistas de los mineralocorticoides
- ✓ SGLT2

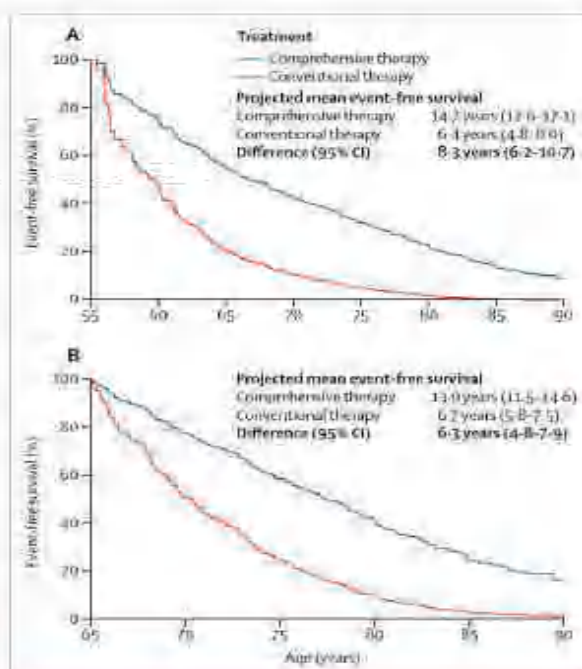
Interpretation Among patients with HFrEF, the anticipated aggregate treatment effects of early comprehensive disease-modifying pharmacological therapy are substantial and support the combination use of an ARNI, β blocker, MRA, and SGLT2 inhibitor as a new therapeutic standard.

Vaduganathan M et al. Lancet 2020;396(10244):121-128.

Terapia farmacológica integral precoz



Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials



IECA/ARAI+BB vs ARNI+BB+ARM+iSGLT2

Incremento libre de Muerte CV u hospitalización IC de

2.7 años en un paciente de 80 años

8.3 años en un paciente de 55 años

Aumento de supervivencia

1.4 años en un paciente de 80 años

6.3 años en un paciente de 55 años

¿Cómo optimizar el tto en mi paciente?

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2.5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril ^b	2.5-5.0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
Trandolapril ^c	0.5 o.d.	4 o.d.
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3.125 b.i.d.	25 b.i.d. ^a
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol ^c	1.25 o.d.	10 o.d.
ARBs		
Candesartan	4-8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan ^{b,c}	50 o.d.	150 o.d.
MRA		
Eplerenone	25 o.d.	50 o.d.
Spirolonolactone	25 o.d.	50 o.d.
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 b.i.d.	97/103 b.i.d.
If-channel blocker		
Ivabradine	5 b.i.d.	7.5 b.i.d.



- ✓ Iniciar dosis bajas
- ✓ Titular al alza progresivamente hasta la máxima dosis tolerada
- ✓ Vigilar PA y FC
- ✓ Vigilar función renal y electrolitos
- ✓ Vigilar efectos adversos

El médico de familia ante el paciente “estable” y la optimización del tratamiento

- ✓ **El seguimiento del paciente crónico y estable**
 - ✓ Participación activa en el **plan terapéutico y la optimización del tratamiento**
 - ✓ **Seguimiento** protocolizado y continuidad asistencial.
 - ✓ **Educación estructurada** del paciente para el manejo de su salud

- ✓ **La identificación de las descompensaciones:**
 - ✓ **Descompensación aguda de IC Crónica**
 - ✓ **Empeoramiento de la situación funcional**



4-El manejo compartido en IC

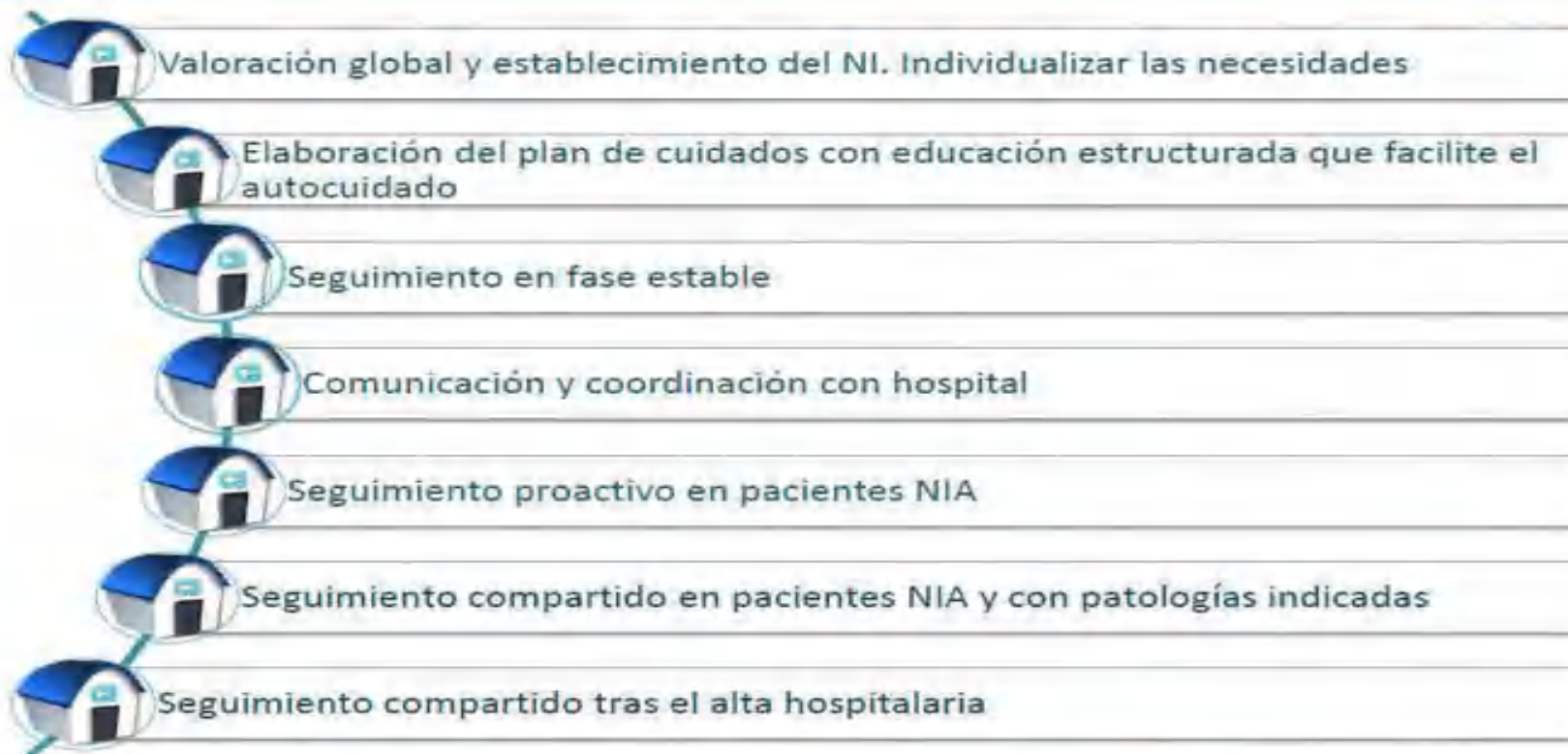


El objetivo principal de la atención y el seguimiento del paciente con IC es mejorar calidad de vida y el pronóstico y prevenir los reingresos.



PAI IC

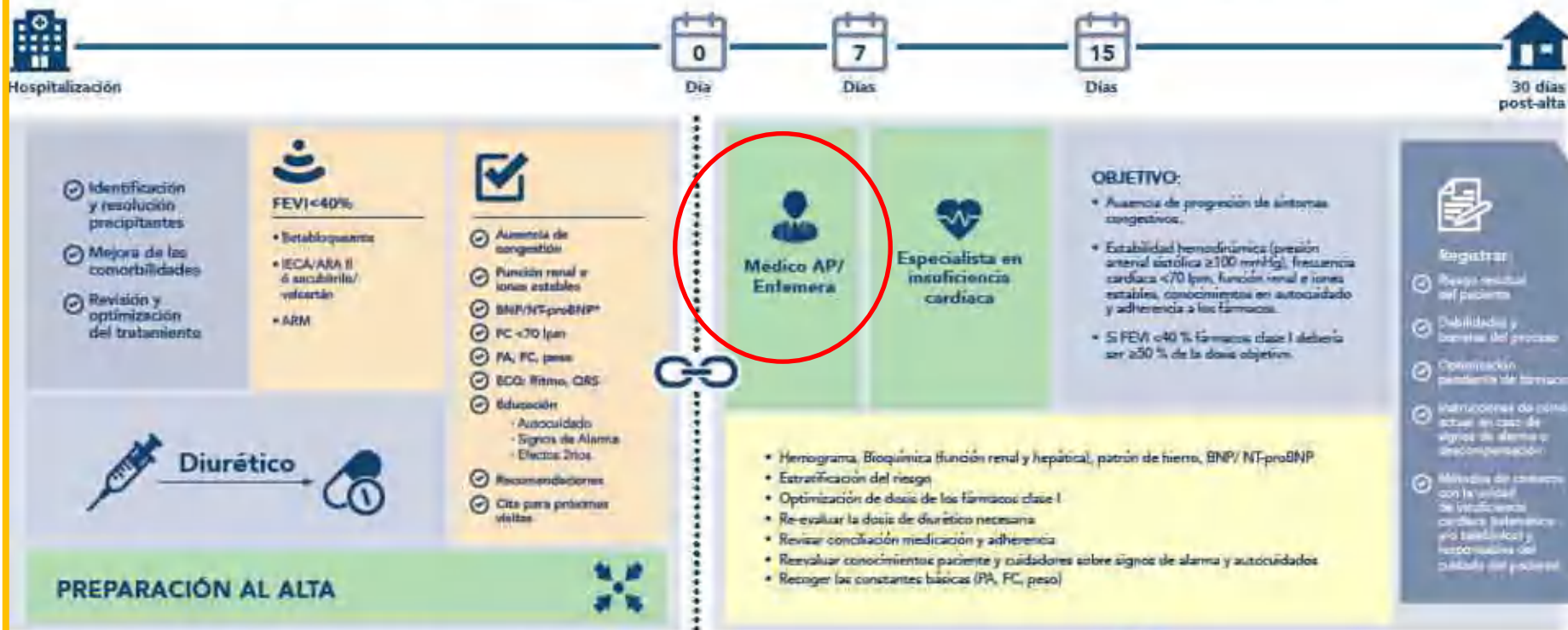
Actuaciones desde atención primaria



SEC IC

Transición del paciente al alta

Proceso asistencial organizado cuyo objetivo es evitar nuevas hospitalizaciones y prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes que ingresan/reingresan por insuficiencia cardíaca



* Si está disponible en el centro.

AP: atención primaria; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BNP: péptido natriuretico tipo B; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriuretico tipo B; PA: presión arterial.

PACIENTE HOSPITALIZADO POR IC

CONSIDERACIONES ANTES DEL ALTA



1. ¿Se han identificado y controlado los factores precipitantes?
2. ¿Se han evaluado las comorbilidades?
3. ¿Está el paciente descongestionado?^a
4. ¿Se conoce la FEVI?
5. Si la FEVI es <40%, ¿está el paciente optimizado con
 - ✓ Sacubitrilo/valsartán, IECA o ARA II
 - ✓ BB y
 - ✓ ARM?
6. ¿Se ha revisado el resto de medicación?
7. ¿Se han valorado la función renal y los iones?
8. ¿Se conoce la PAS, el ritmo, la FC, y la duración del QRS?^c
9. ¿Se ha educado sobre la enfermedad al paciente/cuidador y se han proporcionado recomendaciones?^d
10. ¿El paciente tiene programada una cita precoz en atención primaria y/o especializada?^a

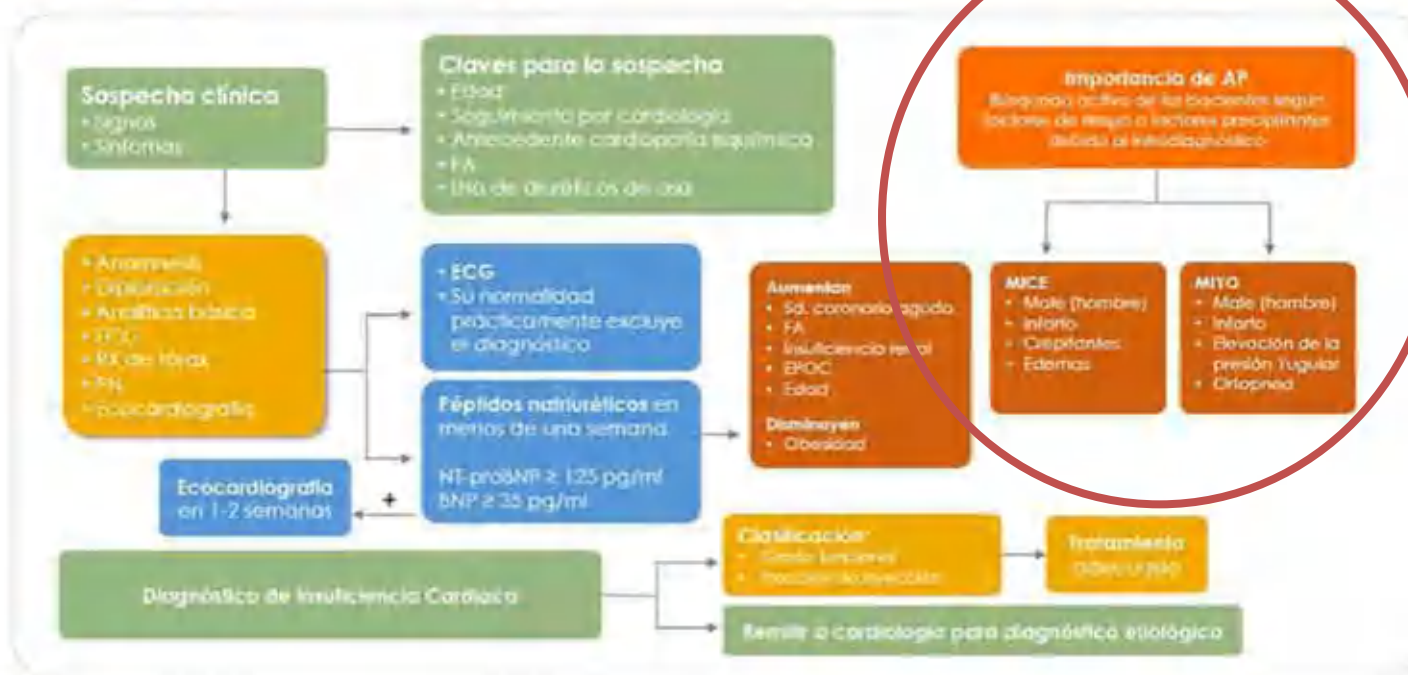
GRUPO
DE TRABAJO
MULTIDISCIPLINAR



...MÁS ALLÁ DE LAS GUÍAS...

Manuel Anguita, Antoni Bayés-Genís, José María Cepeda, Sergio Cinza, Juan Cosín, Marisa Crespo Leiro, Isabel Egocheaga, Carlos Escobar, Mercè Faraudo, José María García-Pinilla, Luís Manzano Espinosa, Juan Carlos Obaya, Domingo Pascual Figal, Javier Segovia-Cubero y Estíbaliz Loza Anguita M, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(B):1-46.

1 ¿CÓMO SE DEBE ACTUAR ANTE LA SOSPECHA CLÍNICA DE IC EN ATENCIÓN PRIMARIA?



Manuel Anguita, Antoni Bayés-Genís, José María Cepeda, Sergio Cinza, Juan Cosín, Marisa Crespo Leiro, Isabel Egocheaga, Carlos Escobar, Mercè Faraudo, José María García-Pinilla, Luís Manzano Espinosa, Juan Carlos Obaya, Domingo Pascual Figal, Javier Segovia-Cubero y Estíbaliz Loza Anguita M, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(B):1-46.



...MÁS ALLÁ DE LAS GUÍAS...

3 RUTAS DE IC (ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE CON IC)



Manuel Anguita, Antoni Bayés-Genís, José María Cepeda, Sergio Cinza, Juan Cosín, Marisa Crespo Leiro, Isabel Egocheaga, Carlos Escobar, Mercè Faraudo, José María García-Pinilla, Luís Manzano Espinosa, Juan Carlos Obaya, Domingo Pascual Figal, Javier Segovia-Cubero y Estíbaliz Loza Anguita M, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(B):1-46.



...MÁS ALLÁ DE LAS GUÍAS...

7 TRANSICIÓN AL ALTA¹

Actuaciones específicas que llevar a cabo durante este periodo de seguimiento

Evaluación funcional, signos y síntomas, peso, presión arterial y frecuencia cardíaca

Bioquímica básica (función renal, lípidos) y hemograma; también péptidos natriuréticos si están disponibles

Estratificación de riesgo (uso de escalas de riesgo)

Optimización y titulación de fármacos

Evaluación de dosis o necesidad de diuréticos. Objetivo: utilizarlos solo en caso de congestión persistente, descompensación aguda o posible precipitante (procesos infecciosos intercurrentes, previsión de ingesta excesiva de sal, etc.)

Conciliación terapéutica y revisión de la adherencia

Formación sobre signos de alarma, consejos higiénico-dietéticos y fomento del autocuidado

¹ Adaptado de Anguita M, et al. (2020).

© Fundación Jiménez Díaz

Papel de la Atención Primaria en el manejo de la Insuficiencia Cardiaca FEr

¹ M^a José Castilla, Miguel Turiso, José Manuel Carril, Red MICAP Andalucía-Extremadura

<http://www.elsevier.com/locate/jbiotec>

- 01 **Reconstruyendo sectores de exportación y actividades en los sectores con facilidades de comercio y producción de elásticos naturales.**
- 02 **Formulación del poderío. (Formación de capital de alto nivel).**
- 03 **Entregables para fomentar la eficiencia tecnológica, innovación y los conocimientos de producto.**
- 04 **Seguimiento y objetivos de implementación con los socios.**



NO EN EL PACIENTE INESTABLE

El mismo establecimiento no debería utilizarse ya que puede constituirse un infratratamiento.

Es clave una actitud activa y continua hacia la optimización de tratamientos.

No se observó reducción de formación cuando el paciente ha mejorado.

El tratamiento más seguro es la **farmacoterapia** modificadora de la progresión de la enfermedad y que han demostrado igual beneficio en todas las fases de la enfermedad.

El bloque neurotransmisor completo, por lo tanto el efecto resultante de la inhibición de neurotransmisores (GABA, 5HT, ARA) es el fortalecimiento más efectivo.

NO PRE-REVIEW

Declaro condecorar **SERGEANTO DAVID SARTORI**
com o 1º Grau de Instrução.

SITUACIONES ESPECIALES Y MANEJO DE COMPLICACIONES

© 2005 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 258: 105–112

Editorial: *Immunization: The leading killer*
(pages 16-17)

[illegible]

http://www.elsevier.com/locate/jmb

©BOLFE: ha recibido licencia de ingreso
 de distribución por 42 años por la obra "El libro".

La manufacturación requiere de una gran fuerza, pero la depositación ha publicado un anuncio ofreciendo un paquete con y sin DAAI.



IC₅₀ for the inhibitory effect

Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

Long ACOD (above) corresponds to
more T² relaxation in the magnetization.



IC by 100% and

Extremely large daily
water volumes may be

Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae



© 2005 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 258: 255–262

interfilierea și structurii frâgii
medicinale pe calea direcției
valutabile.

Adaptation of the plan to the specific situation of the individual.

REORGANIZACIÓN ASISTENCIAL EN INSUFICIENCIA CARDIACA

A) CIRCUITOS ASISTENCIALES EN PACIENTES CON IC. REORGANIZACIÓN Y FLUJO DE PACIENTES (COVID Y NO COVID):

Principales actividades del médico:



- Consulta telefónica
- Visita presencial (requisitor)
- Manejo en Urgencia de día y noche (prevalencia)
- Acompañar al seguimiento de pacientes (seguimiento de la evolución clínica)
- Realizar teleconsulta a otros especialistas (seguimiento de la evolución clínica)
- Realizar teleconsulta a otros especialistas (seguimiento de la evolución clínica)
- Realizar teleconsulta a otros especialistas (seguimiento de la evolución clínica)

REESCALADA + DEESCALADA

Durante la fase de reescalada (seguimiento de la evolución clínica) en la práctica de la medicina, la consulta telefónica es la principal actividad del médico.

Consultas	Atención ambulatoria	Atención hospitalaria
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		
REESCALADA + DEESCALADA		

Principales actividades de la enfermera de IC:

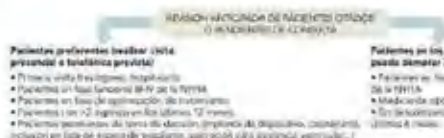


- Seguimiento de la evolución clínica de los pacientes
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos
- Atención y apoyo en el manejo de los dispositivos médicos

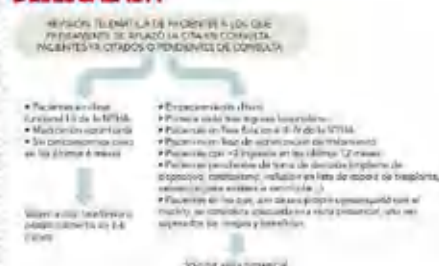
B) GESTIÓN DE LA CONSULTA EXTERNA DE IC:

REESCALADA

- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica
- El paciente con la condición crónica de insuficiencia cardíaca se reevalúa a lo largo de su evolución clínica

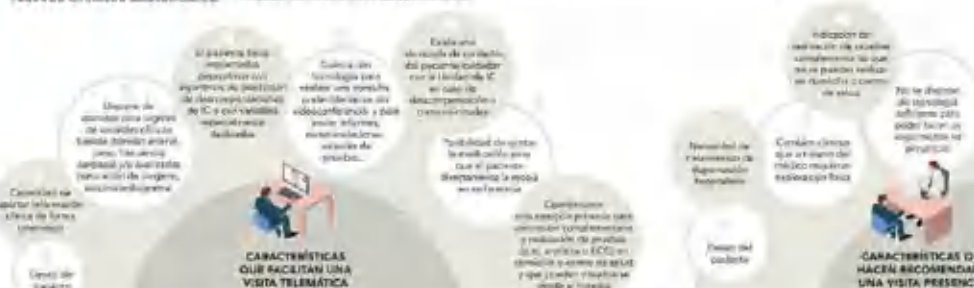


DEESCALADA



NUEVA REALIDAD

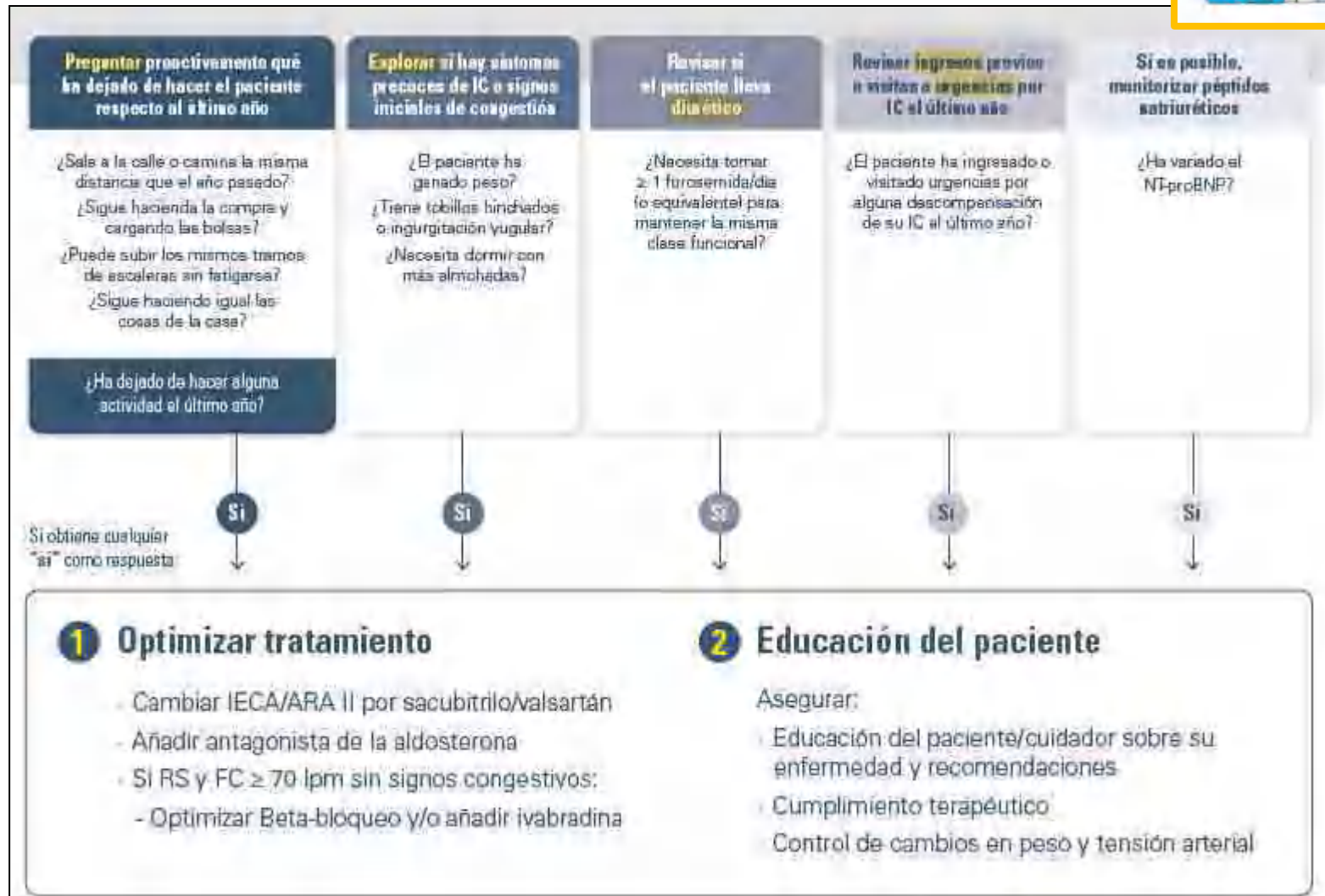
Nuevos circuitos asistenciales:



Situaciones especiales durante la reescalada:

Pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.
Pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.	Se debe tener en cuenta la evolución clínica de los pacientes con IC y la posibilidad de complicaciones durante la reescalada.

Pero en 2021 y en AP..... queda mucho por hacer

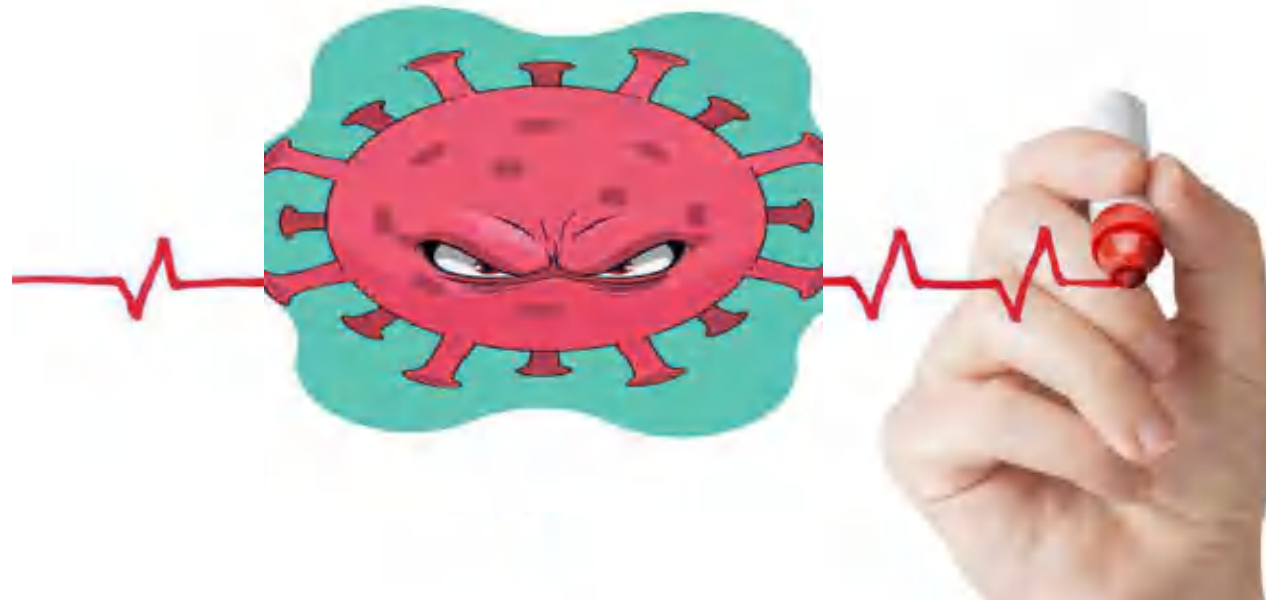


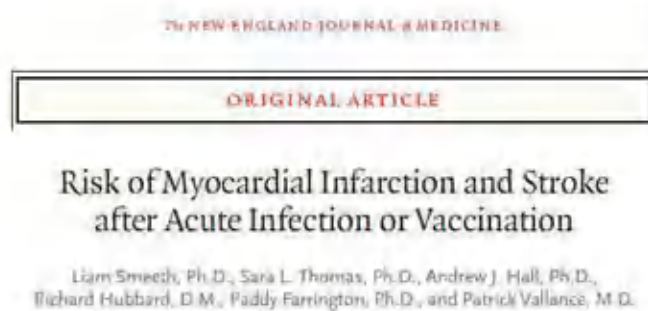
Necesidades de AP para el manejo de la IC



El cardiólogo ante el COVID 19

Álvaro Aceña Navarro





Our findings provide support for the concept that acute infections are associated with a transient increase in the risk of vascular events.

N Engl J Med 2004;351:2611-8.

Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality

Emergency department visits for influenza-like illness were associated with and predictive of cardiovascular disease mortality.

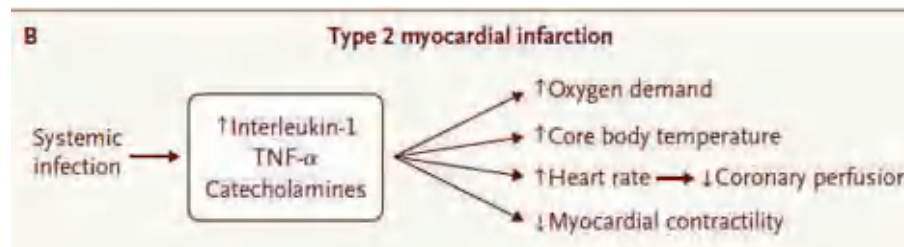
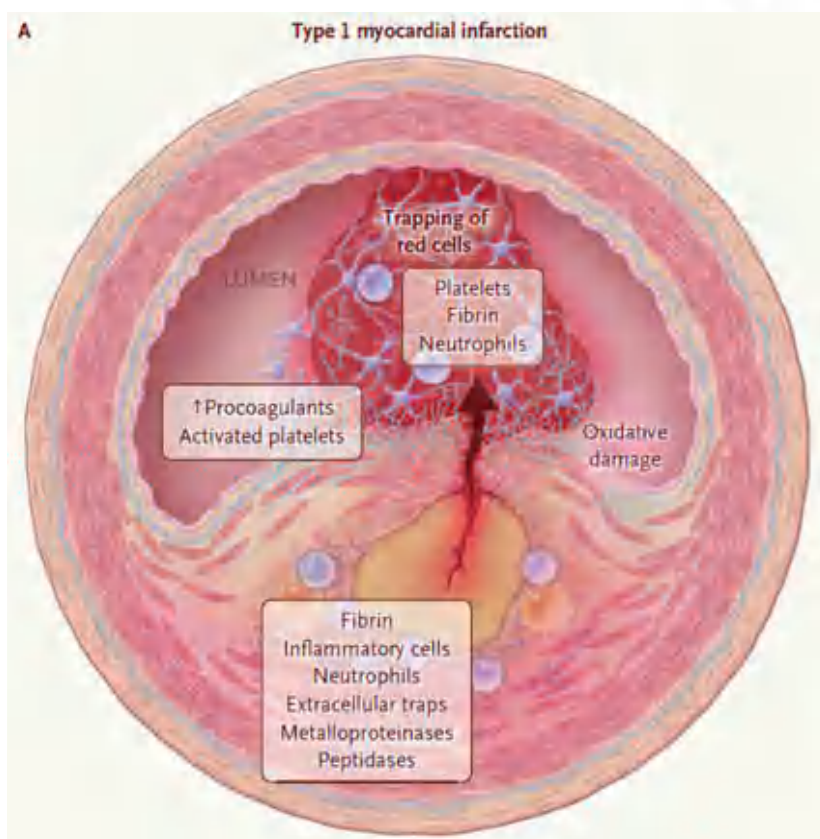
JAMA Cardiol. 2016;1(3):274-281.

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Acute Infection and Myocardial Infarction

Daniel M. Musher, M.D., Michael S. Abers, M.D.,
and Vicente F. Corrales-Medina, M.D.

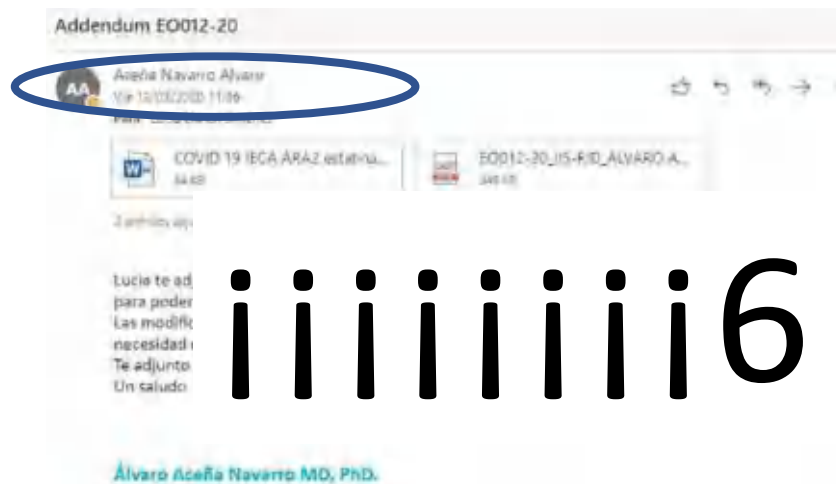


Among patients with acute infection who have clinical indications for statins and aspirin, these medications should be continued (if the patient is already receiving them) or may be initiated if no contraindications are present.



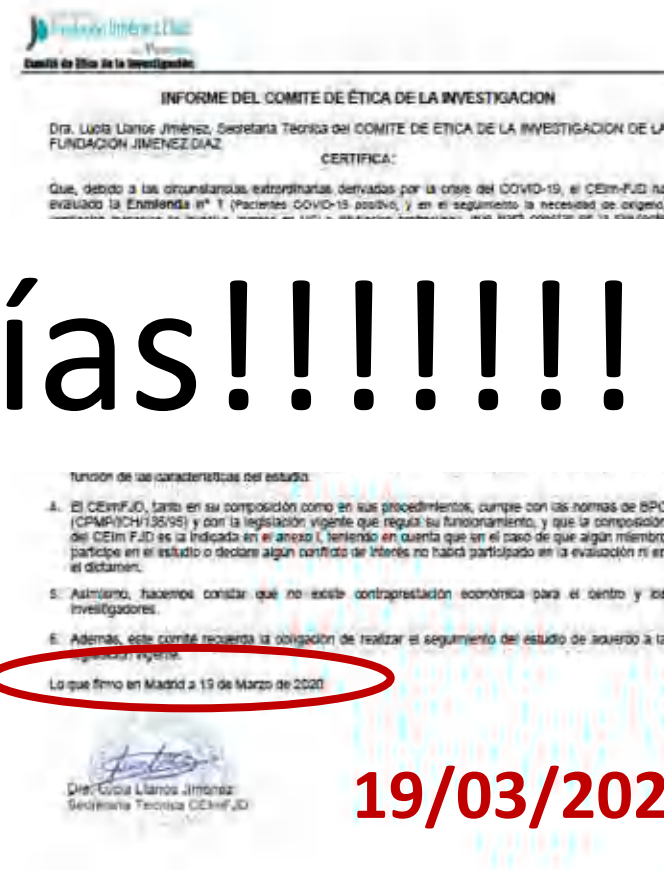


Tiempo resolución CEIM



iiiiiiiiii 6 días!!!!!!!!!!!!

13/03/2020



19/03/2020

Referencia: MU404UNEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Fundación Jiménez Díaz
Avenida Reyes Católicos 2
28040 Madrid (España)

DATOS DE LA SOLICITUD:

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° Eudract 2020-051519-06 y trial Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, para evaluar las repercusiones en el pronóstico del tratamiento con resiquimodina en pacientes adultos de alta fase hospitalización por COVID-19 Positivo.

Presenta: Instituto de Investigación Científica Fundación Jiménez Díaz
Avenida Reyes Católicos 2
28040 Madrid (España)

Fecha de solicitud válida: 17/04/2020

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico se ha verificado que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1309/2017 de regulación de ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y se ha

Por todo lo anteriormente expuesto la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.

COMENTARIOS A LA AUTORIZACIÓN:
En aras de la salud pública es imprescindible trasladar lo más rápidamente posible a la práctica clínica la evidencia científica que generen las investigaciones sobre el COVID-19. Por ello, se ruega especialmente que comunique a la AEMPS los resultados preliminares de este estudio en cuanto estén disponibles, independientemente de su valor.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
Calle de Valdecarlos, 17
28002 Madrid

Procedimiento de Registro
Número de Registro: 1309/2017
Fecha de Registro: 17/04/2020
Página 1 de 1

Tiempo resolución AEMPs

17/04/2020

27 días

(protocolo previo 83 días: reducción del 68%)

14/05/2020

Compartir información para seguir avanzando



En la historia de la
humanidad **NUNCA** se
había conseguido
conocer tanto de una
enfermedad con la que
llevábamos
conviviendo
muy pocas semanas

Compartir información para seguir avanzando

Size of Treatment Effect			
CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> SHOULD be performed	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> REASONABLE to perform	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit or Harm</i> SHOULD NOT be performed

Level of Evidence		
LEVEL A <i>Multiple populations</i> Data derived from multiple RCTs or meta-analyses	LEVEL B <i>Limited populations</i> Data derived from a single RCT or non-randomized studies	LEVEL C <i>Very limited data</i> Expert consensus of opinion, case studies, or standard of care

Nuevo nivel COVID19

LEVEL T

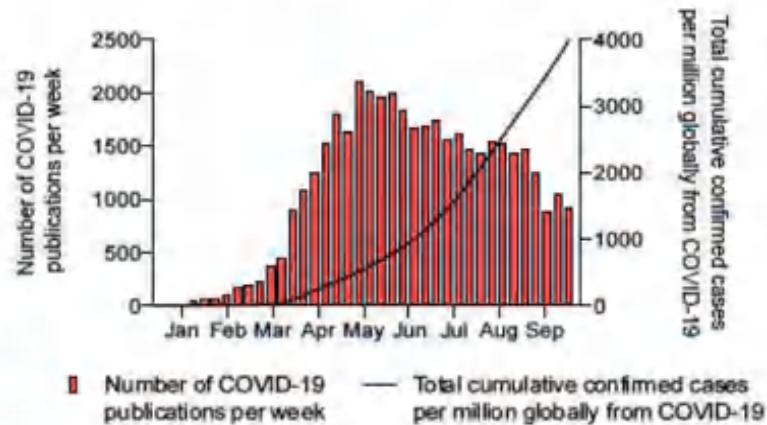
Muchas personas lo apoyan en Twitter



Más de 3000 ensayos clínicos registrados....

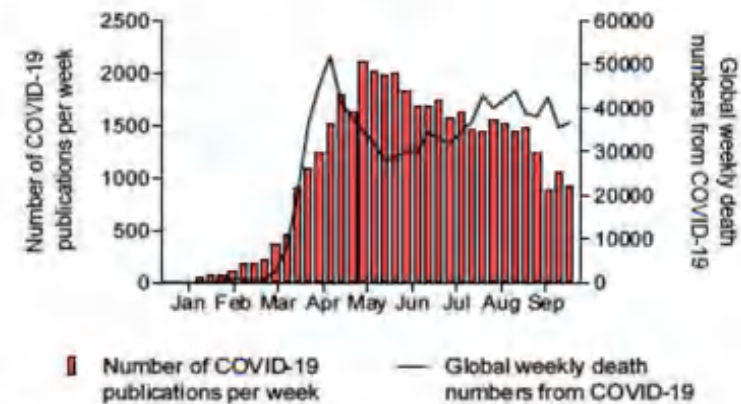
A.

Numbers of COVID-19 research publications compared with global cumulative weekly cases



B.

Numbers of COVID-19 research publications compared with weekly deaths



Perseverancia en el trabajo

“El afán de llegar antes nos lleva a veces a incurrir en ligerezas, pero ocurre también que el ansia febril de tocar la meta los primeros nos granjea el mérito de la prioridad.”

CORRESPONDENCE

Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

TO THE EDITOR: Because all the authors were not granted access to the raw data and the raw data could not be made available to a third-party auditor, we are unable to validate the primary data sources underlying our article, “Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19.” We therefore request that the article be retracted. We apologize to the editors and to readers of the Journal for the difficulties that this has caused.

Mandeep R. Mehta, M.D.
Brigham and Women’s Hospital Heart and Vascular Center
Boston, MA
mmehta@bwh.harvard.edu

Sapan S. Desai, M.D., Ph.D.
Surgisphere
Chicago, IL

SreyRam Kuy, M.D., M.H.S.
Baylor College of Medicine
Houston, TX

Timothy D. Henry, M.D.
Christ Hospital
Cincinnati, OH

Amit N. Patel, M.D.
University of Utah
Salt Lake City, UT

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this letter at NEJM.org.

This letter was published on June 4, 2020, at NEJM.org.

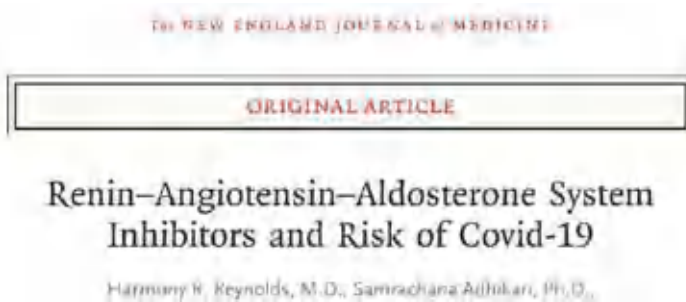
1. Mehta MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society

“all the authors were not granted access to the raw data”

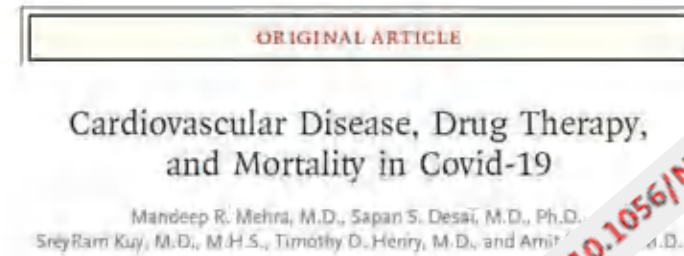
- 8910 hospitalized
- 169 hospitals,
- Admitted between December 20, 2019, and March 15, 2020, and who completed their hospital course (discharged alive or died) by March 28, 2020.
- This article was published on May 1, 2020

Independencia mental

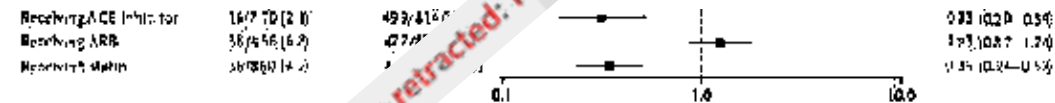
"Ante la obra de sus predecesores y maestros no permanecen suspensos y anonadados, sino recelosos y escudriñadores. La admiración extremada achica la personalidad y ofusca el entendimiento, que llega a tomar las hipótesis por demostraciones"



N Engl J Med 2020;382:2441-8.



N Engl J Med 2020;382:2441-8.



This article has been retracted: N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMc2021225.

Entonces ¿que es lo que realmente sabemos?

- Biomarcadores
- SCA y PCR
- Miocarditis
- Arritmias

JACC REVIEW TOPIC OF THE WEEK

Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19

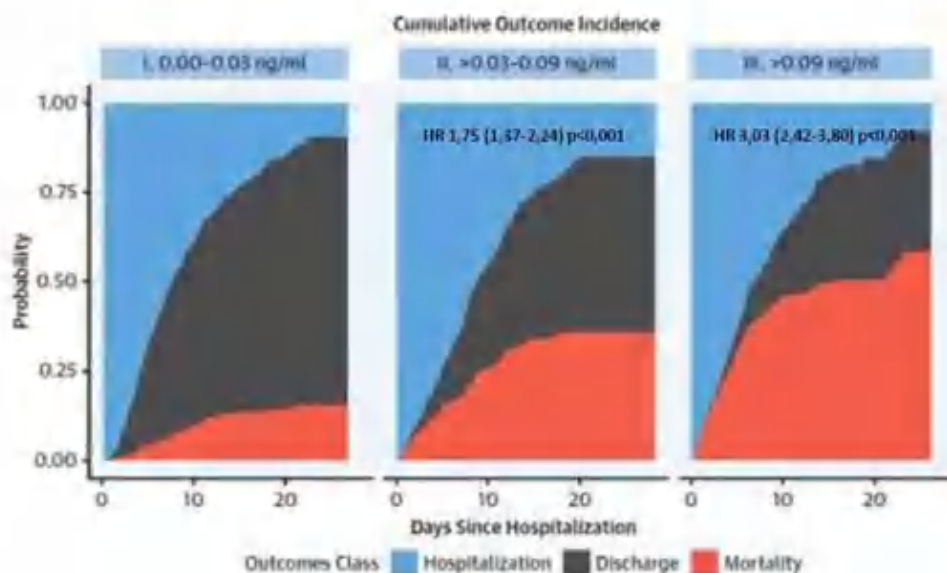
Daño miocárdico (Tn) y COVID-19

JACC Review Topic of the Week

Yader Sandoval, MD,^a James L. Januzzi, Jr, MD,^b Allan S. Jaffe, MD^{a,c}

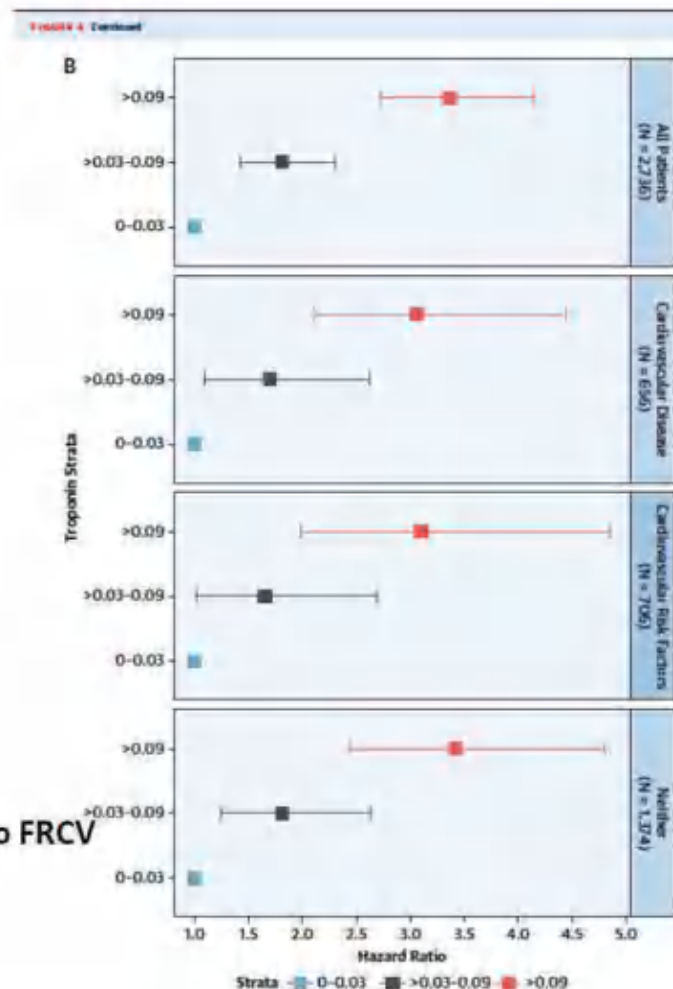
- Incidencia 10-40% de los hospitalizados por COVID tienen Tn alta
- Correlación con:
 - Severidad enf
 - Niveles marcadores trombóticos e inflamatorios (ferritina, IL6, dimero D, PCR...)
 - Edad y FRCV
 - ECV previa
- Peor pronóstico (más marcado que en ptes no COVID)
- No aporta mucho valor px si tienes ya APACHE/SOFA elevado o edad avanzada
- No necesario ETT salvo casos concretos
- Seriación Tn ayuda más que una determinación aislada
- Pocas veces hay estrategias de tto específicos

Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection



Tn I se asocia con mayor mortalidad independientemente de ECV previa o FRCV

3v URL= HR 3,30

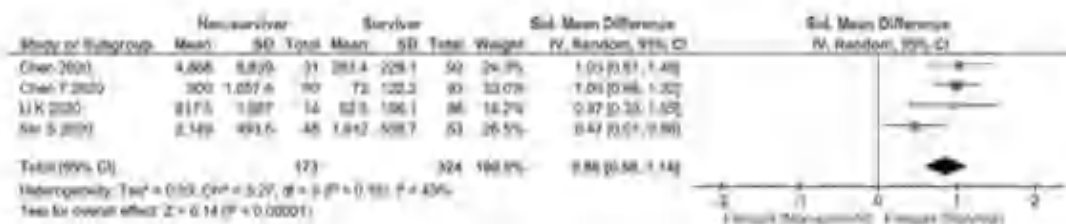


ProBNP y COVID19

Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis

Raymond Pranata¹, Ian Huang^{1,2}, Antonia Anna Lukito^{1,3}, Sunu Budhi Raharjo⁴

- Metanálisis 6 estudios. 976 pts ingresados COVID
- Objetivo: Asociación entre proBNP y mortalidad de pts COVID19

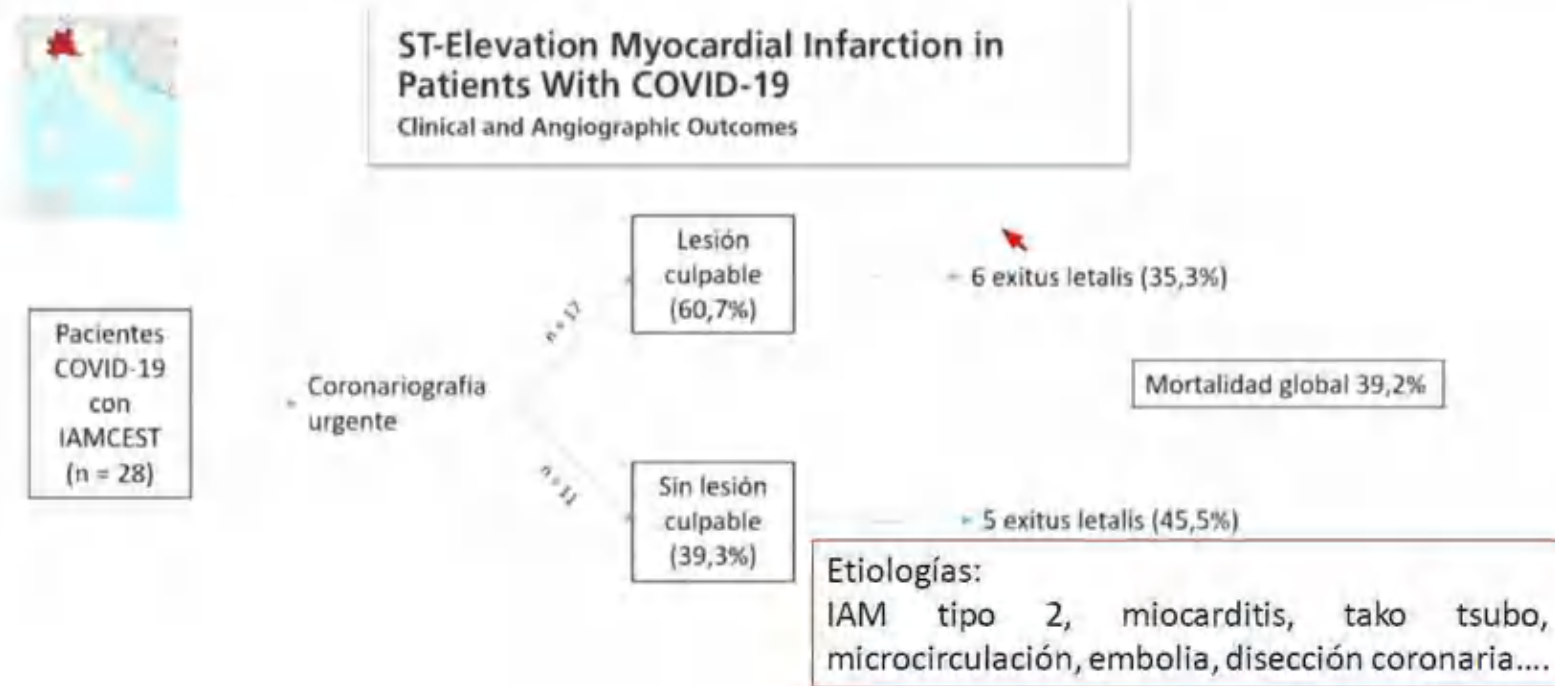


Los pacientes que fallecen tienen niveles de ProBNP más elevados

Niveles de ProBNP más elevados se asocian con mayor mortalidad

Pranata R, et al. Postgrad Med J 2020;0:1–5.

Características del SCA en pacientes COVID19



Características del SCA en pacientes COVID19

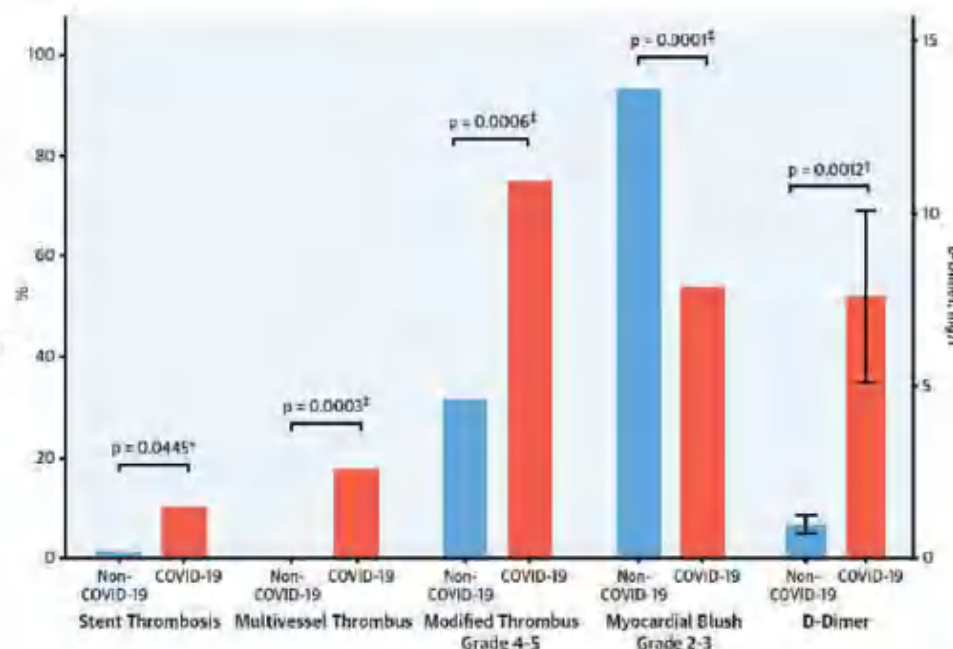


High Thrombus Burden in Patients
With COVID-19 Presenting With
ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

115 IAMCEST
consecutivos

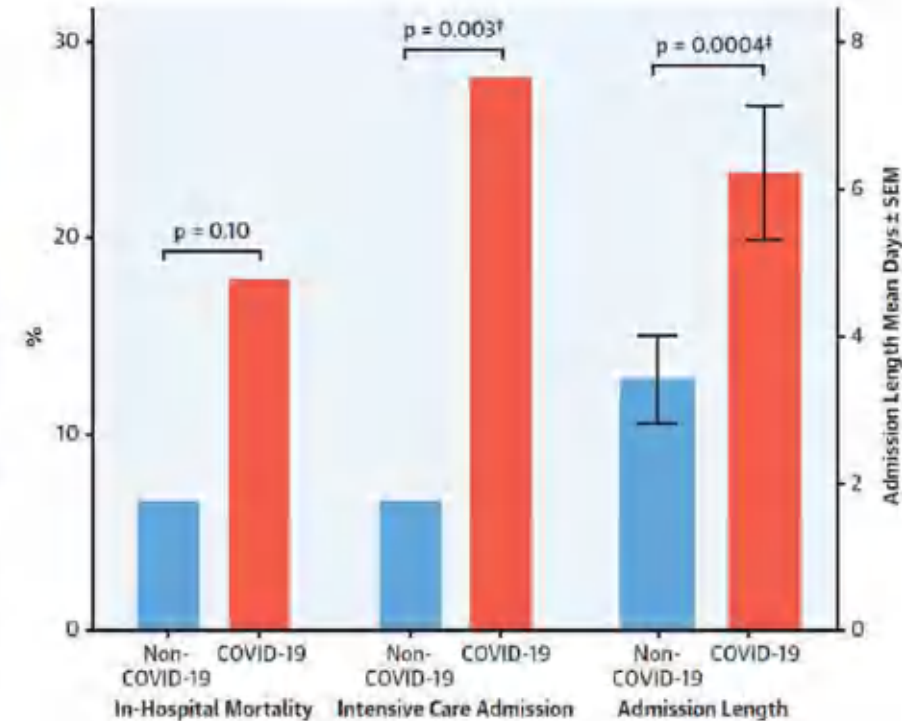
■ Non-COVID-19 (n = 76)
■ COVID-19 (n = 39) **33%**

Angioplastia primaria en todos



Características del SCA en pacientes COVID19

TABLE 1 Baseline Patient Characteristics			
	Non-COVID-19 (n = 76)	COVID-19 (n = 39)	p Value
Laboratory values			
Troponin T, ng/l	369 (78.5-1,109)	1,221 (179-4,143)	0.0028*
TABLE 2 Procedural Characteristics			
	Non-COVID-19 (n = 76)	COVID-19 (n = 39)	p Value
Coronary intervention	74 (97.3)	38 (97.4)	1.000
Door-to-balloon time, min	50 (34.8-57.5)	52 (39-70)	0.248
Procedural success			
Post-PCI TIMI flow grade 3	70 (93.3)	35 (89.7)	0.687
Myocardial blush grade (end) 2-3	70 (93.3)	21 (53.8)	<0.0001†
LV ejection fraction, %	45 (40-55)	42.5 (30-50)	0.019†



Características del SCA en pacientes COVID19



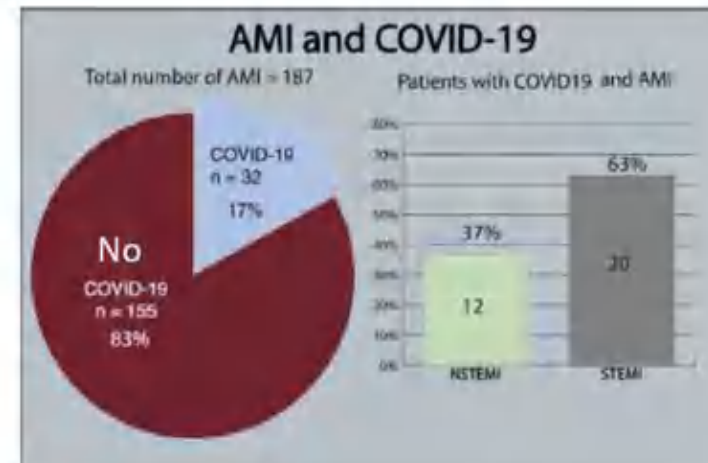
Artículo original

Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio durante la pandemia de COVID-19

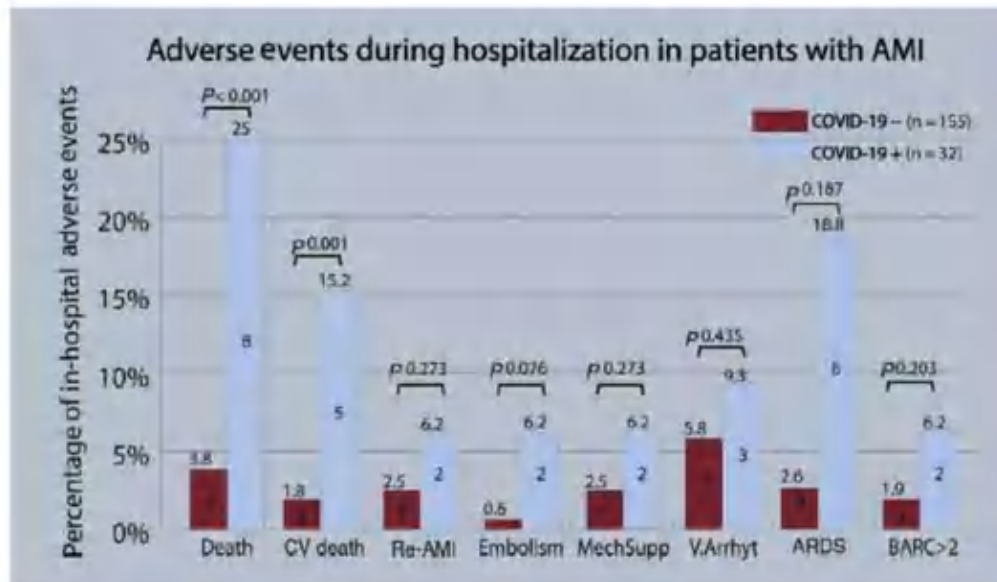
Registro prospectivo 1ª ola 2020
7 centros españoles.
Comparación pts COVID y no COVID

Pacientes COVID19 :

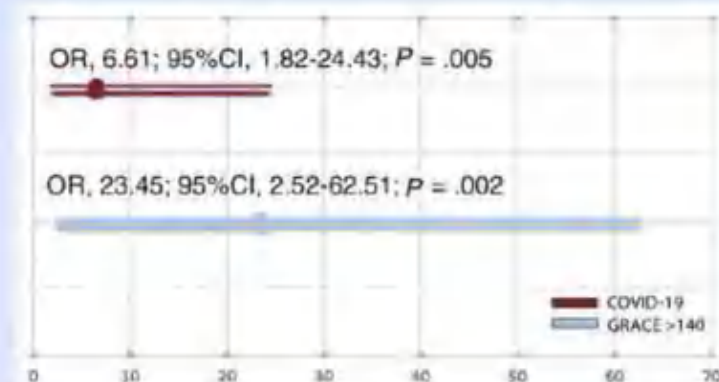
Mas IC Killip III-IV (similar FEVI)
Niveles mayores de D-dímero, PCR, ferritina y menores de linfocitos
Más contenido trombótico en la lesión culpable
Más uso trombectomía
Peor flujo tras ACTP1ª



Características del SCA en pacientes COVID19



Multivariate analysis Independent predictors of in-hospital death



Impacto de la pandemia en SCA



Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care.
The Spanish experience

Registro retrospectivo, 75 centros españoles

Descenso del 27,6% de IAMCEST

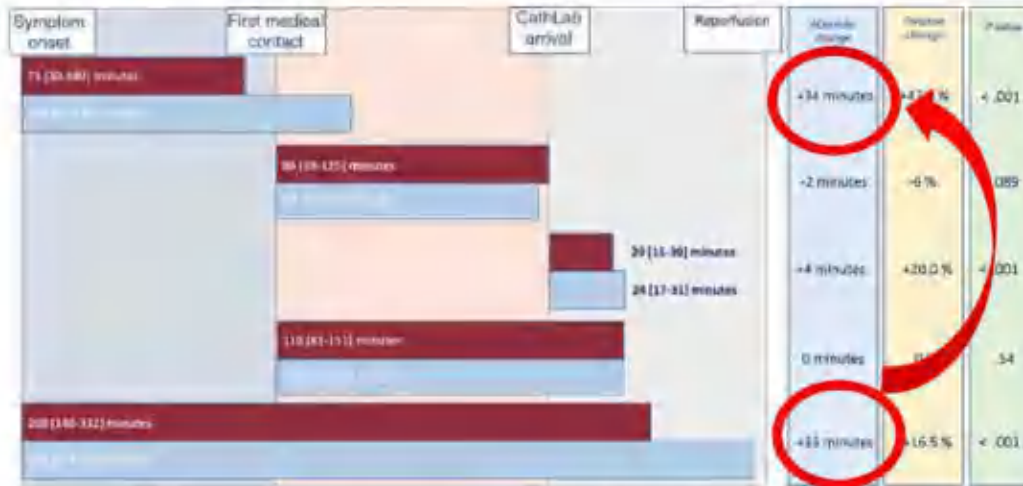
1010 pac--> 330 PCR--> 50 COVID+

Table 1
Baseline clinical characteristics of patients with confirmed diagnosis of STEMI

	Abril 2019 Prior to COVID-19 N=1305	Abril 2020 During COVID-19 N=1005	P
Age, y	63.7 ± 13.2	63.1 ± 12.5	.24
Male sex	1023 (78.4)	786 (78.4)	.99
Clinical history			
Hypertension	647 (50.0)	520 (51.9)	.16
Diabetes	324 (25.2)	326 (32.6)	.15
Hyperlipidemia	582 (45.8)	466 (46.7)	.67
Current smoker	581 (45.7)	442 (44.6)	.60
Previous coronary artery disease	131 (10.2)	139 (13.9)	.006
First medical contact			
Out-of-hospital emergency medical service	403 (35.8)	424 (42.3)	.017
Primary care centers	319 (24.6)	219 (21.8)	.012
Non-PCI hospitals	266 (20.6)	192 (19.1)	.017
PCI hospitals	246 (19.1)	168 (16.7)	.017
Overseen strategy at first medical contact			
pPCI	113 (8.7)	38 (3.8)	.06
Reperfusion			
Diagnosis: transfer to pPCI hospital for decision	55 (6.7)	71 (7.1)	.86
Diagnosis: transfer to non-pPCI hospital for decision	30 (1.6)	17 (1.7)	.86
Complications before PCI			
Ventricular fibrillation	34 (3.4)	63 (6.2)	.05
Asystole	15 (1.1)	5 (0.5)	.092
Cardiogenic shock	53 (4.1)	42 (4.1)	.98
Mechanical ventilation	42 (3.2)	37 (3.7)	.56



Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience



2019
2020

Figure 4. Time intervals between symptom onset and reperfusion.

Table 4
In-hospital outcomes of patients with confirmed diagnosis of STEMI

	Prior to COVID-19 N=1305	During COVID-19 N=1009	P
Mortality	67 (5.1)	75 (7.5)	.019
Acute stent thrombosis	11 (0.8)	11 (1.1)	.54
Major bleeding	8 (0.6)	11 (1.1)	.21
Cardiogenic shock after PCI	75 (5.7)	48 (4.8)	.29
Pulmonary edema after PCI	30 (2.3)	17 (1.7)	.30
Mechanical ventilation after PCI	31 (2.4)	19 (1.9)	.42
Mechanical complication	5 (0.4)	9 (0.9)	.12

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
PUBLISHED BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

Vol. 78, No. 25, 2020

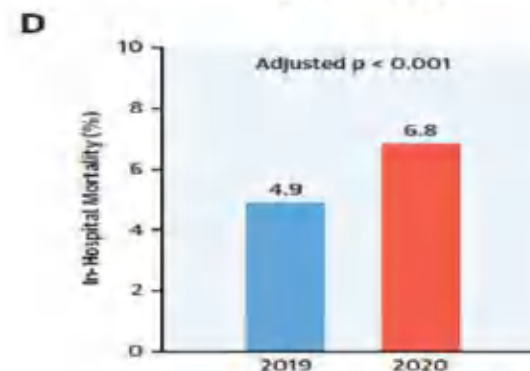
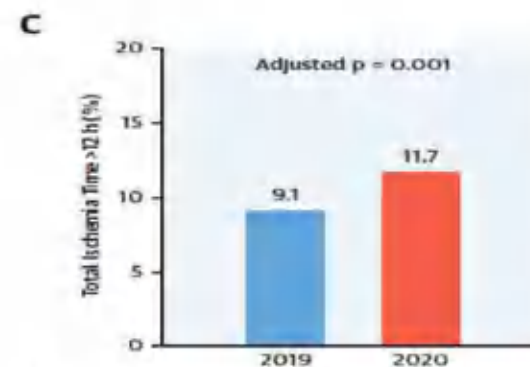
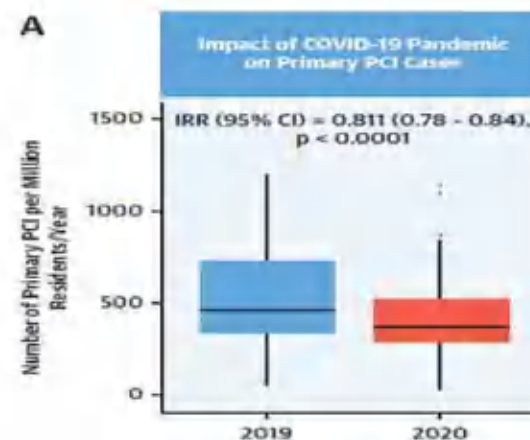


Impact of COVID-19 Pandemic on Mechanical Reperfusion for Patients With STEMI

Registro retrospectivo Marzo Abril 2019-2020
40 centros europeos
Objetivo: tasa de PCI, tiempos y muerte hospitalaria

RESULTADOS (ptes 2020 vs 2019)

Reducción 19% ACTP1ª (sobre todo en los pacientes HTA)
Mayor tiempo de isquemia , y tiempo door to balloon
Mayor tasa de mortalidad

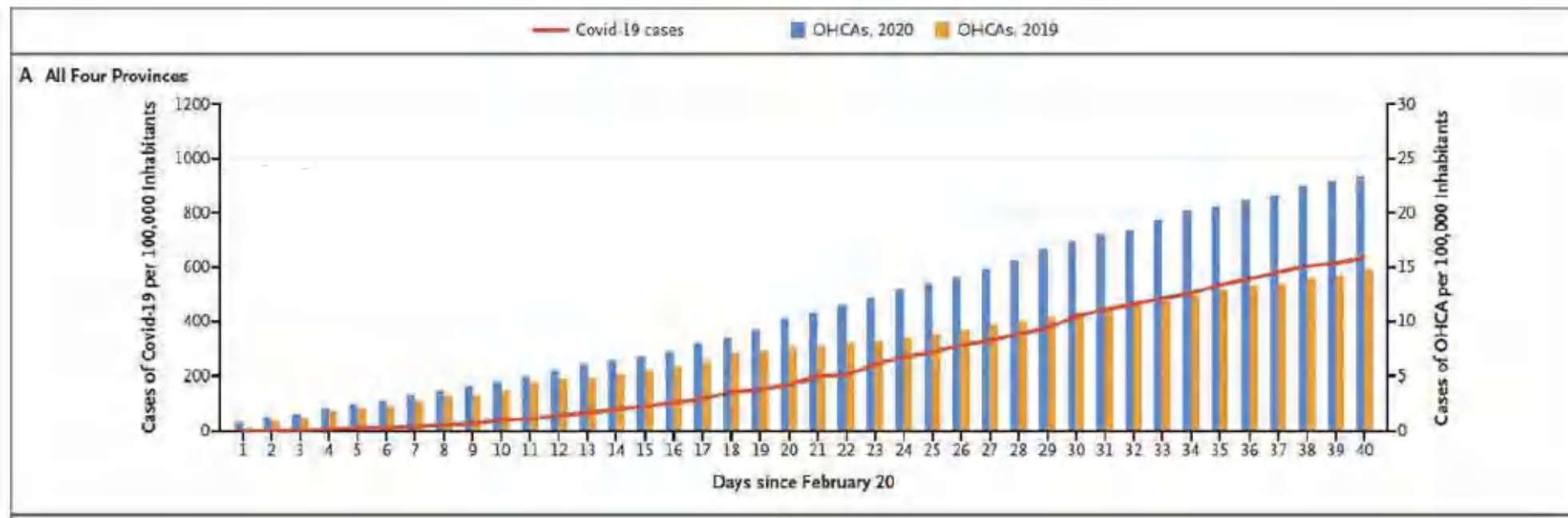


CORRESPONDENCE

Out-of-Hospital Cardiac Arrest
during the Covid-19 Outbreak in Italy

during the Covid-19 Outbreak in Italy

229 PCR extrahospitalarias 2019
362 PCR extrahospitalarias 2020 } Aumento 58%

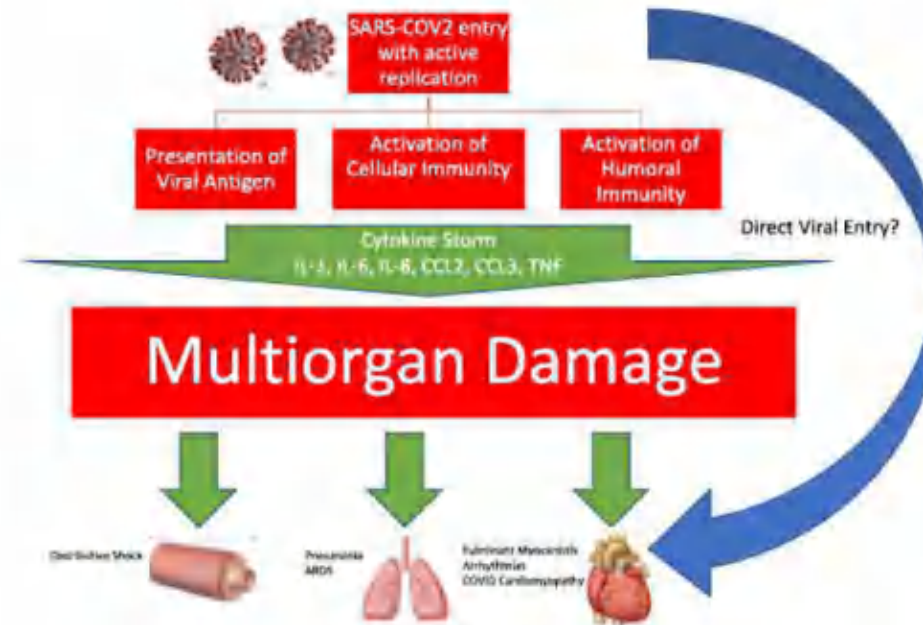


Miocarditis

Mecanismos afectación miocárdica por covid-19



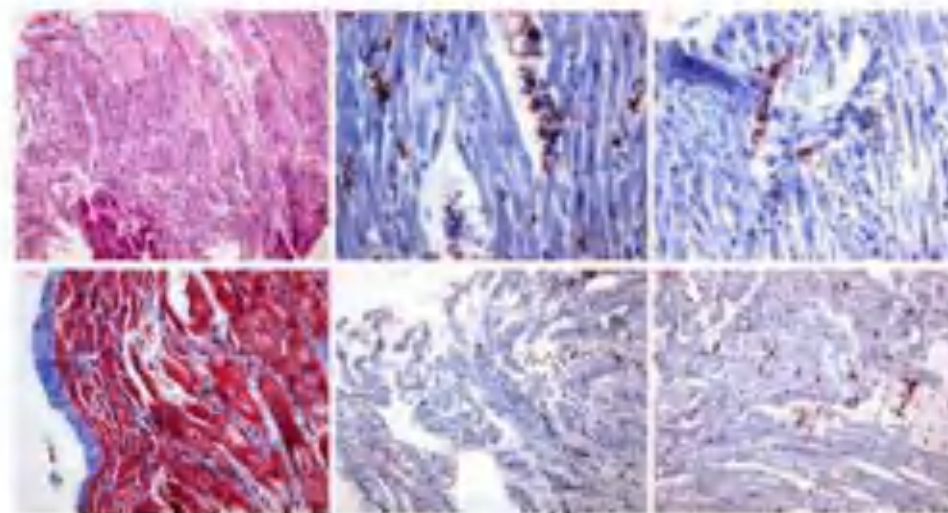
- Daño tisular por el virus (receptor ECA-2): Miocarditis linfocítica con o sin pericarditis
- Inflamación, tormenta citoquínica -> aumento permeabilidad endotelial y edema intersticial
- Autoinmunidad
- Trombosis
- Isquemia
- Miocardiopatía de estrés
- Sobrediagnóstico de miocarditis en Covid-19 no confirmado por biopsia endomiocárdica (Case reports)



Pirzada A. et al. CJC Open 2 (2020) 278e-285

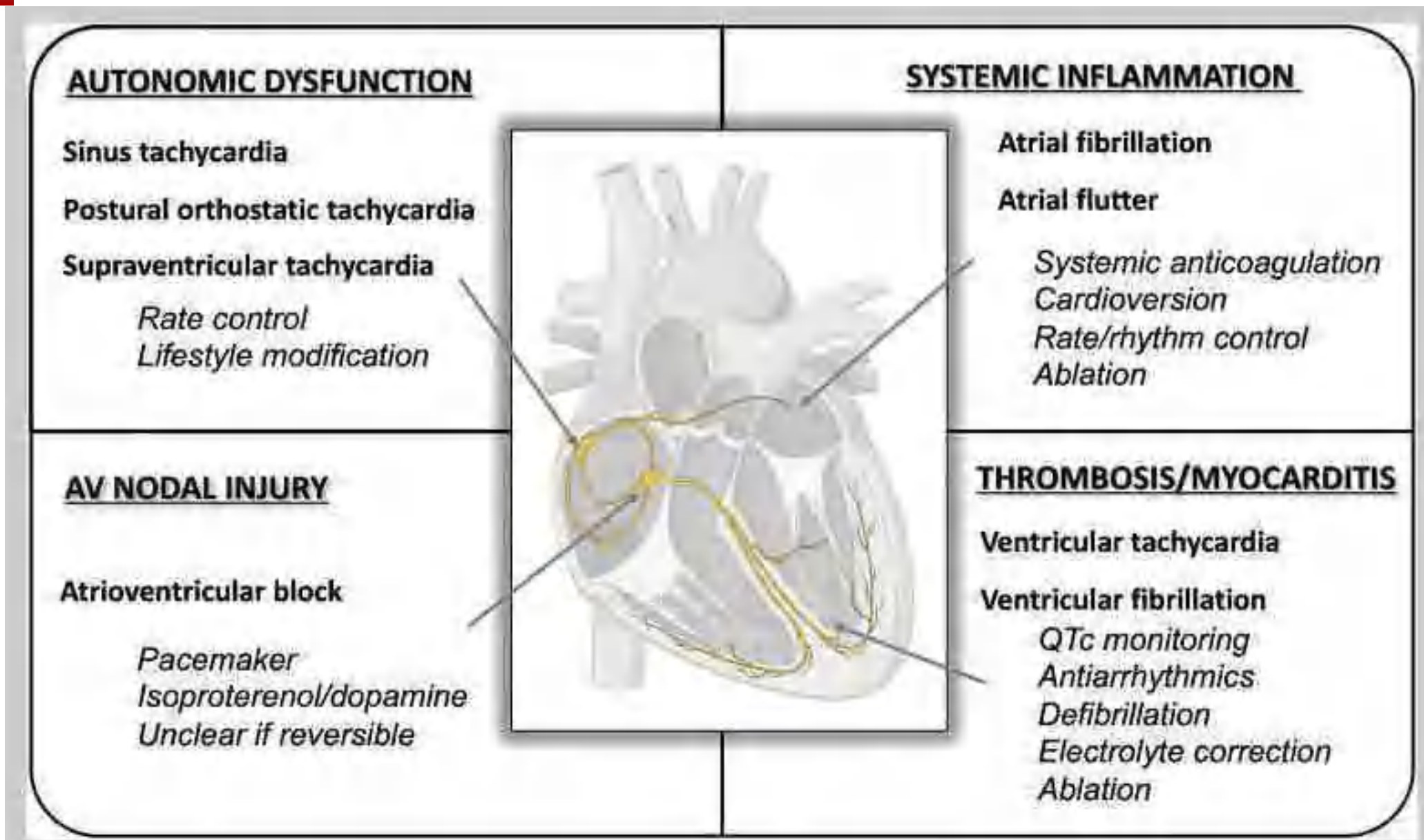
Biopsia endomicárdica

- Miocarditis linfocítica
- Miocardiopatía inflamatoria aguda
- Genoma SARs COV-2 pocas veces en músculo cardíaco
- Estudio alemán, multicéntrico 104 BEM sospecha miocarditis COVID (no PCR)
 - 60% hipertrofia miocardio y edema
 - 4,8% genoma virus +, tejido intersticial de granulación, perinecrosis, céls T, linfocitos, macrófagos...
 - Inflamación, obliteración y daño arterial (vasculitis e isquemia).



Escher F. et al. ESC Heart Failure (2020) 00, 1–9

Arritmias



Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients with COVID-19

Am J Cardiol. 2021 Feb. Epub ahead of print.

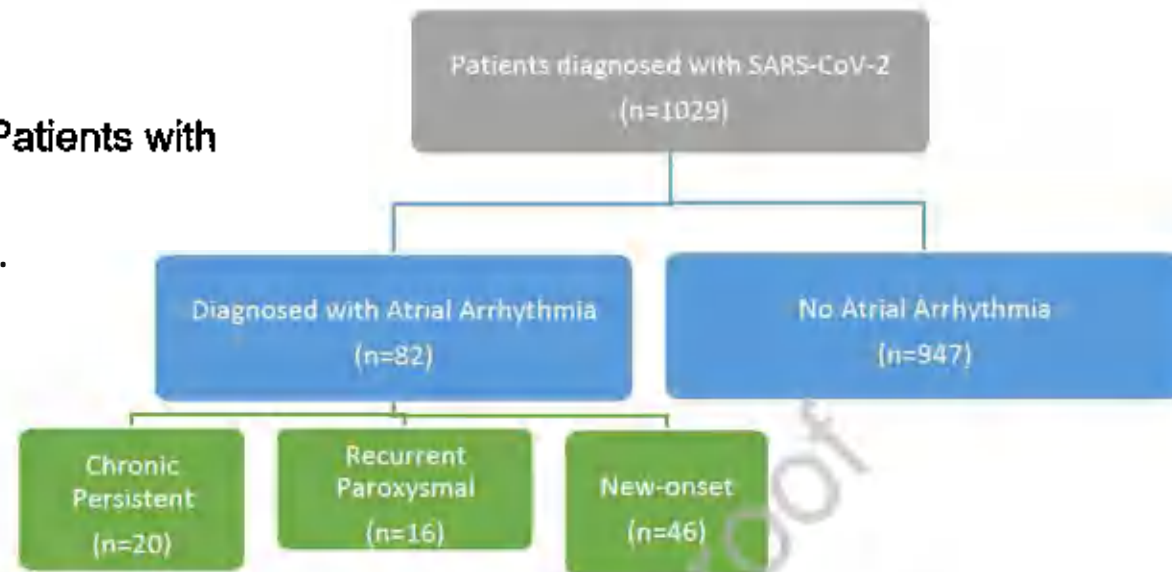


Figure 1: Flowchart of the patients who participated in our study

Descargado para Anonymous User (n/a) en Hospital Universitario
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin



Figure 2: Distribution of outcomes in atrial arrhythmia and its different patterns of presentation

Conclusiones

- Se ha **acelerado** la capacidad investigadora con **reducción de tiempos** en tramites.
- Ha habido articulos muy importantes que se han retractado. **Cuidado con las prisas.**
- El **aumento de biomarcadores** cardiacos **ensombrece** el pronostico
- Se **retrasa el contacto medico** ante los sintomas con aumento mortalidad en el infarto
- **Aumentan las PCR** extrahospitalarias
- No tanta miocarditis como se postuló al inicio
- **Mucha arritmia y esperemos que mucha de ella sea transitoria.**

Los médicos de Atención Primaria frente al COVID-19

Francisco L. Gómez Serrano (CS Alameda)

Francisco Muñoz González (CS Segovia)

El inicio en China

- 31 de diciembre de 2019: La Comisión Municipal de Sanidad de Wuhan (Hubei, China) informa de **27 casos de neumonía de etiología desconocida**



- 7 de enero de 2020: identifican el **nuevo coronavirus 2019-nCoV**
- 12 de Enero de 2020: Las autoridades chinas comparten la **secuencia genética**
- 23 de enero de 2020: China confirma la **transmisión de persona a persona**
- 30 de enero de 2020: declarada **Emergencia Internacional de Salud Pública**

Preocupación en España

- 24 de enero de 2020: **Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (Ministerio de Sanidad)**
- 12 y 13 de febrero de 2020: **Medidas para prevenir la transmisión del virus, colocación y retirada de EPI**
- 19 de febrero de 2020: se adapta el procedimiento a la Comunidad de Madrid
- 27 de febrero de 2020: **teléfono 900 102 112** para dudas de los ciudadanos



Los Centros de Salud se preparan (febrero)

- Circuitos de zonas restringidos si sospecha de caso
- Medidas de protección para pacientes y profesionales
- Limpieza y desinfección de salas ante sospecha
- Residuos y material desechable



Declaración de pandemia

- 11 de marzo
 - **Pandemia global (OMS)**
- 14 de marzo
 - **Estado de alarma en España**



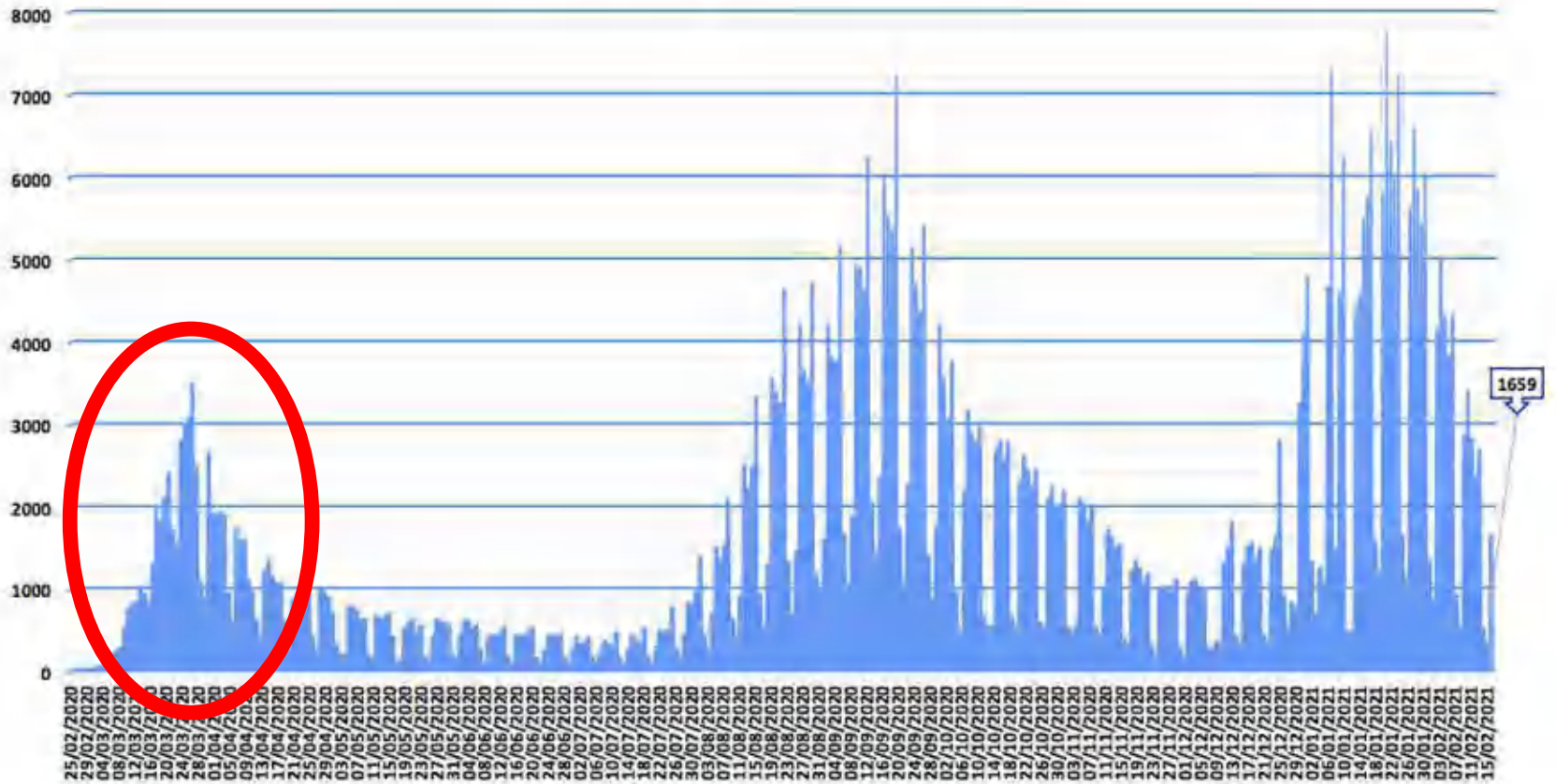


Comunidad
de Madrid

CONSEJERÍA DE SANIDAD



Evolución casos positivos de Covid-19



Fuente: Dirección General de Salud Pública.

Aumento progresivo de casos (marzo)

Reorientación de la asistencia:

- Se prioriza la **consulta telefónica**
- **Agendas específicas:**
 - **Atención a pacientes COVID**
 - **Atención presencial a urgencias y no demorables en el centro y en domicilios**



Aumento progresivo de casos (marzo)

Organización:

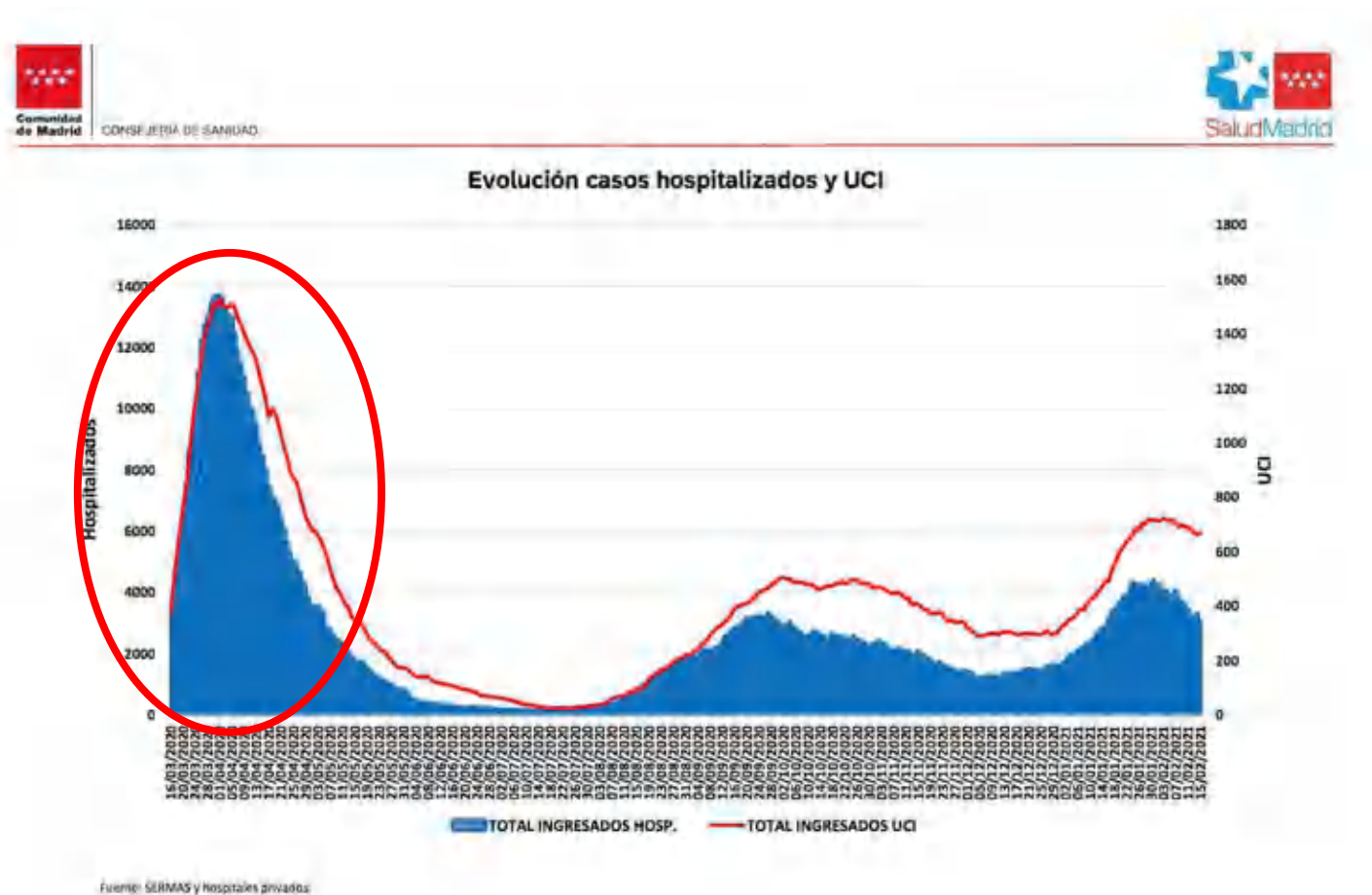
- **Mesas de valoración** para la accesibilidad a los centros (distancia, temperatura, síntomas, etc.)
- **Medidas de prevención y protección** para filtrar personas con síntomas COVID o contactos
- **Circuitos COVID (pediatría y adultos) y no COVID**
- Las **agendas genéricas** (COVID, no COVID, urgencias, domicilios)
- **Mecanismos de coordinación con el hospital de referencia (FJD)**
- **Coordinador COVID**
- **Se suspende la docencia presencial**

La situación se complica...

- Los profesionales se enfrentan a **agendas inmensas de personas** que solicitan atención.
- Apertura de algunos **centros los fines de semana**
- Atención domiciliaria a pacientes COVID, pacientes muy graves que fallecen
- **Preocupación por infectarse y a transmitirlo** a los familiares
- **Precariedad:**
 - En el abastecimiento de **EPI** a los centros.
 - Dificultades para realizar PCR a profesionales



La situación se complica...



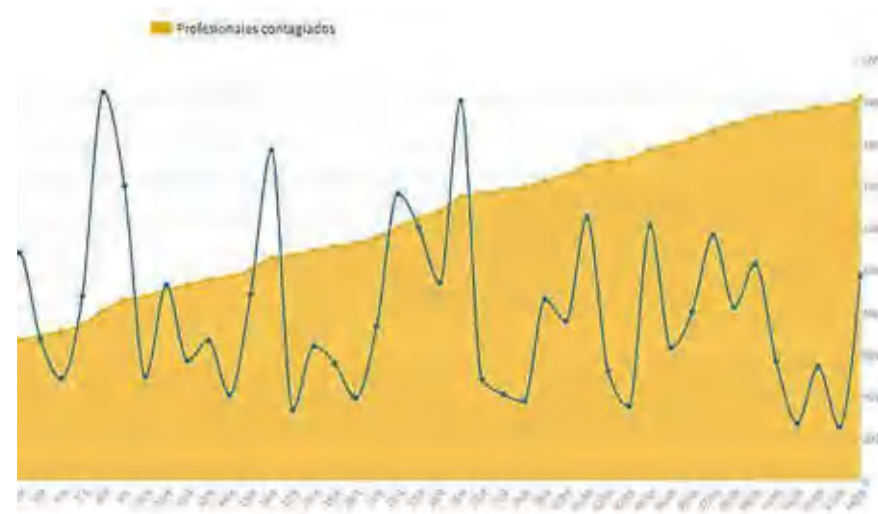
.... se buscan soluciones

- **Compartir la información científica** como nunca
- **Residentes de medicina y enfermería de familia** a sus centros
- **Protocolos de manejo de casos y contactos**
- **Medidas administrativas:**
 - Revisión tratamientos en el MUP
 - No es preciso recoger partes de IT
- A finales de marzo se abre el **Hospital de IFEMA**
- Aumento del **trabajo en equipo**



... y se complica más....

- Los centros de salud están **mermados de personal**
 - **Contactos no afectados pero que precisan cuarentena**
- **Profesionales sanitarios adaptados**
 - En DANO: 297 de unos 1700 trabajadores
- **Profesionales sanitarios afectados**
 - 50.000 afectados en la primera ola
 - 118.063 hasta finales de Enero
- **Profesionales derivados a IFEMA**
 - 1250 sanitarios



.... se encuentran algunas soluciones

- **Comunicación mediante Zoom** con las Direcciones
- Apoyo emocional y psicológico para los profesionales (**psicólogos AP**)
- Posibilidad de derivar desde AP a **hoteles medicalizados**
- **Documentos de los Servicios de Farmacia**



Etapa de transición (junio-agosto)



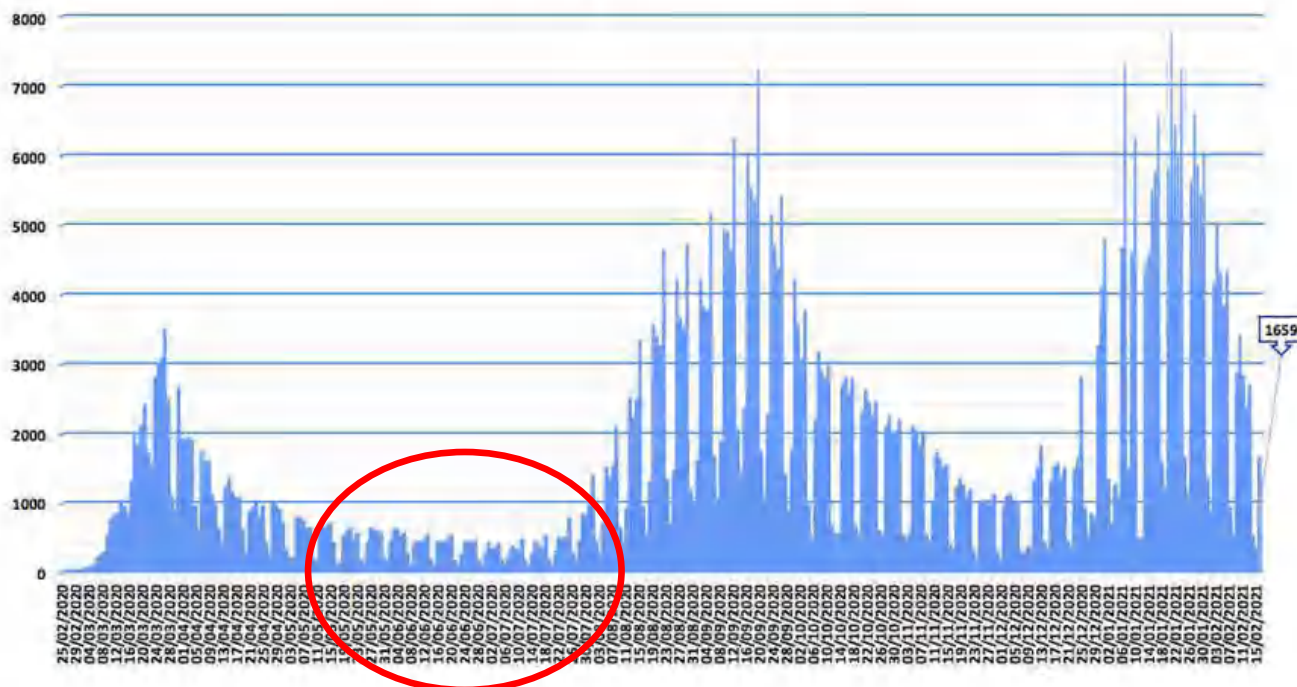
Comunidad de Madrid

CONSEJERÍA DE SANIDAD



SaludMadrid

Evolución casos positivos de Covid-19



Fuente: Dirección General de Salud Pública.

Etapa de transición (junio-agosto)



Se mantiene la **SEGURIDAD**

- **Mesas de valoración**
- **Circuitos COVID y no COVID**
- **Señalamiento institucional**
- Atención a **pacientes COVID, contactos y seguimiento**
- Prioritaria la **consulta telefónica**

Se clasifican los Centros de Salud en función de sus condiciones para atender adecuadamente a pacientes con sospecha de COVID

Etapa de transición (junio-agosto)

Recuperar la **ACCESIBILIDAD**:

- Agendas nominales
- **Consulta presencial**
- **Priorizar** domicilios, oncológicos, patologías crónicas
- Retomar **actividades preventivas**
- **Motivos no consultados** durante la pandemia

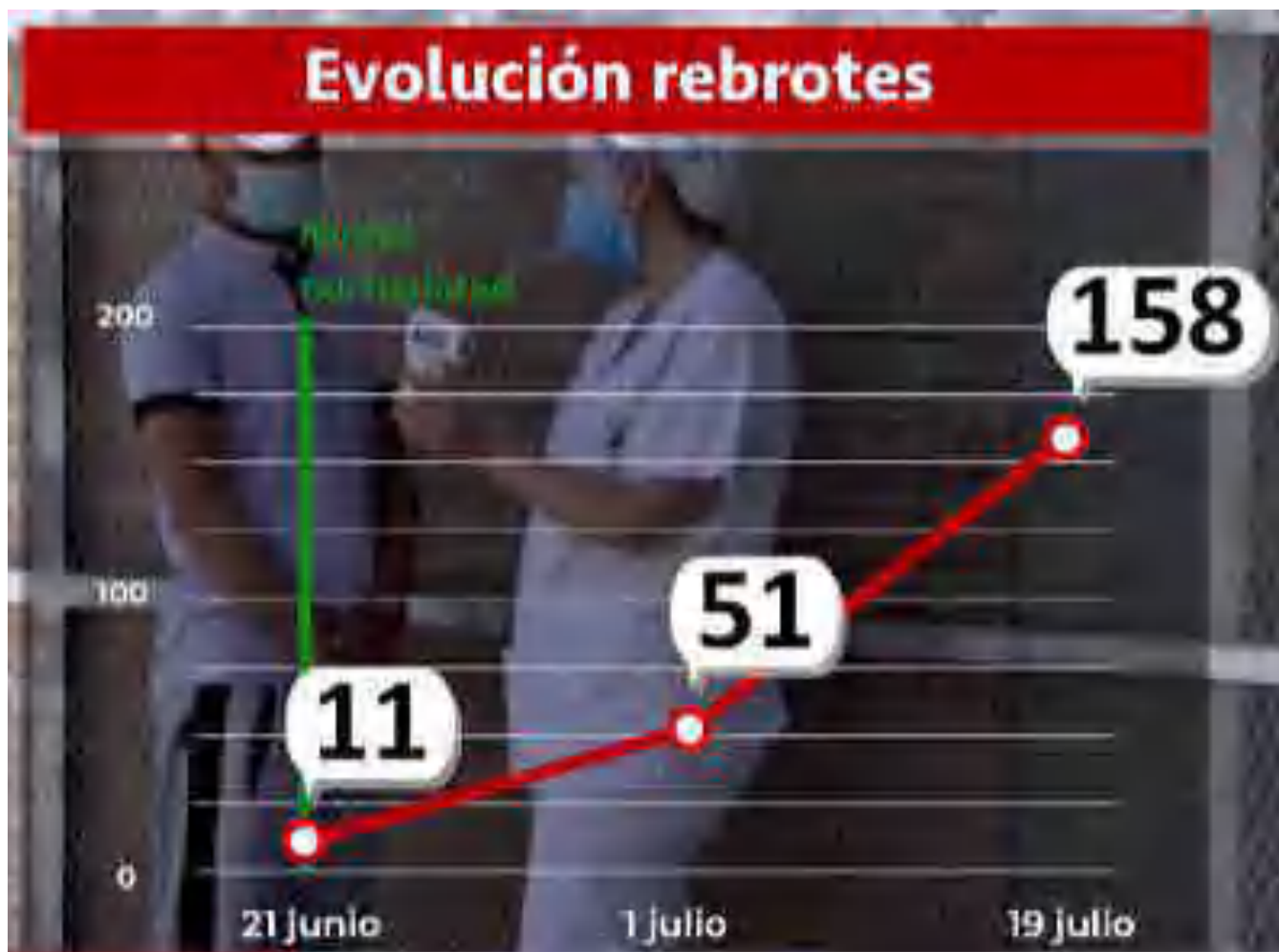


Etapa de transición (junio-agosto)



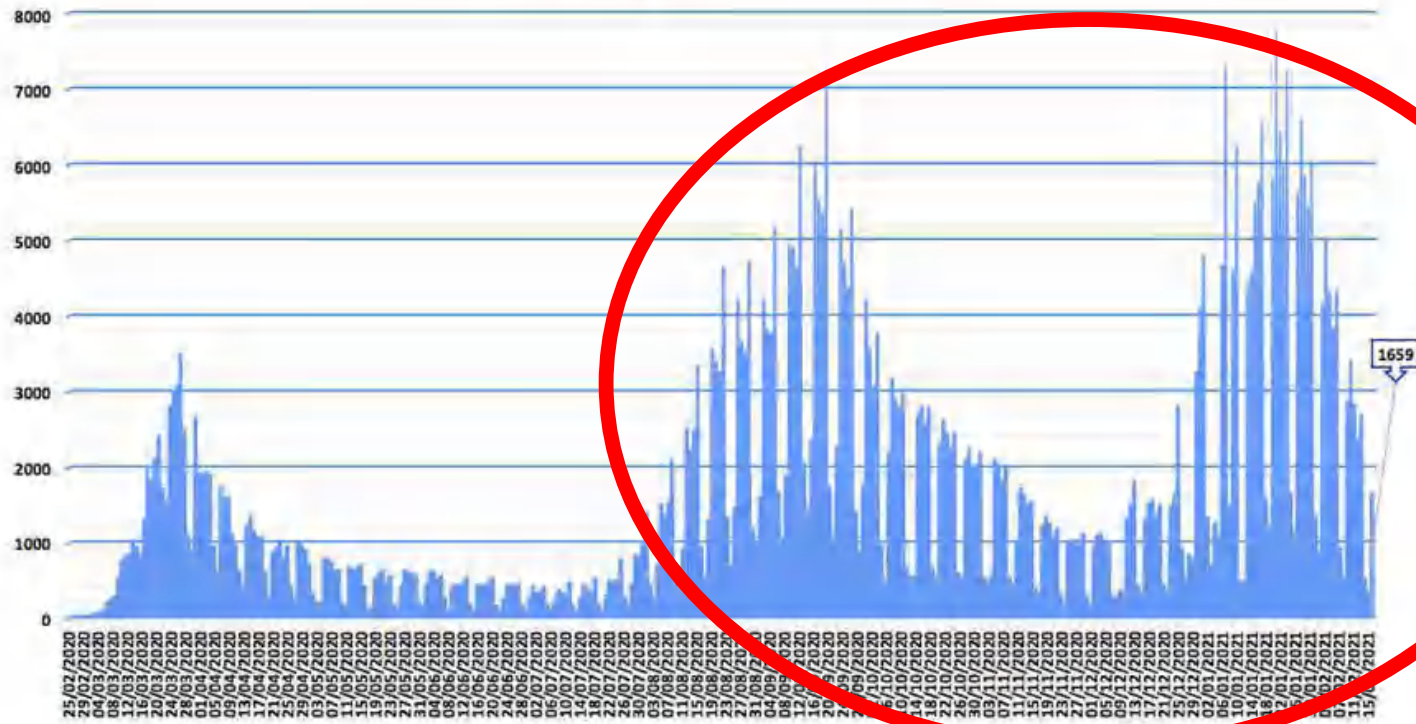
- Estudio de **seroprevalencia**.
- Test de **anticuerpos**, test rápido **antigénico**, **serología COVID**.
- **Unidades de Apoyo** reinician la atención.
- Recomendaciones de la **Cartera de Servicios**
- **Boletín** de actividades y novedades COVID
- **Pero, ... no hay suplentes para el verano**

Etapa de transición (junio-agosto)



Y llega la segunda ola (septiembre-febrero)

Evolución casos positivos de Covid-19



Fuente: Dirección General de Salud Pública.

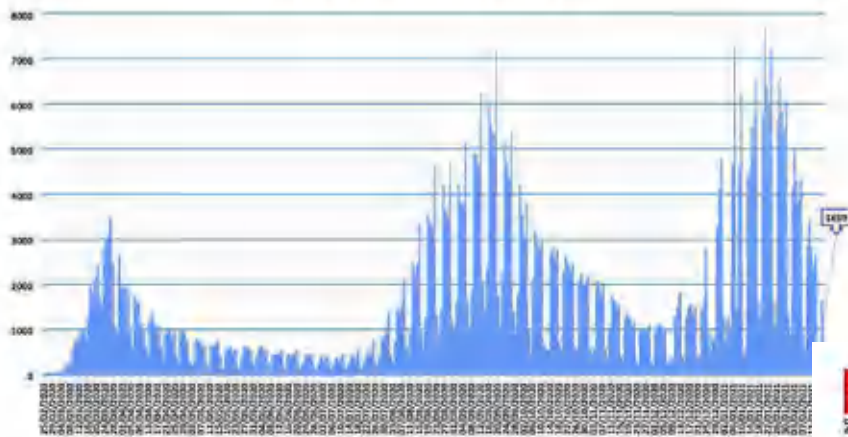
... y la tercera (septiembre-febrero)



GOBIERNO DE MADRID



Evolución casos positivos de Covid-19



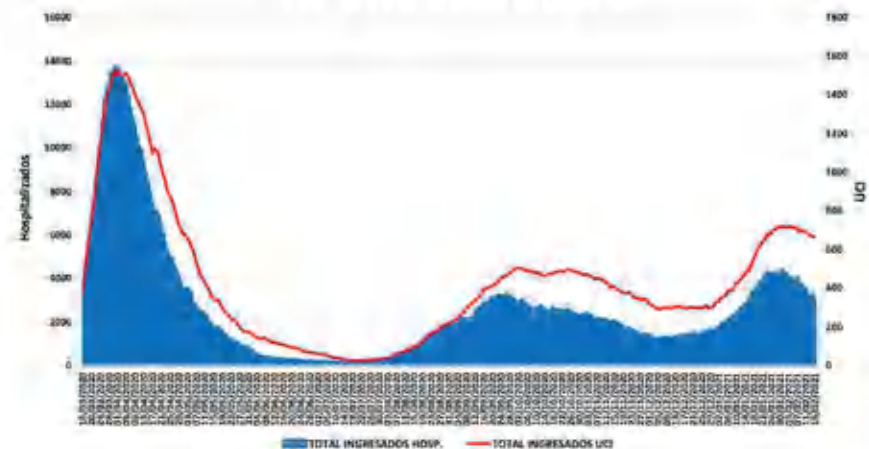
Fuente: Dirección General de Salud Pública



GOBIERNO DE MADRID



Evolución casos hospitalizados y UCI



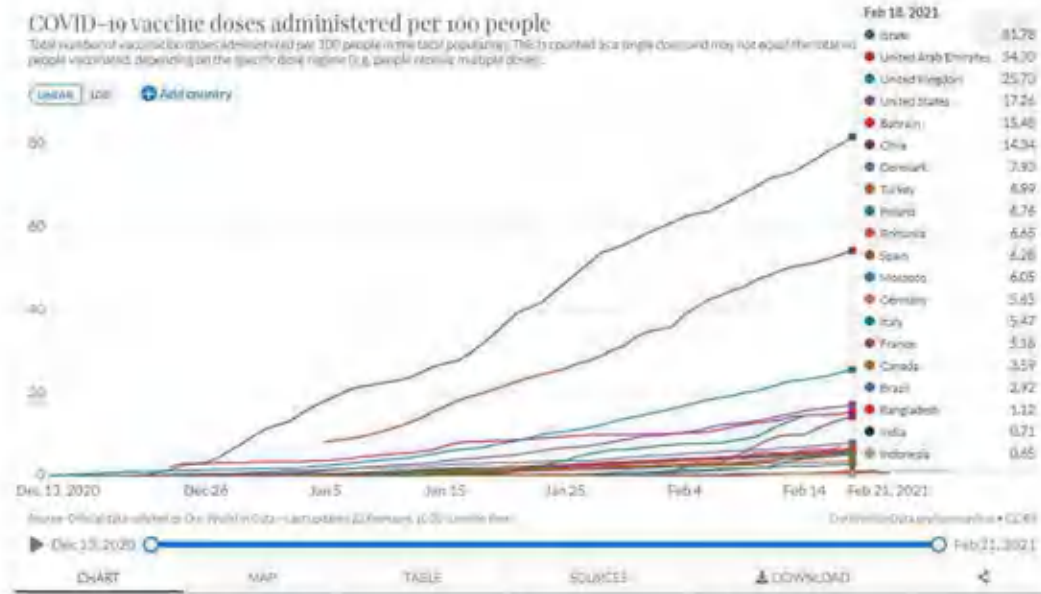
Fuente: SIMA y hospitales grupos

La segunda y tercera ola (septiembre-febrero)



- De nuevo, **desbordamiento de trabajo**
- Se **suman actividades** (vacuna de la gripe, se reactiva el cribado colorrectal,...)
- Llegan algunos **refuerzos de Área**
- **Gestores-rastreadores COVID**
- **Acto TELCV** en agendas de enfermeras

Y llegaron las vacunas



Fuente: Mapa de [Our World in Data](#) a partir de datos publicados por fuentes oficiales.

- Para personas que viven en las residencias y cuidadores
- Para sanitarios
- Para población general

Algunas reflexiones...

- Ha sido un **año durísimo** para los profesionales que trabajan en sanidad... que han dado una **respuesta encomiable**
- Con un alto porcentaje de **profesionales infectados**
- Ambiente laboral de **gran incertidumbre**



Más reflexiones...

- Los equipos han estado sometidos a **mucha tensión, con gran sobrecarga laboral y emocional**, sostenida en el tiempo
- **Afectación en la esfera psíquica**
- **Disminución del seguimiento de patologías crónicas**
 -  Consultas de seguimiento AP
 -  Análisis de control
 -  Interconsultas desde AP



Y más reflexiones...



- Mayor colaboración entre estamentos
- Generosidad en el intercambio de información médica
- Importancia de la protocolización de las actuaciones
- Sensación de “un barco en una tormenta”
- Capacidad de adaptación y aprendizaje
- **No nos olvidamos de nuestros compañeros...**

Que hemos aprendido y áreas de mejora



- Deberíamos hacer una reflexión sincera de como ha sido la respuesta a esta crisis
 - "Aprender de los errores"
- La Sanidad Pública hay que cuidarla y reforzarla, si queremos mantener los niveles de calidad que exigen los usuarios y desean los profesionales
 - Mayor inversión en Sanidad
- Hay que cuidar más a los que nos cuidan

Muchas gracias





**IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA**

JUEVES, 25 FEBRERO 2021



Antiagregación en el paciente CV en 2021

Dra. A. Kallmeyer

Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos
Servicio de Cardiología

- Nuevos anticoagulantes. Visión del médico de AP. Dra. Egocheaga
- Antiagregación en el paciente cardiovascular en 2021

“If we can winter this one out, we can summer anywhere”

(Seamus Heaney, 1939-2013)

- Tema de gran extensión
- Con múltiples estudios publicados
- Conclusiones diversas y cambios sucesivos en guías de práctica clínica
- Relativo al espectro de patologías más prevalente de la cardiología
- Existe un *inter regno* de posibilidades entre lo publicado y la experiencia real

Consideraciones iniciales



- ¿Cuál?
- ¿Cuándo?
- ¿Cuántos?
- ¿Por cuánto tiempo?
- ¿Y si surgen complicaciones derivadas de los tratamientos?
- ¿Y qué hacer con la anticoagulación?

- Indicaciones de uso clínico más frecuentes en el paciente cardiovascular
- Pinceladas farmacocinéticas/dinámicas de los principales antiagregantes
- Situaciones complejas en el uso de antiagregantes
- Seguimiento del tratamiento tras la hospitalización/medio plazo

Resaltando las **principales novedades del 2020** y su aplicación a partir de 2021

**2020 ESC Guidelines for the management of
acute coronary syndromes in patients
presenting without persistent ST-segment
elevation**

Antithrombotic treatment

Prasugrel should be considered in preference to ticagrelor for NSTEMI-ACS patients who proceed to PPCI.

It is not recommended to administer routine pre-treatment with a P2Y₁₂ receptor inhibitor to patients in whom the coronary anatomy is not known and early invasive management is planned.

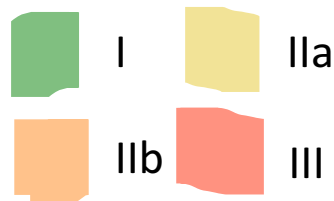
In patients with NSTEMI-ACS who cannot undergo an early invasive strategy, pre-treatment with a P2Y₁₂ receptor inhibitor may be considered depending on bleeding risk.

De-escalation of P2Y₁₂ inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for potent platelet inhibition. De-escalation may be done unguided based on clinical judgment, or guided by platelet function testing, or CYP2C19 genotyping depending on the patient's risk profile and availability of respective assays.

In patients with AF (CHA₂DS₂-VASC score ≥1 in men and ≥2 in women), after a short period of TAT (up to 1 week from the acute event), DAT is recommended as the default strategy using a NOAC at the recommended dose for stroke prevention and single oral antiplatelet agent (preferably clopidogrel).

Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with OACs is recommended after 12 months.

DAT with an OAC and either ticagrelor or prasugrel may be considered as an alternative to TAT with an OAC, aspirin, and clopidogrel in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used.



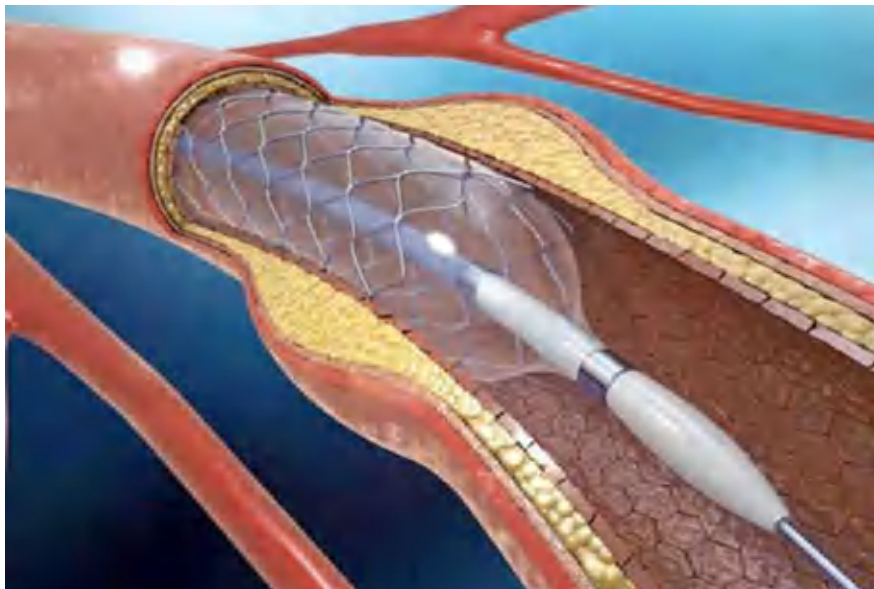
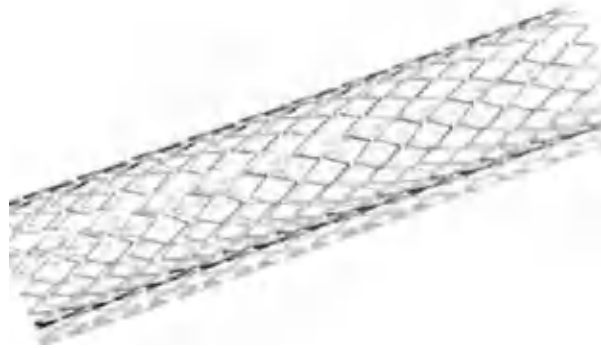
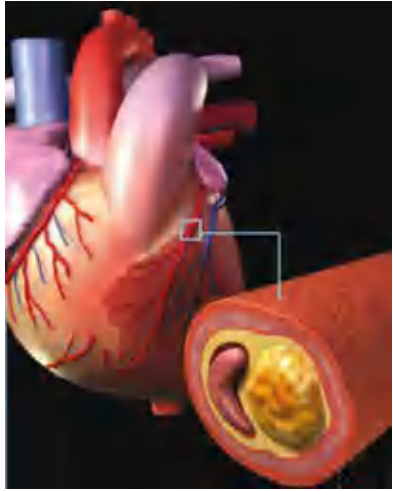
ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) 40, 1–75
doi:10.1093/eurheartj/ehaa575



Indicaciones principales de uso de antiagregantes en Cardiología



Cardiopatía isquémica:

- Síndromes coronarios agudos
- Revascularización coronaria
- Prevención secundaria:
 - DAPT y su duración
 - AAS: tratamiento crónico
- Prevención primaria: ¿AAS?

Aspirin for primary prevention is not recommended in DM at low CVD risk

Aspirin (75 - 100 mg/day) for primary prevention may be considered in patients with DM at very high/high risk in the absence of clear contraindications

Aspirin for primary prevention is not recommended in patients with DM at moderate CV risk.



Otras indicaciones:

- Post procedimientos de intervencionismo estructural
 - AAS + Clopidogrel: 3-6 meses
 - Popular-TAVI (2020): T. antitrombótico simple

Dual antiplatelet therapy should be considered for the first 3–6 months after TAVI, followed by lifelong single antiplatelet therapy in patients who do not need oral anticoagulation for other reasons.

IIa

C

Single antiplatelet therapy may be considered after TAVI in the case of high bleeding risk.

IIb

C

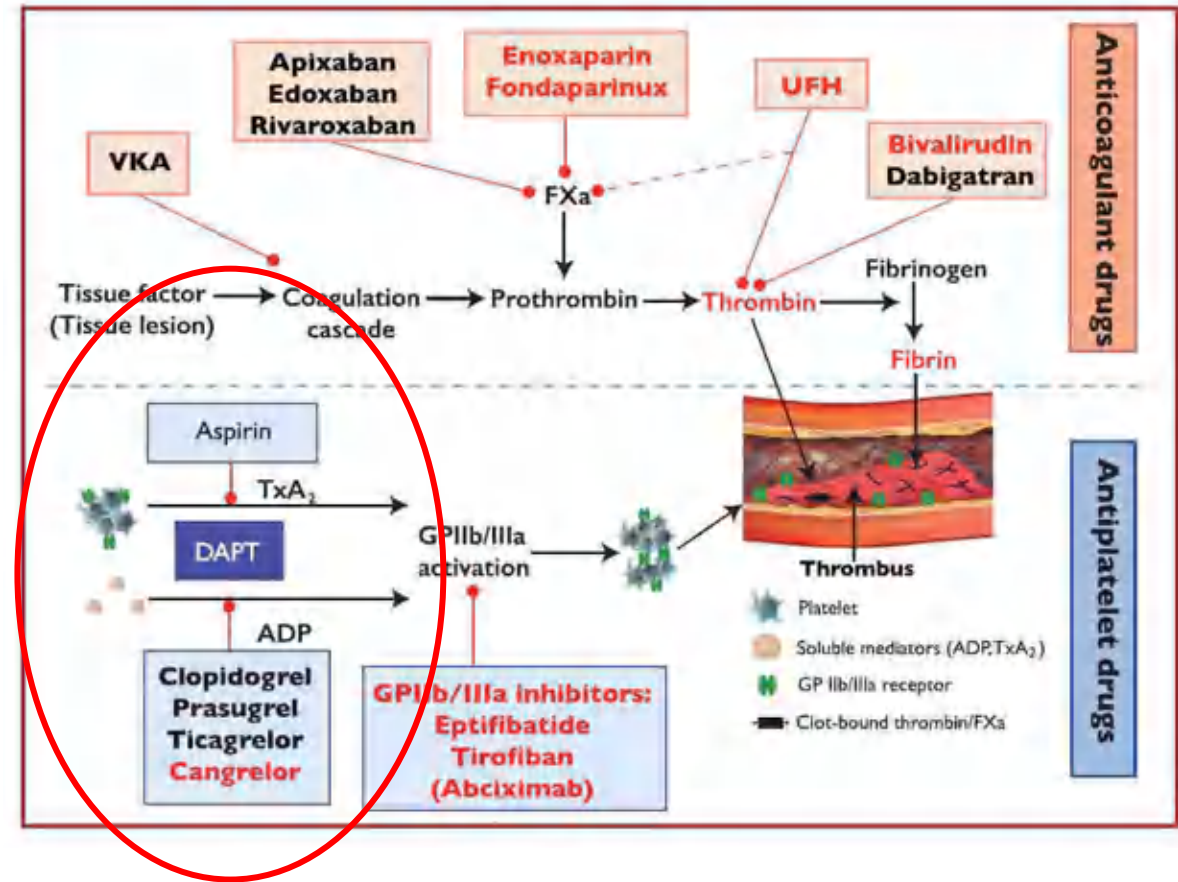
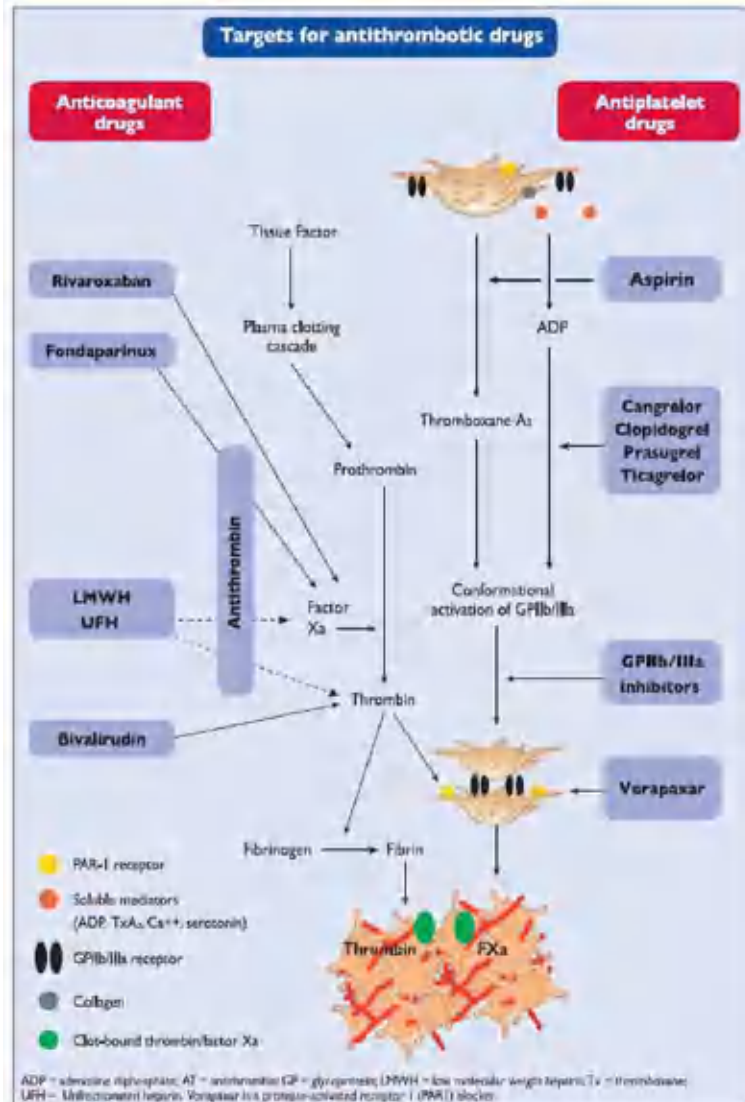
- Postoperatorio de algunas sustituciones valvulares qx

Low-dose aspirin (75 - 100 mg/day) should be considered for the first 3 months after surgical implantation of an aortic bioprosthesis or valve-sparing aortic surgery.

IIa

C

Procesos de agregación plaquetaria y coagulación

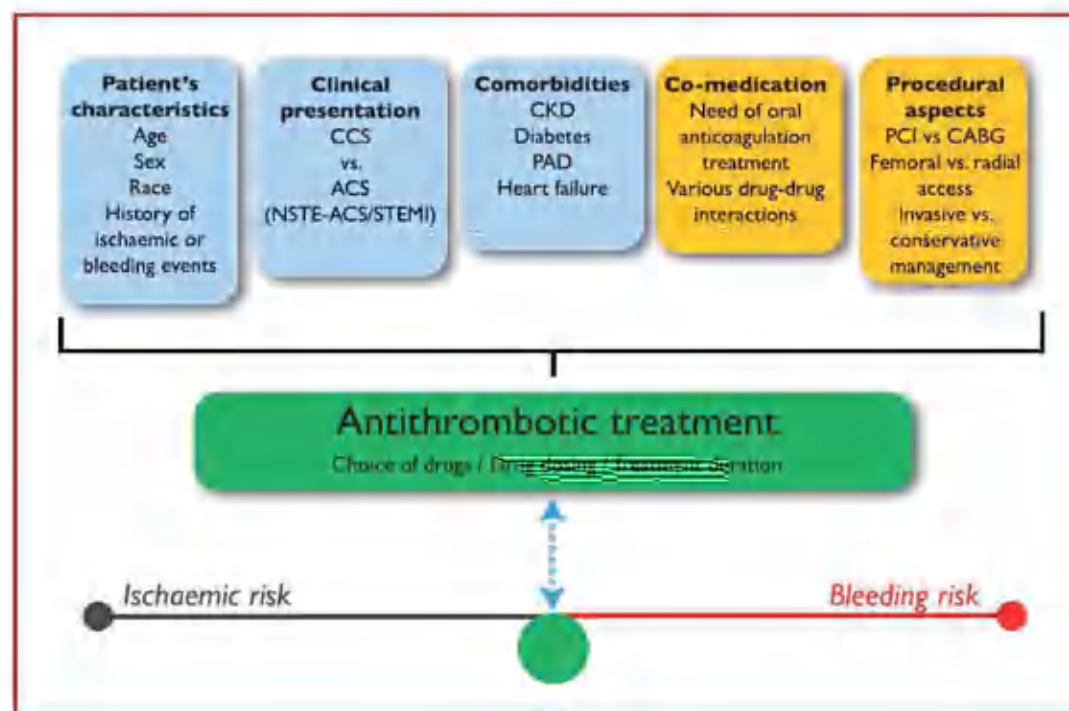


GP IIb/IIIa antagonists should be considered for bail-out if there is evidence of no-reflow or a thrombotic complication.

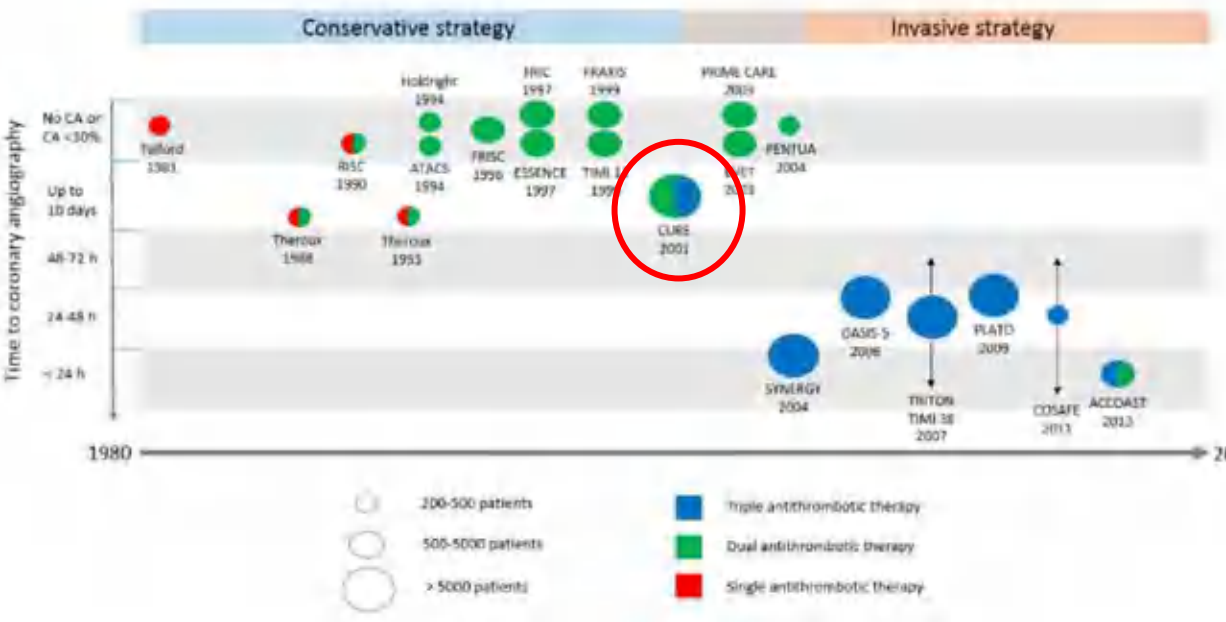
Cangrelor may be considered in P2Y₁₂ receptor inhibitor-naïve patients undergoing PCI.^{184–187}

Antiplaquetarios y cardiopatía isquémica

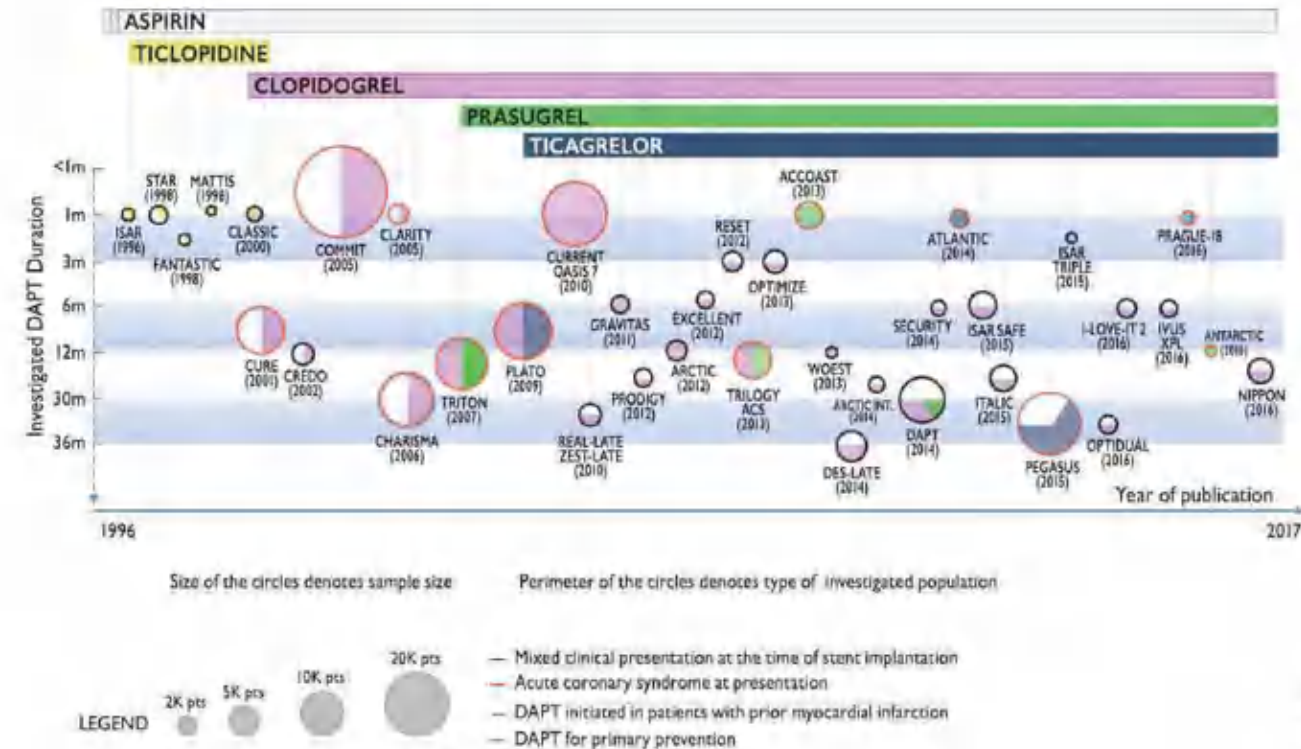
- Tratamiento combinado: bloquear diferentes vías y lograr una mayor potencia antitrombótica (contextos agudos)
- Como todo tratamiento antitrombótico: incremento de riesgo hemorrágico



In illo tempore de los estudios de antiagregación

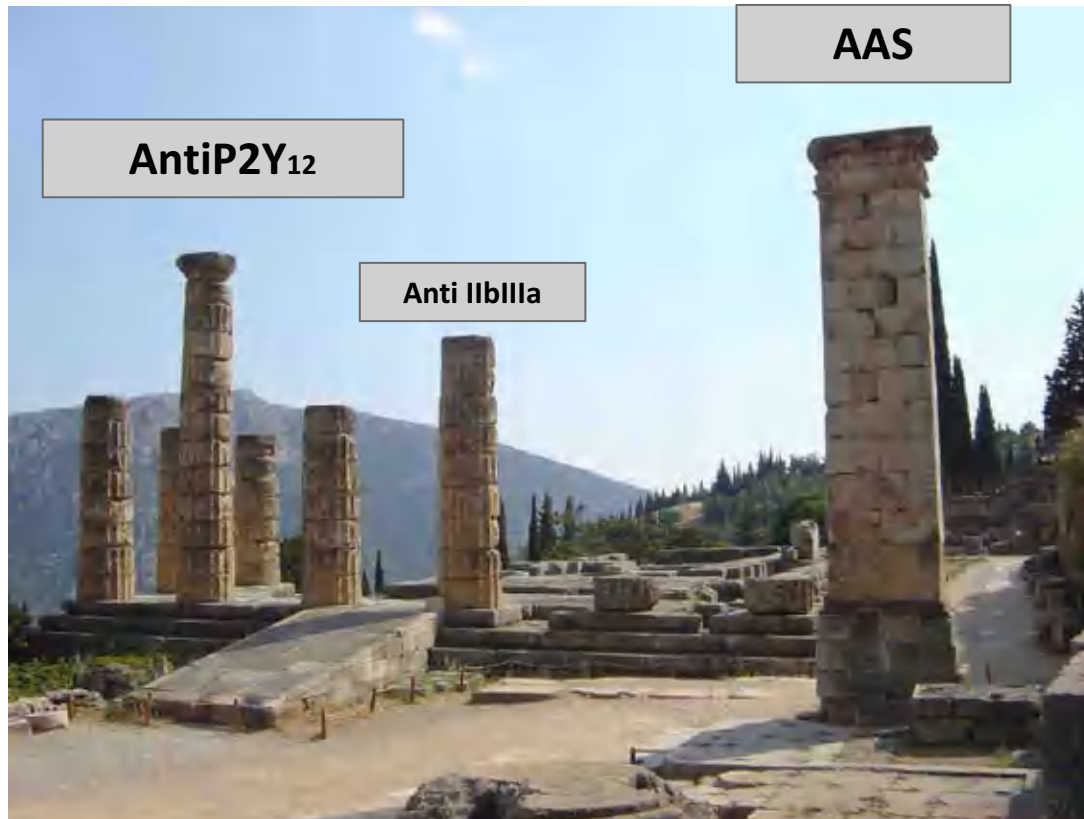


European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy (2020) 6, 43–56
doi:10.1093/ehjcvp/pvz031



European Heart Journal (2018) 39, 213–254
doi:10.1093/eurheartj/ehx419

Antiagregación en el Síndrome Coronario Agudo



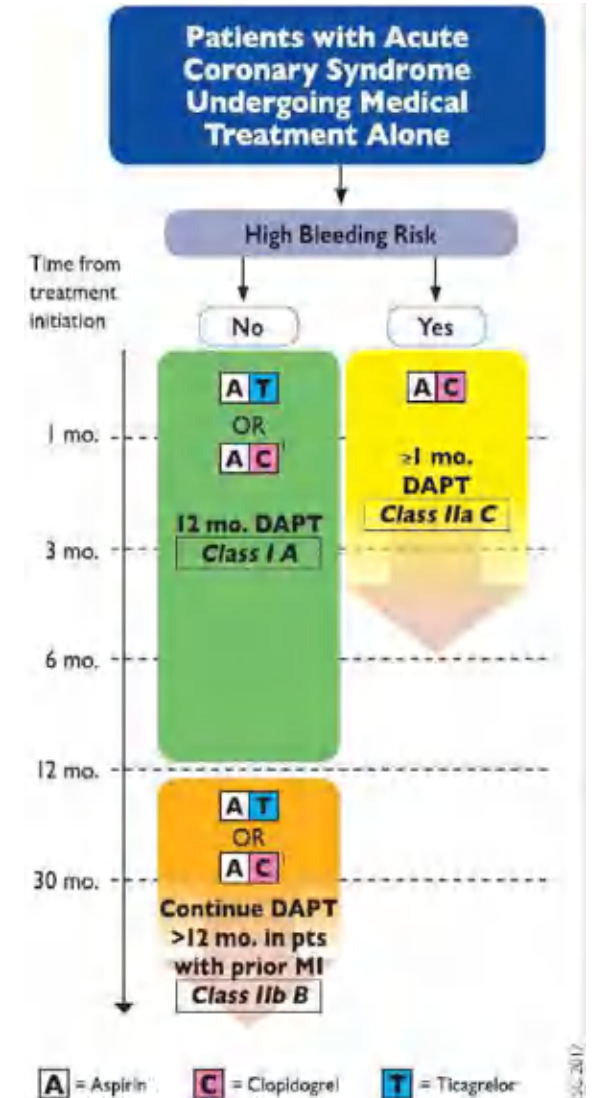
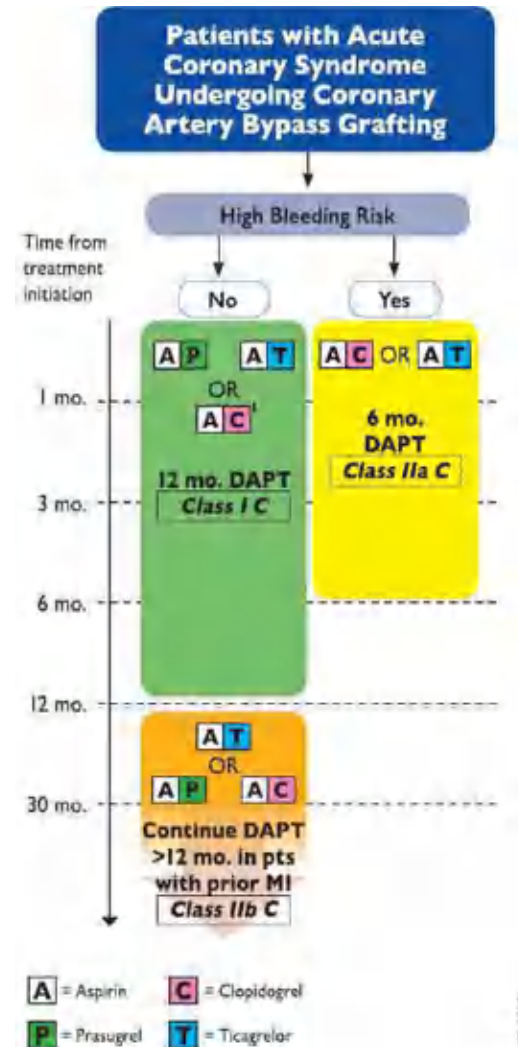
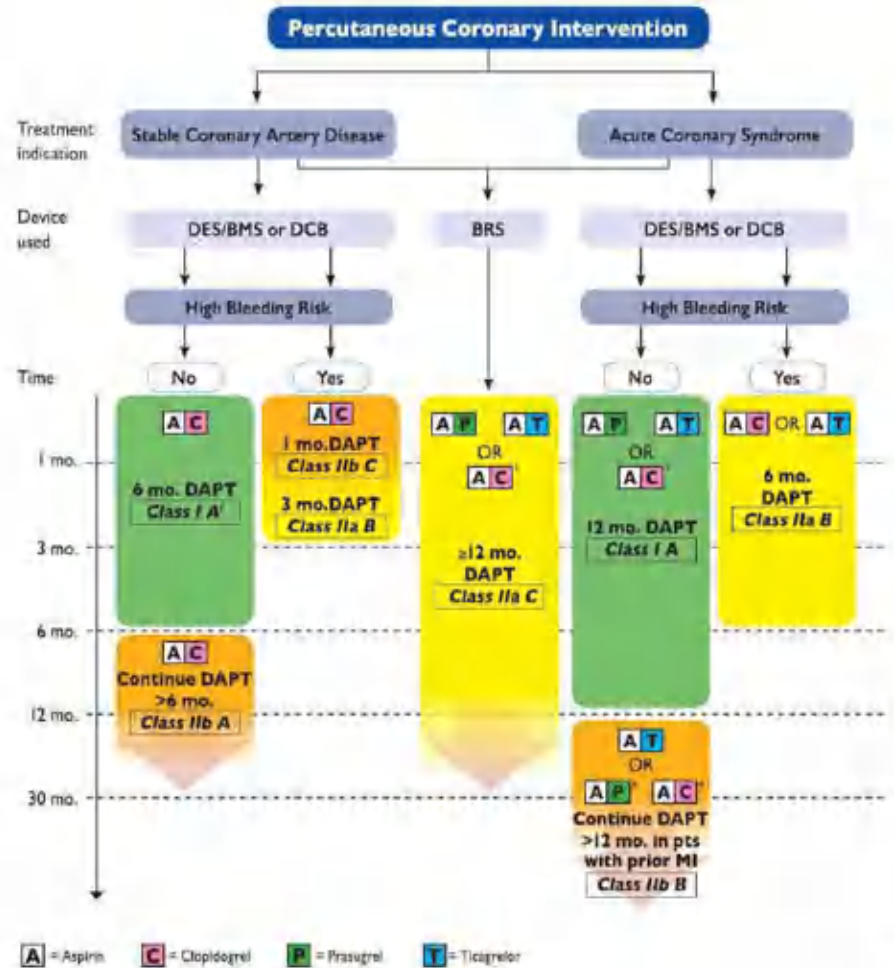
Templo de Apolo, Delfos

Tratamiento en fase aguda del SCA:

DAPT (doble antiagregación):

AAS + anti P2Y₁₂

Antiagregación en la CI y el Síndrome Coronario Agudo





Características básicas de los principales antiagregantes



- *Primus movens* de toda la farmacopea antiplaquetaria (desde antes de la era del ICP)
- Dosis de carga: 150-**300 mg** v.o. (o 250 mg i.v. si v.o. no disponible) -- No mayor beneficio por aumentar más la dosis
- Dosis de mantenimiento: 75-**100 mg** o.d.
- Potencialmente gastroerosivo

Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral LD of 150–300 mg (or 75–250 mg i.v.), and at a MD of 75–100 mg o.d. for long-term treatment.^{179–181}

Comparativa entre los diferentes anti P2Y₁₂

	Clopidogrel	Oral administration Prasugrel	Ticagrelor	i.v. administration Cangrelor
Drug class	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyl-triazolopyrimidine	Adenosine triphosphate analogue
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Bioactivation	Yes (pro-drug, CYP dependent, 2 steps)	Yes (pro-drug, CYP dependent, 1 step)	No ^a	No
(Pretreatment)-Dose	600 mg LD, 75 mg MD	60 mg LD, 10 (5) mg MD	180 mg LD, 2 × 90 (60) mg MD	30 µg/kg i.v. bolus, 4 µg/kg/min i.v. infusion for PCI
Onset of effect	Delayed: 2–6 h	Rapid: 0.5–4 h	Rapid: 0.5–2 h	Immediate: 2 min
Offset of effect	3–10 days	5–10 days	3–4 days	30–60 min
Delay to surgery	5 days	7 days	5 days	No significant delay
Kidney failure	No dose adjustment	No dose adjustment	No dose adjustment	No dose adjustment
Dialysis or CrCl <15 mL/min	Limited data	Limited data	Limited data	Limited data

CrCl = creatine clearance; CYP = cytochrome P450; i.v. = intravenous; LD = loading dose, MD = maintenance dose, PCI = percutaneous coronary intervention.

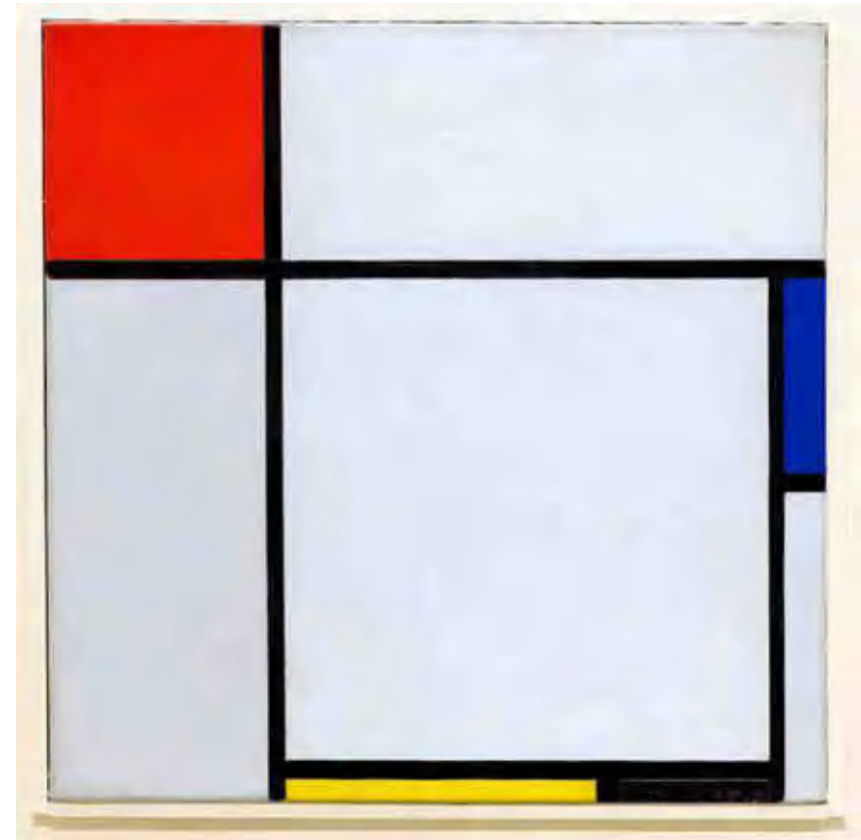
^aFollowing intestinal absorption, ticagrelor does not need to be metabolized to inhibit platelets. Of note, a metabolite (AR-C124910XX) of ticagrelor is also active.



Estudios principales con anti P2Y₁₂



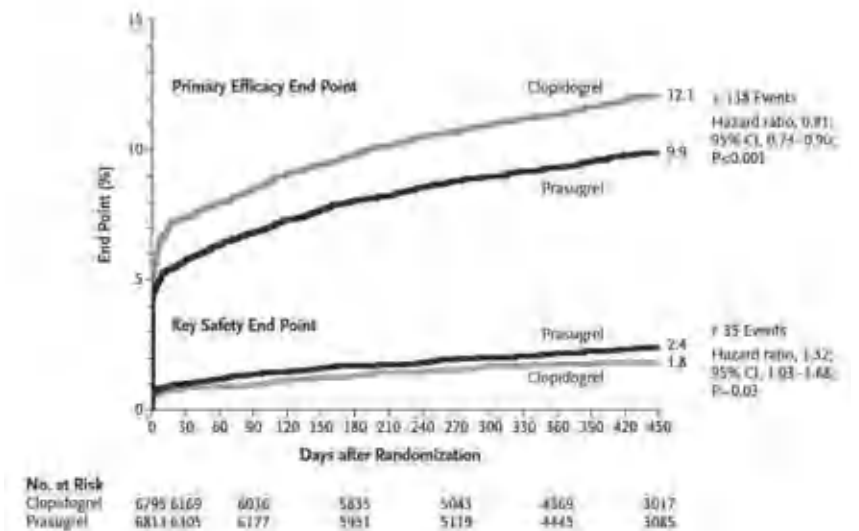
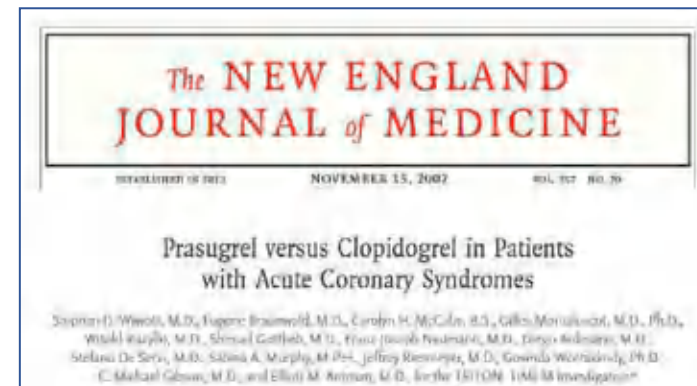
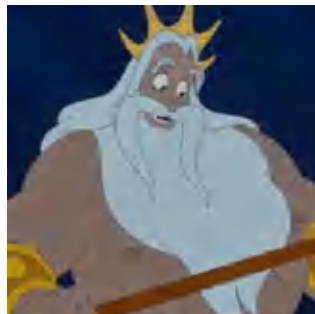
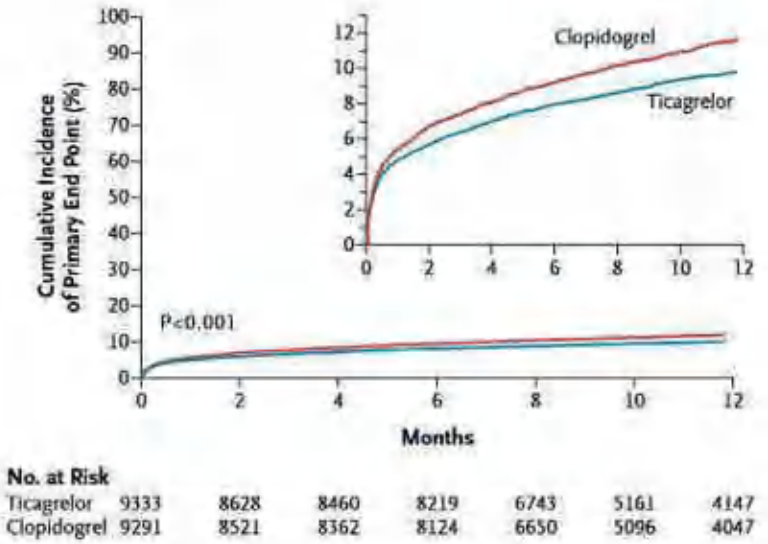
Edvard Much. *Skrik*. 1893. Nasjonalgalleriet, Oslo.



Piet Mondrian. 1893. *Compositions*, 1936-43. MNCARS.

Estudios principales con anti P2Y₁₂

2007-2009 → Cambio de paradigma





Ticagrelor (Brilique©):

- Dosis de carga: **180 mg l.d.** Dosis de mantenimiento: **90 mg b.i.d.** (para todos)
- Reducción eventos isquémicos: 17%
- No diferencias en cuanto a sangrados mayores
- Disnea como efecto adverso más importante
- Estudiado en pacientes con SCA tratados sin intervencionismo
- **Contraindicado:** hemorragia intracraneal previa, FG menores de 15

Prasugrel (Effient©):

- Dosis de carga: **60 mg l.d.** Dosis de mantenimiento: **10 mg o.d.**
- Reducción eventos isquémicos: 18% (sobre todo, IAM)
- Aumento de eventos hemorrágicos totales: x 1.4 (hemorragias graves / CABG x 4)
- **Contraindicado:** hemorragia intracraneal previa o ACV/AIT previo, FG menores de 15
- Ajuste de dosis de mantenimiento a 5 mg diarios en < 60 Kg y > 75 años

A P2Y₁₂ inhibitor is recommended, in addition to aspirin, for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeds.

- Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended, in the absence of contraindications,^e for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated cardiac troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pretreated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is started).
- Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommended in patients who are proceeding to PCI if no contraindication.^e
- Clopidogrel (300–600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel or who require oral anticoagulation.

I	A
I	B
I	B
I	B



Se extendió su uso en los protocolos de SCA
Incluso en los de atención extrahospitalaria



Jean Carel Van Eyck (sobre boceto de P.P. Rubens). *La caída de Faetón*. 1636-38. Museo del Prado

- **Ticagrelor vs. Prasugrel**
- SCA (41% STEMI, 59% NSTEMI)
- Objetivo 1º (muerte, infarto y ACV)

Prasugrel resultó **superior** (6.9 vs. 9.3% p 0.006) con **similar tasa de sangrados** (4.8 vs. 5.4 p 0.46)

Aunque:

- sin diferencias en cuanto al Ob. 1º en la población de STEMI
- limitaciones: open-label, pocos tratados conservadoramente, pocos sometidos a CABG
- metaanálisis que favorecen a Ticagrelor (menor mortalidad) y otros que igualan a todos los antiP2Y₁₂

A la luz de esos resultados... las recomendaciones son:

A P2Y₁₂ receptor inhibitor is recommended in addition to aspirin, and maintained over 12 months unless there are contraindications or an excessive risk of bleeding.^{170,171,182}

Options are:

- Prasugrel in P2Y₁₂ receptor inhibitor-naïve patients proceeding to PCI (60 mg LD, 10 mg/d as standard dose, 5 mg/d for patients aged ≥ 75 years or with a body weight < 60 kg).¹⁷¹
- Ticagrelor irrespective of the planned treatment strategy (invasive or conservative) (180 mg LD, 90 mg b.i.d.).¹⁷⁰
- Clopidogrel (300–600 mg LD, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available, cannot be tolerated, or are contraindicated.^{182,183}

Prasugrel should be considered in preference to ticagrelor for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI.¹⁷⁴



phrónesis aristotélica o el *medén ágan*



Escenarios complejos en el uso de antiagregantes
y en su seguimiento a medio/largo plazo

Escenarios que nos pueden plantear dudas con el uso de los antiP2Y₁₂

Momento de iniciar la DAPT

Tiempo de mantenimiento de la DAPT

Evaluación del riesgo hemorrágico

¿Qué hacer cuándo el paciente tiene indicación de anticoagulación?

¿Qué hacer si se plantea necesidad de interrumpir el tratamiento?

Poblaciones especiales



Ámbito del paciente ambulatorio

I hear and I forget.
I see and I remember.
I do and I understand.
Confucius



¿Cuándo dar los anti P2Y₁₂?

a [2020] **pre tratamiento** → dosis de carga al diagnóstico del SCA



Beneficios cuestionable en el NSTEMI → mayor sangrado con Prasugrel en el ACCOAST

N Engl J Med 2013;369:999 – 1010.

no < eventos isquémicos y sí > sangrado

tampoco beneficio en la rama de Ticagrelor del ISAR-REACT5

¿Diferir en casos de sospecha de TCI/3v? – Cirugías postergadas por riesgo de sangrado

Cautela si riesgo de complicación mecánica





d [2020] → NO DAR CARGA en el NSTEMI de rutina si se va a realizar una estrategia invasiva precoz

- Basado en los estudios previos
- Y en el estudio DUBIUS: no beneficio con pre tratamiento con Ticagrelor *J. Am. Coll. Cardiol 2020;76:2450-2459.*



Meditationes. R. Descartes 1596-1650



L' Ars dubitandi. S. Castellio 1515-1563

It is not recommended to administer routine pre-treatment with a P2Y₁₂ receptor inhibitor in patients in whom coronary anatomy is not known and an early invasive management is planned.^{174,177,178,190,191}

III A

Pre-treatment with a P2Y₁₂ receptor inhibitor may be considered in patients with NSTEMI-ACS who are not planned to undergo an early invasive strategy and do not have an HBR.

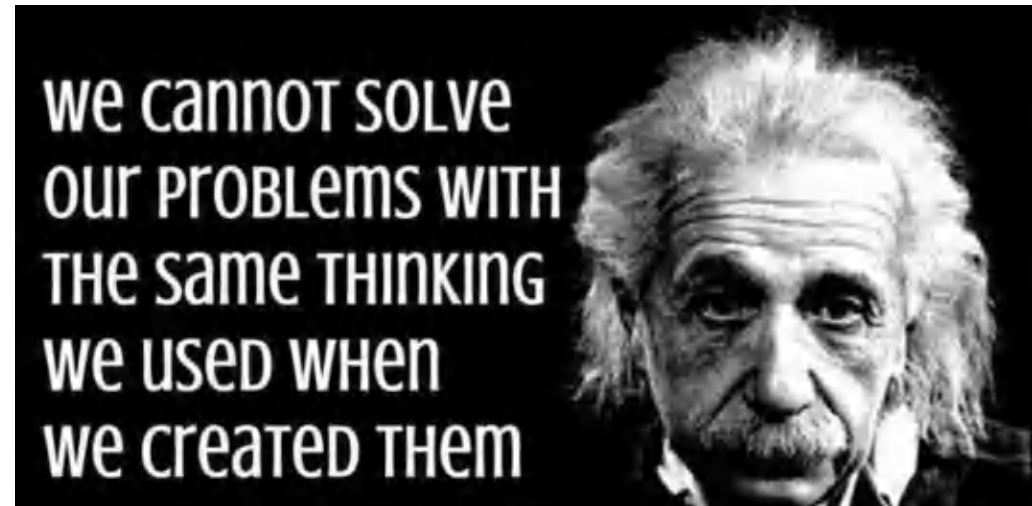
IIb C



¿Hasta cuándo dar los anti P2Y₁₂?

- Primer mes post ICP: mayor riesgo de sangrado y de trombosis
- Lo clásico: **mantener hasta cumplir 12 meses del SCA**: RRR 27%
- 3-6 meses si alto R hemorrágico: IIb
- Pero... **surgen muchas preguntas**:
 - ¿Igual con los nuevos tratamientos de revascularización?
 - ¿Igual con los nuevos antiP2Y₁₂?
 - ¿Y si complicaciones hemorrágicas?
 - ¿Y si necesidad de procedimientos quirúrgicos?
 - ¿Y si anticoagulación?
 - ¿Y si mantenerlos más allá del año?

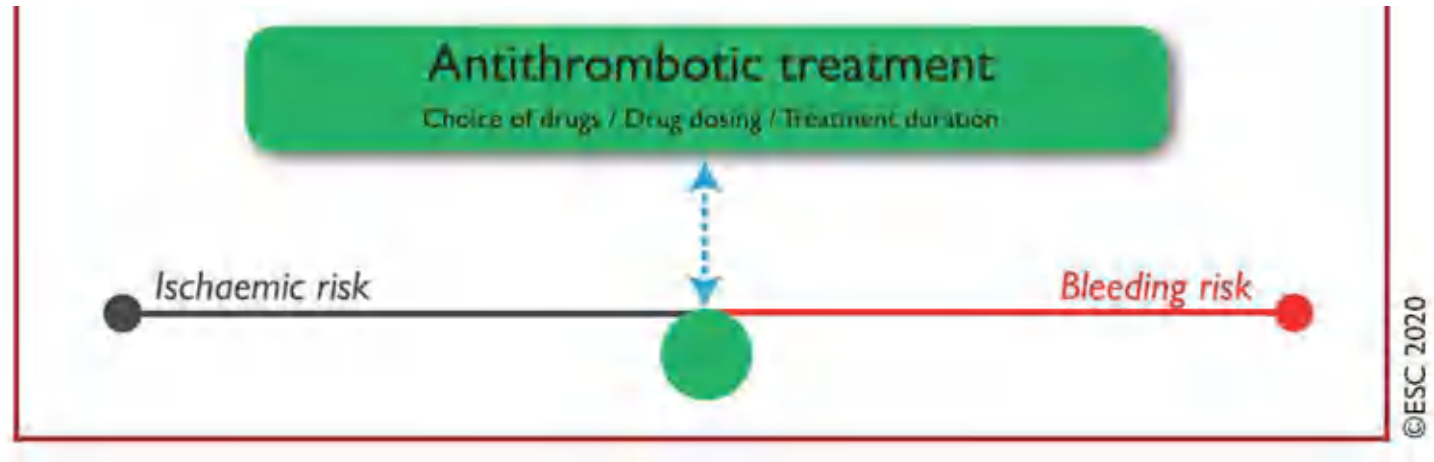
In patients with NSTEMI-ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y₁₂ receptor inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.^{170,171,225}





Prolongar la DAPT

Acortar la DAPT



12 meses

Doble antiagregación prolongada

2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease

J Am Coll Cardiol. 2016 Sep, 68 (10) 1082–1115

DAPT Score Input - Increasing Bleeding Risk vs. Increasing Ischemic Risk

-2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

← Greater Bleeding Risk → Greater Ischemic Risk →

DAPT Risk Calculator

Patient Characteristics

Age ⁺
80 Years

Select all that apply

☒ Diabetes Mellitus ☐ Current Smoking Within Past Two Years

☒ Prior Myocardial Infarction or Percutaneous Coronary Intervention ☐ History of Congestive Heart Failure or Left Ventricular Ejection Fraction <50%

☒ Hypertension ☒ Renal Insufficiency

☐ Peripheral Arterial Disease

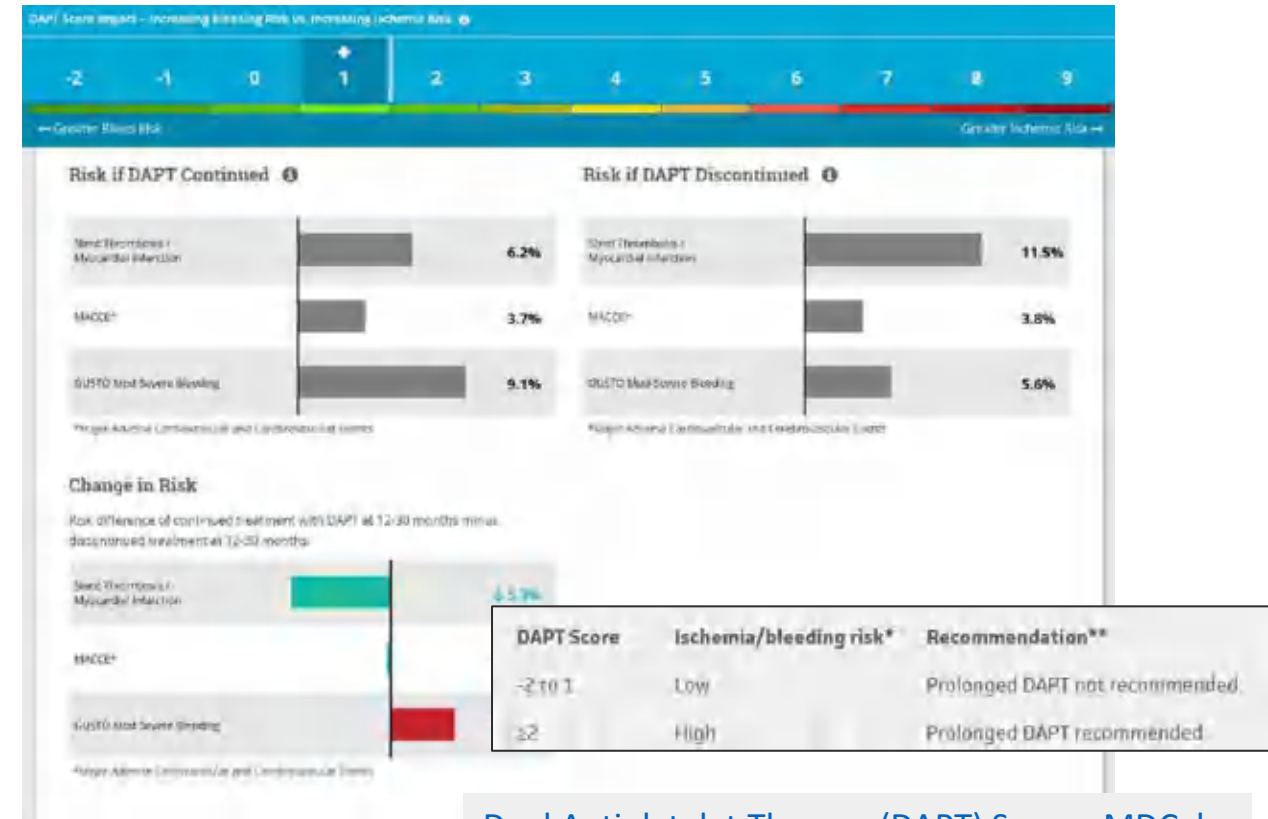
Procedure Characteristics

Select all that apply

☒ Myocardial Infarction or Percutaneous ☐ Stentless Valve of Aorta

☐ Stent Diameter > 3mm

Complete Results



Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Score - MDCalc



Registro RENAMI: [Eur J Prev Cardiol 2020;27:696–705.](#)

- DAPT > 12 meses: beneficios en términos de eventos isquémicos (salvo en >75 años y mujeres)

PEGASUS –TIMI 54: [N Engl J Med 2015;372:1791-800.](#)

- Pacientes con SCA 1-3 años antes, continuar con Ticagrelor **60 mg** b.i.d. reduce los eventos isquémicos
- A costa de más sangrados (no HIC)

¿Y con Prasugrel? [Lancet 2020;396:1079–1089.](#)

- Menos evidencia
- HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS
- DAPT AAS + Prasugrel 1 mes. Completar al año con 5 mg o.d. no diferencias frente a 10 mg o.d.

Estudio TICO: JAMA 2020;323:2407–2415.

- 3056 pacientes post SCA: **tras 3 meses de DAPT** se aleatorizaron 1:1 a:

Ticagrelor en monoterapia 3 meses más

vs.

Doble antiagregación (Ticagrelor y AAS) hasta completar 12 meses

- Reducción absoluta del riesgo de eventos adversos netos en un 2%

Conclusiones similares a los **estudios TWILIGHT: Ticagrelor en monoterapia tras 3 meses DAPT:**

- Reducción de sangrados sin incremento de eventos isquémicos, incluso en DM J Am Coll Cardiol 2020;75:2403–2413.
- Incluso en SCA. Mayor beneficio en NSTEMI (Twilight-ACS) Eur Heart J 2020;41:3533–3545.
- Incluso en casos de ICP complejo J Am Coll Cardiol 2020;75:2414–2424.



Concordancia con otros estudios

- ONE MONTH DAPT, SMART-CHOICE, STOP DAPT-2, GLOBAL-LEADERS
- y metaanálisis

2019;**321**:2414–2427.

JAMA 2019;**321**:2428–2437.

Lancet 2018;**392**:940–949.

Circulation 2020;**142**:538–545.

que muestran que **es seguro retirar AAS pasados 1-3 meses del ICP** y dejar AAS/ anti P2Y₁₂ en monoterapia

Si bien, gran heterogeneidad:

- en los comparadores
- en el tiempo de la monoterapia y en el seguimiento
- en los outcomes y en las poblaciones

Pueden ser datos a tener en cuenta según determinados perfiles de pacientes

Sobre prolongar la DAPT

Prolonging antithrombotic treatment duration		
Adding a second antithrombotic agent to aspirin for extended long-term secondary prevention should be considered in patients with a <u>high risk of ischaemic events</u> and without increased risk of major or life-threatening bleeding (see <i>Tables 9 and 11</i> for options). ^{162,212,213,214,223}	IIa	A
Adding a second antithrombotic agent to aspirin for extended long-term secondary prevention may be considered in patients with moderately increased risk of ischaemic events and without increased risk of major or life-threatening bleeding (see <i>Tables 9 and 11</i> for options). ^{162,212,213,214,223}	IIb	A
In ACS patients with no prior stroke/transient ischaemic attack who are at high ischaemic risk and low bleeding risk and are receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d. for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. ²²⁴	IIb	B

Sobre acortar la DAPT

Shortening antithrombotic treatment duration		
After stent implantation with <u>high risk of bleeding</u> (e.g. PRECISE-DAPT ≥ 25 or ARC-HBR criteria met), <u>discontinuation of P2Y₁₂ receptor inhibitor therapy after 3 months</u> should be considered. ^{154,226}	IIa	B
After stent implantation in patients undergoing a strategy of DAPT, <u>stopping aspirin after 3–6 months</u> should be considered, depending on the balance between the ischaemic and bleeding risk. ^{208,209,227}	IIa	A
De-escalation of P2Y ₁₂ receptor inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for potent platelet inhibition. De-escalation may be done unguided based on clinical judgment or guided by platelet function testing or CYP2C19 genotyping, depending on patient's risk profile and availability of respective assays. ^{218,220,221}	IIb	A

High thrombotic risk (Class IIa)

Complex CAD and at least 1 criterion

Risk enhancers

Diabetes mellitus requiring medication

History of recurrent MI

Any multivessel CAD

Polyvascular disease (CAD plus PAD)

Premature (<45 years) or accelerated (new lesion within a 2-year time frame) CAD

Concomitant systemic inflammatory disease (e.g. human immunodeficiency virus, systemic lupus erythematosus, chronic arthritis)

CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m²

Technical aspects

At least 3 stents implanted

At least 3 lesions treated

Total stent length >60 mm

History of complex revascularization (left main, bifurcation stenting with ≥2 stents implanted, chronic total occlusion, stenting of last patent vessel)

History of stent thrombosis on antiplatelet treatment

Moderate thrombotic risk (Class IIb)

Non-complex CAD and at least 1 criterion

Diabetes mellitus requiring medication

History of recurrent MI

Polyvascular disease (CAD plus PAD)

CKD with eGFR 15–59 mL/min/1.73 m²

In line with guideline recommendations, CAD patients are stratified into two different risk groups (high vs. moderately increased thrombotic or ischaemic risk). Stratification of patients towards complex vs. non-complex CAD is based on individual clinical judgement with knowledge of patients' cardiovascular history and/or coronary anatomy. Selection and composition of risk-enhancing factors are based on the combined evidence of clinical trials on extended antithrombotic treatment in CAD patients^{162,212,214} and on data from related registries.^{228–230}

CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease.

Escala BARC

Circulation. 2011;123:2736-2747.

Type 0	No bleeding
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek treatment
Type 2	Any clinically overt sign of hemorrhage that "is actionable" and requires diagnostic studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 3	a. Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); transfusion with overt bleeding b. Overt bleeding plus hemoglobin drop < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); cardiac tamponade; bleeding requiring surgical intervention for control; bleeding requiring IV vasoactive agents c. Intracranial hemorrhage confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture; intraocular bleed compromising vision
Type 4	CABG-related bleeding within 48 hours
Type 5	a. Probable fatal bleeding b. Definite fatal bleeding (overt or autopsy or imaging confirmation)

Escalas TIMI y GUSTO

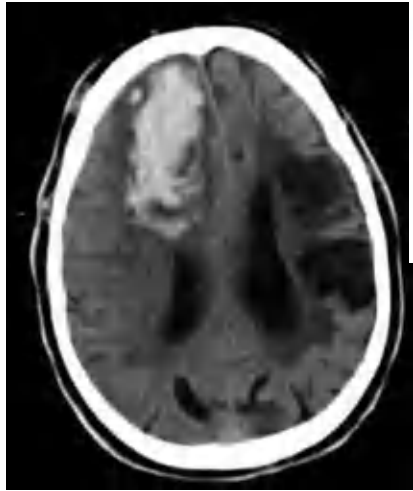
TIMI bleeding definitions [12]

Major	Intracranial hemorrhage ≥5 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥15% absolute decrease in hematocrit
Minor	Observed blood loss: ≥3 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥10% decrease in the hematocrit No observed blood loss: ≥4 g/dl decrease in the hemoglobin concentration ≥12% decrease in the hematocrit
Minimal	Any clinically overt sign of hemorrhage associated with a <3 g/dl decrease in the hemoglobin concentration or <9% decrease in the hematocrit

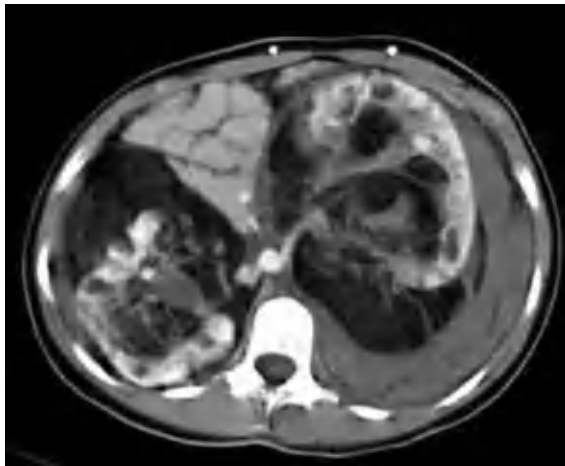
GUSTO bleeding definitions [13]

Severe or life-threatening	Intracranial hemorrhage Bleeding that causes hemodynamic compromise and requires intervention
Moderate	Bleeding that requires blood transfusion but does not lead to hemodynamic instability
Mild	Bleeding that does not meet criteria for severe or moderate bleeding

GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.



Sangrados graves



Escalas que ayudan a predecir el alto riesgo hemorrágico

Crusade > 41

CRUSADE Bleeding Score Calculator

Enter values in drop-down boxes below:

Baseline Hematocrit Prior Vascular Disease

GFR: Cockcroft-Gault Diabetes Mellitus

Heart rate on admission Signs of CHF on admission

Systolic blood pressure on admission Sex

[Clear Selections](#)

CRUSADE Bleeding Score

Risk of In-Hospital Major Bleeding

Enter all fields above

Enter all fields above

Last Updated: March 2008

Precise DAPT > 25

	PRECISE-DAPT score ^{1a}
Time of use	At the time of coronary stenting
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)
Score calculation ^a	HB ≥12 11-5 11 10-5 ≤10 WBC ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 Age ≤50 60 70 80 ≥90 CrCl ≥100 80 60 40 20 0 Prior Bleeding No Yes Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
Score range	0 to 100 points
Decision making cut-off suggested	Score ≥25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT
Calculator	www.precisedaptscore.com

Estudios que han comparado la triple terapia convencional con estrategia de SAPT+ACO

RCT	n	Comparison	Primary Endpoint	Secondary endpoints
WOEST ²³⁹	573	DAT (VKA + C) for 12 months vs. TAT (VKA + A + C) for 12 months	TIMI bleeding lower with DAT vs. TAT at 1 year (HR 0.36, 95% CI 0.26–0.50)	MI + stroke + target vessel revascularization + stent thrombosis: no difference. All-cause mortality lower with DAT vs. TAT at 1 year (HR 0.39, 95% CI 0.16–0.93)
ISAR-TRIPLE ²⁵⁰	614	6 weeks TAT (VKA + A + C) followed by DAT (VKA + A) vs. 6 months TAT (VKA + A + C)	Death + MI + stent thrombosis + stroke or TIMI major bleeds at 9 months: no difference	Cardiac death + MI + stent thrombosis + stroke: no difference. TIMI major bleeding: no difference
PIONEER AF-PCI ²⁴⁰	2124	DAT (rivaroxaban 15 mg/day + C) for 12 months vs. modified TAT (rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. + A + C for 1, 6, or 12 months) vs. TAT (VKA + A + C for 1, 6, or 12 months)	Clinically significant bleeding lower with DAT (HR 0.59, 95% CI 0.47–0.76) or modified TAT (HR 0.63, 95% CI 0.50–0.80) vs. TAT	Cardiovascular death + MI + stroke: no difference. All-cause death + rehospitalization lower with DAT (HR 0.79, CI 0.69–0.94) or modified TAT (HR 0.75, CI 0.62–0.90) vs. TAT
RE-DUAL PCI ²³⁸	2725	TAT (VKA + A + C) up to 3 months vs. DAT (dabigatran 110 or 150 mg b.i.d. + C or T)	Major or clinically relevant non-major bleeding lower in DAT 110 mg (HR 0.52, 95% CI 0.42–0.63) or DAT 150 mg (HR 0.72, 95% CI 0.58–0.88) vs. TAT	MI + stroke + systemic embolism, death, unplanned revascularization: no difference
AUGUSTUS ³⁴¹	4614	DAT1 (apixaban 5 mg b.i.d. + C or T or P) vs. DAT2 (VKA + C or T or P) vs. TAT1 (apixaban 5 mg b.i.d. + A + C or T or P) vs. TAT2 (VKA + A + C or T or P)	Major or clinically relevant non-major bleeds lower with DAT1 (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.81) vs. other regimens	Death + hospitalization lower with apixaban (HR 0.83, 95% CI 0.74–0.93). No difference with aspirin
ENTRUST-AF PCI ²⁵¹	1506	DAT (edoxaban 60 mg + C or T or P) vs. TAT (VKA + A + C or T or P)	Major or clinically relevant non-major bleeds non-inferior between DAT or TAT (HR 0.83, 95% CI 0.65–1.05, P=0.0010 for non-inferiority)	Cardiovascular death + stroke + systemic embolism + MI + stent thrombosis not different between DAT and TAT



L'homme qui marche. A. Giacometti 1961



EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

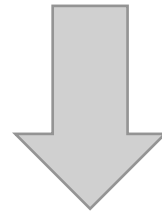
2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>

25-35% de los pacientes con FA y un 10% de los pacientes sometidos a ICP

FA y CI: FR en común

Además, enf. tromboembólica venosa: 1-2/1000 pacientes-año



¿Qué hacer con el tratamiento antitrombótico?

Con TAT: R sangrar hasta un 12% al año



1º- Considerar el contexto clínico: ¿qué fue primero, la ACO o la antiagregación?

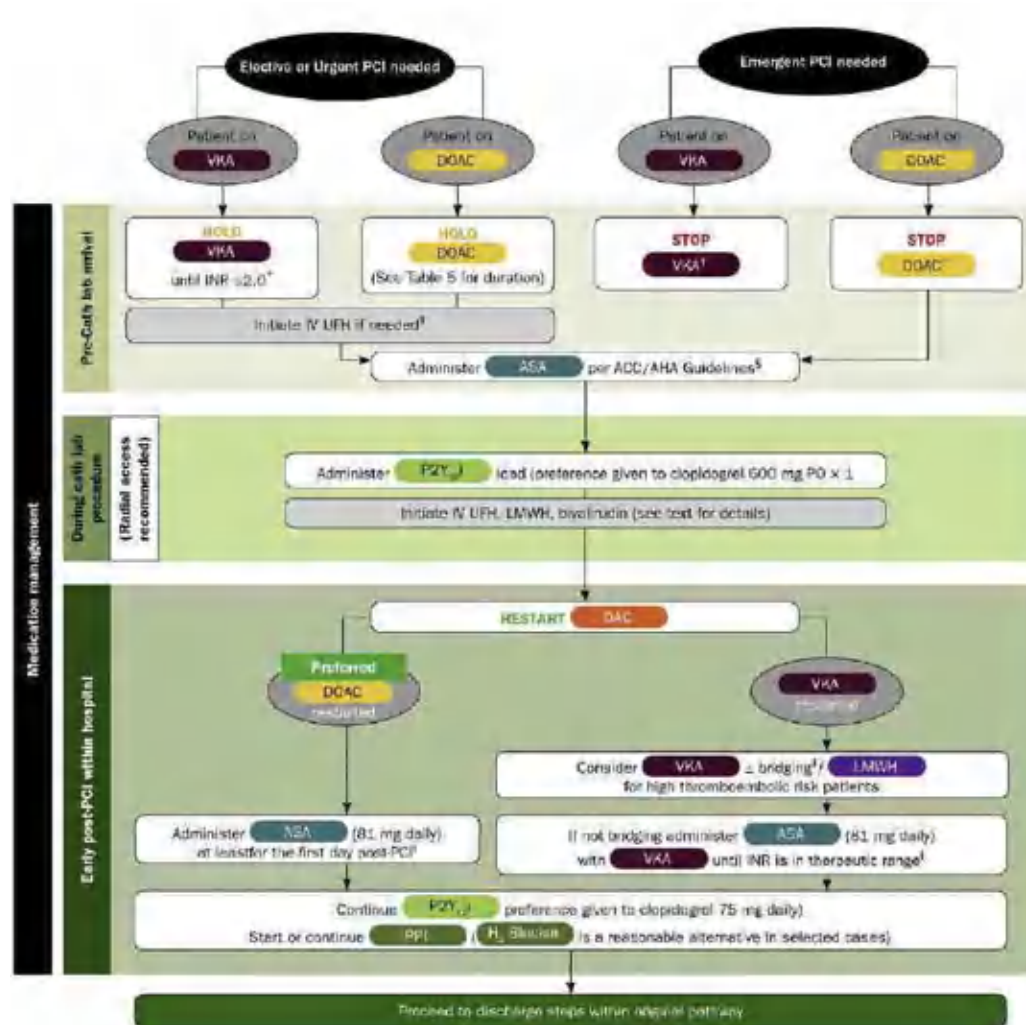
2º- Si anticoagulación previa: ¿crónica o temporal? ¿con cuál y por qué?

3º- ¿Intervencionismo coronario previo?: ¿cuándo, dónde y por qué?

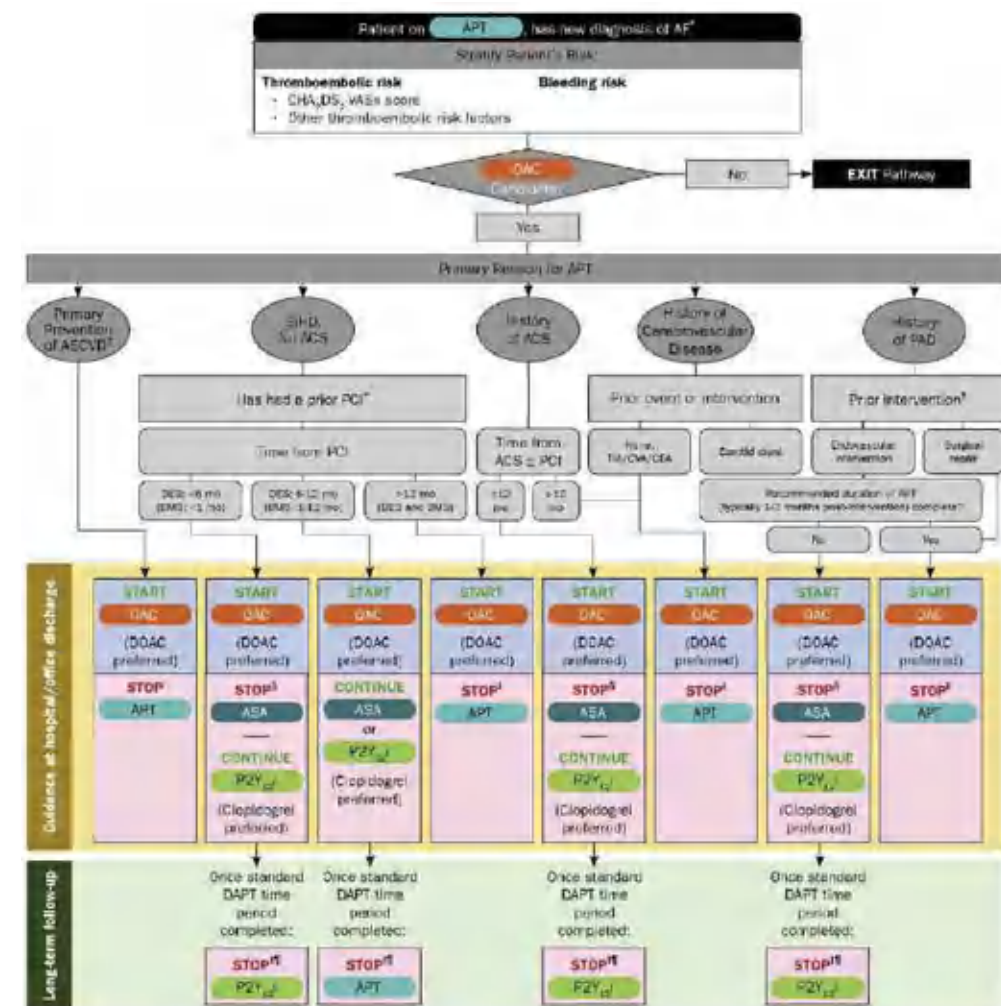
4º- Adecuar el seguimiento: Ajustar dosis y controles (INR)

5º- Gastroprotección: Si 2 o más antitrombóticos: IBP

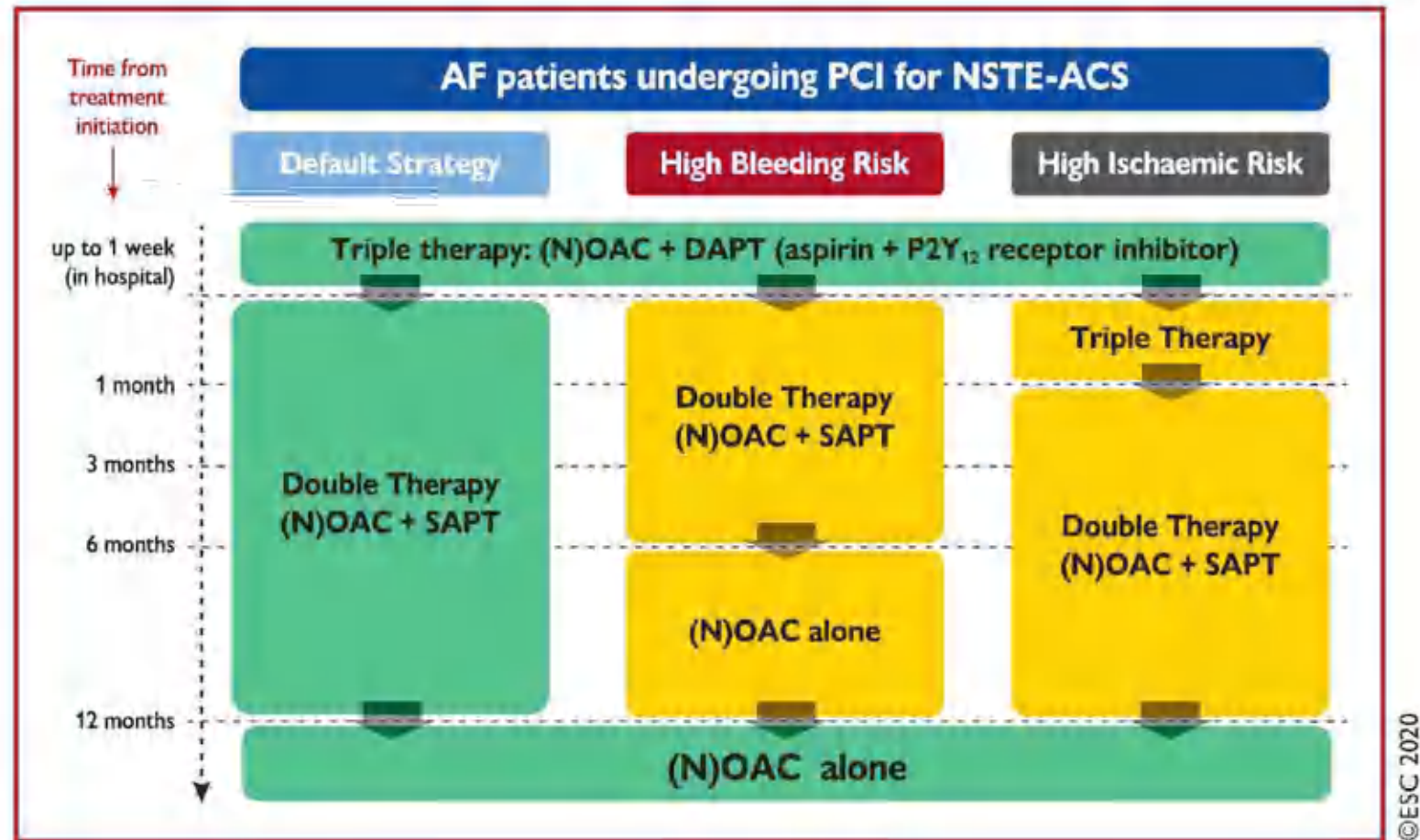
Anticoagulación previa + ICP



Antiagregación previa + ACO



En resumen: guías NSTEMI 2020





In patients with AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 1 in men and ≥ 2 in women, after a short period of TAT (up to 1 week from the acute event), <u>DAT is recommended as the default strategy</u> using a <u>NOAC</u> at the recommended dose for stroke prevention and a single oral antiplatelet agent (preferably <u>clopidogrel</u>). ^{238–241,244,245}	I	A
Periprocedural DAPT administration consisting of aspirin and clopidogrel up to 1 week is recommended. ^{238–241,244,245}	I	A
Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with an OAC is recommended after 12 months. ^{236–239,246}	I	B
In patients treated with a VKA (e.g. mechanical prosthetic valves), clopidogrel alone should be considered in selected patients (HAS-BLED ≥ 3 or ARC-HBR met and low risk of stent thrombosis) for up to 12 months. ²³⁶	IIa	B
When rivaroxaban is used and concerns about HBR prevail over stent thrombosis or ischaemic stroke, rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT. ^{240,245}	IIa	B
In patients at HBR (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT to mitigate bleeding risk. ²³⁸	IIa	B
In patients treated with an <u>OAC, aspirin plus clopidogrel for longer than 1 week and up to 1 month</u> should be considered in those with high ischaemic risk or other anatomical/procedural characteristics which outweigh the bleeding risk (<i>Table 11</i>).	IIa	C
<u>DAT (with an OAC and either ticagrelor or prasugrel)</u> may be considered as an alternative to TAT (with an OAC, aspirin, and clopidogrel) in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used.	IIb	C
<u>The use of ticagrelor or prasugrel as part of TAT is not recommended.</u>	III	C



In patients with AF and CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 1 in men and ≥ 2 in women, after a short period of TAT (up to 1 week from the acute event), DAT is recommended as the default strategy using a NOAC at the recommended dose for stroke prevention and a single oral antiplatelet agent (preferably clopidogrel). ^{238-241,244,245}	I	A
Periprocedural DAPT administration consisting of aspirin and clopidogrel up to 1 week is recommended. ^{238-241,243,246}	I	A
Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with an OAC is recommended after 12 months. ^{238-239,248}	I	B
In patients treated with a VKA (e.g. mechanical prosthetic valves), clopidogrel alone should be considered in selected patients (HAS-BLED ≥ 3 or ARC-HBR met and low risk of stent thrombosis) for up to 12 months. ²³⁸	IIa	B
When rivaroxaban is used and concerns about HBR prevail over stent thrombosis or ischaemic stroke, rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT. ^{238,248}	IIa	B
In patients at HBR (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant SAPT or DAPT to mitigate bleeding risk. ²³⁸	IIa	B
In patients treated with an OAC, aspirin plus clopidogrel for longer than 1 week and up to 1 month should be considered in those with high ischaemic risk or other anatomical/procedural characteristics which outweigh the bleeding risk (Table 11).	IIa	C
DAT (with an OAC and either ticagrelor or prasugrel) may be considered as an alternative to TAT (with an OAC, aspirin, and clopidogrel) in patients with a moderate or high risk of stent thrombosis, irrespective of the type of stent used.	IIb	C
The use of ticagrelor or prasugrel as part of TAT is not recommended.	III	C

- Triple terapia (TAT) durante el ingreso (salvo alto R isquémico)
- Por defecto: **SAPT (Clopidogrel) + ACO (ACOD)**
- Si > R de sangrado: stop antiagregante 3-6 meses del ICP (1-3 meses si vascular periférico)
- > 1 año del ICP: dejar solo con ACO si indicación de anticoagulación crónica (estudios AFIRE y OAC Alone)
- Si NACO* y alto R sangrado: ajustar a dosis baja durante la combinación
- **No dar Ticagrelor o Prasugrel en TAT**

Necesidad de interrupción del tratamiento antes de lo previsto

- 1º → Situación emergencia:



- 2º → Evaluar indicación

- 3º → Revisar tiempo de inicio

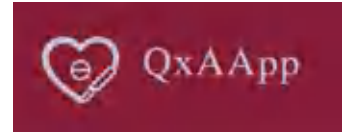
- 4º → Valorar el tipo de intervención

- 5º → Si duda o urgencia relativa: ¿test de función plaquetaria?

- 6º → Plantear reinicio post intervención

Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEL, SECOT y AEU

Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553–564



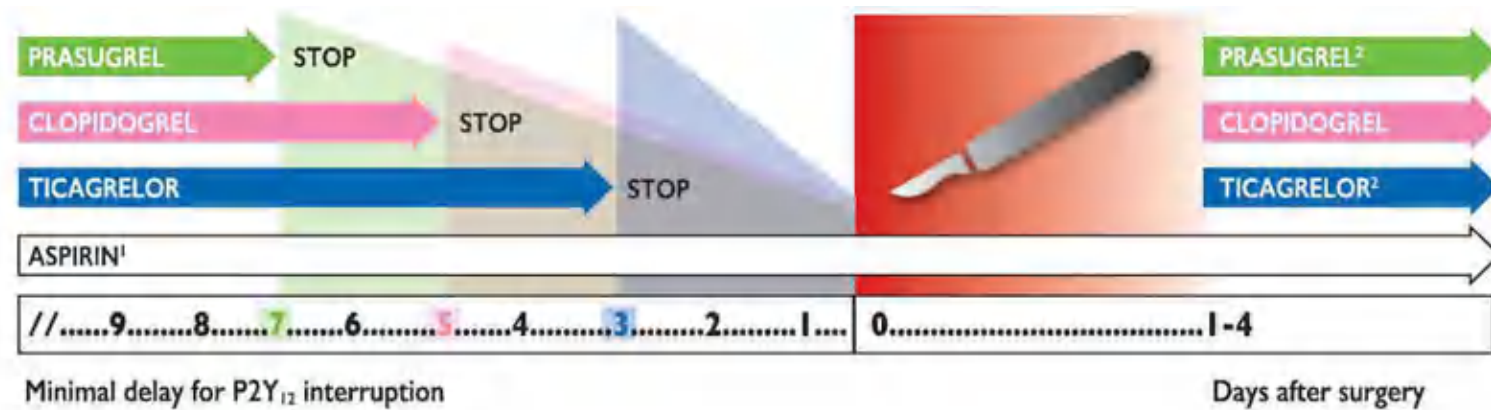
<http://qxapp.secardiologia.es/landing/>

Platelet function testing may be considered in shortening the time window to CABG following P2Y₁₂ inhibitor discontinuation.

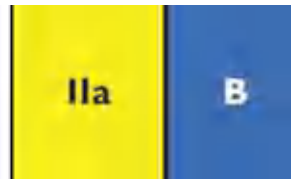




Si finalmente hubiera que suspender antiagregación:



In patients on P2Y₁₂ inhibitors who need to undergo non-emergent cardiac surgery, postponing surgery for at least 3 days after discontinuation of ticagrelor, at least 5 days after clopidogrel, and at least 7 days after prasugrel should be considered.^{152,153,160}



- Intubados o en shock profundo

- **Ámbito de la MAP:**

VIH: Vigilar interacciones con la TARV

www.hiv-druginteractions.org/checker

Con comorbilidades y ancianos:

- mismas dosis de fármacos (salvo Prasugrel en > 75 años)
- carga de Clopidogrel 300 mg en > 75 años (poca evidencia)
- evaluar el tiempo de mantenimiento de la DAPT

Elderly patients should be considered for an invasive strategy and, if appropriate, revascularization after careful evaluation of potential risks and benefits, estimated life expectancy, comorbidities, quality of life, frailty and patient values and preferences.

IIa

A

Enf. Renal Crónica:

- similar a lo previo
- no Ticagrelor y Prasugrel en ERC en estadio IV-V

- El tratamiento antiagregante es uno de los pilares de la farmacopea cardiológica
- En los SCA la estrategia más consolidada es la DAPT (preferiblemente con Prasugrel/Ticagrelor), sin pretratamiento en el NSTEMI
- Si ICP y necesidad de anticoagulación, en términos generales se prefiere evitar la TAT y a partir del año dejar solo con ACO
- Siempre hay que adecuar los tratamientos antitrombóticos a las características de cada paciente, a sus comorbilidades y al conjunto de su situación cardiológica (balance R/B entre sangrado y la recurrencia de eventos isquémicos)
- En definitiva, como dijo Sir William Osler:

“the good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease”

Muchas gracias



La Divina Commedia. Dante istoriato. Illustrazioni Federico Zucari. Le Gallerie Degli Uffizi.

2021 año Dante
700 años de su muerte

e quindi uscimmo a riveder le stelle

Nuevos anticoagulantes.

Visión del Médico de Atención Primaria

M^a Isabel Egocheaga Cabello

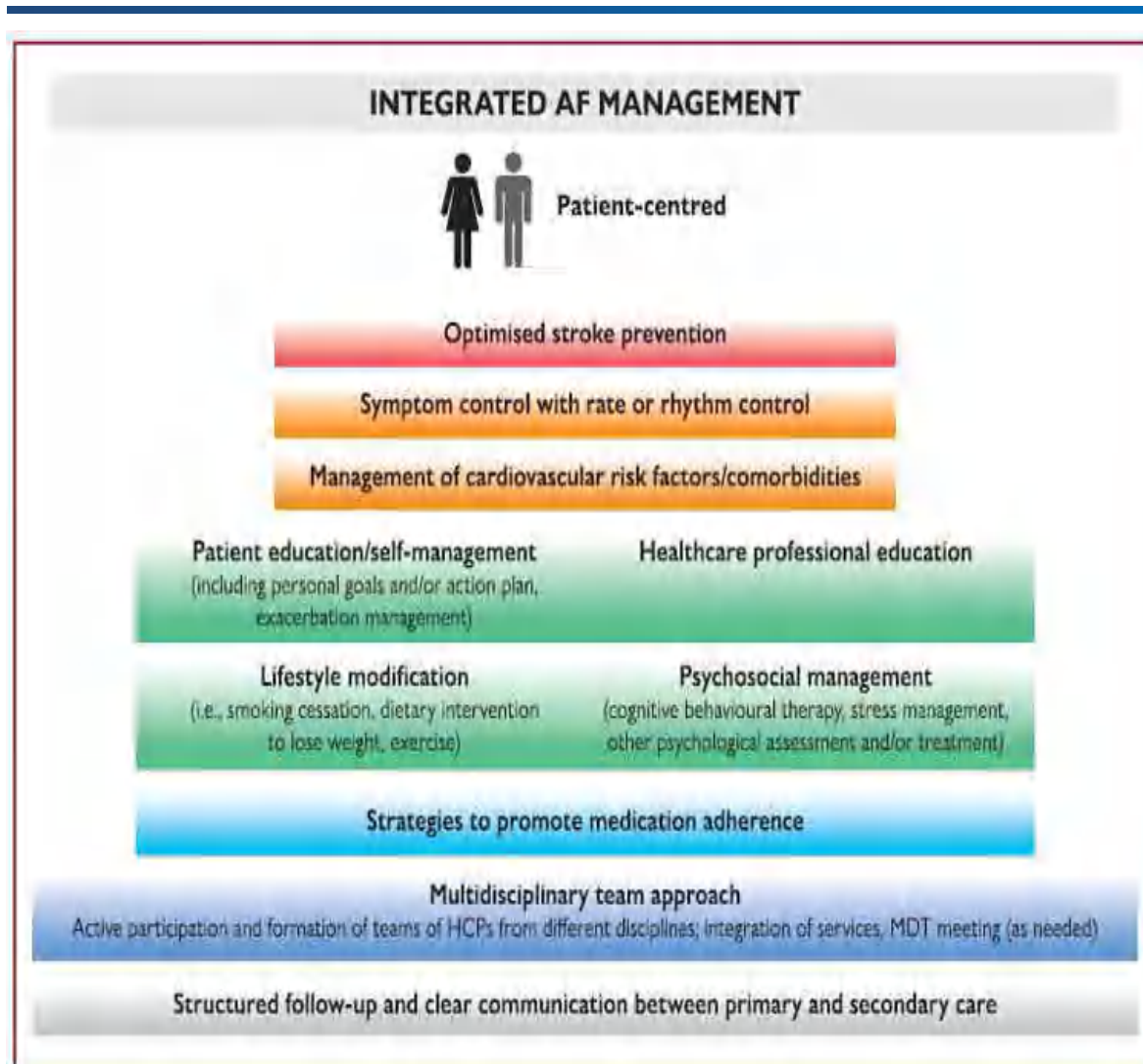
Médico de familia

Centro de Salud Isla de Oza



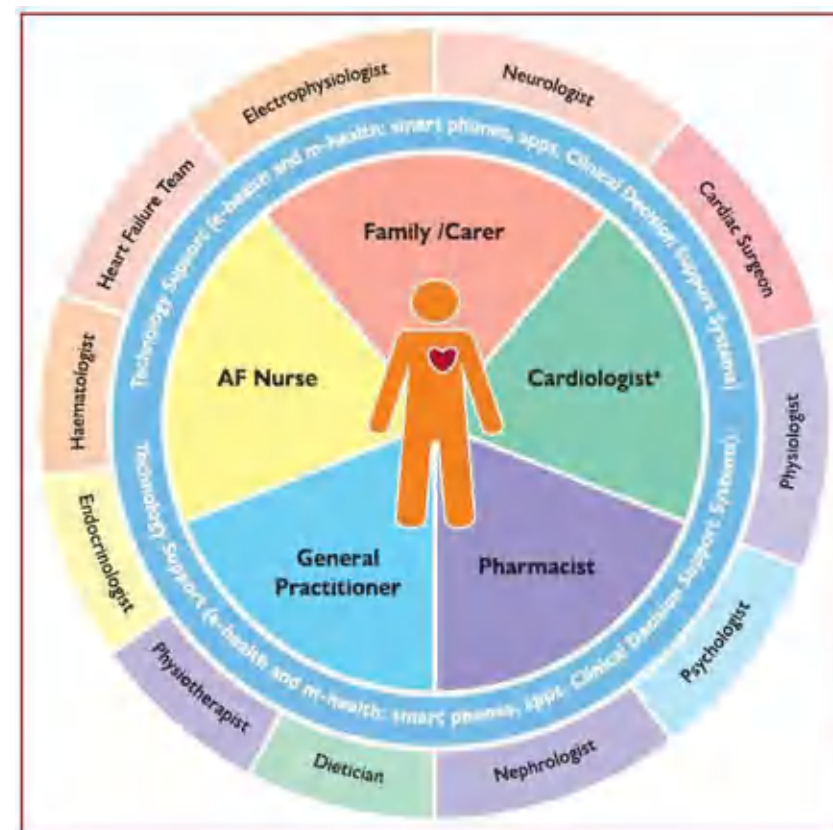
GUIAS ESC 2020.

Manejo integral del paciente



Recommendations about integrated AF management

Recommendations	Class ^a	Level ^b
To optimize shared decision making about specific AF treatment option(s) in consideration, it is recommended that physicians:		
• Inform the patient about the advantages/limitations and benefit/risks associated with the treatment option(s) being considered; and	I	C
• Discuss the potential burden of the treatment with the patient and include the patient's perception of treatment burden in the treatment decision.	I	C
It is recommended to routinely collect PROs to measure treatment success and improve patient care.		
Integrated management with a structured multidisciplinary approach including healthcare professionals, patients, and their family/caregivers, should be used in all AF patients to improve clinical outcomes. ^{277,292–294,296,297}	IIa	B

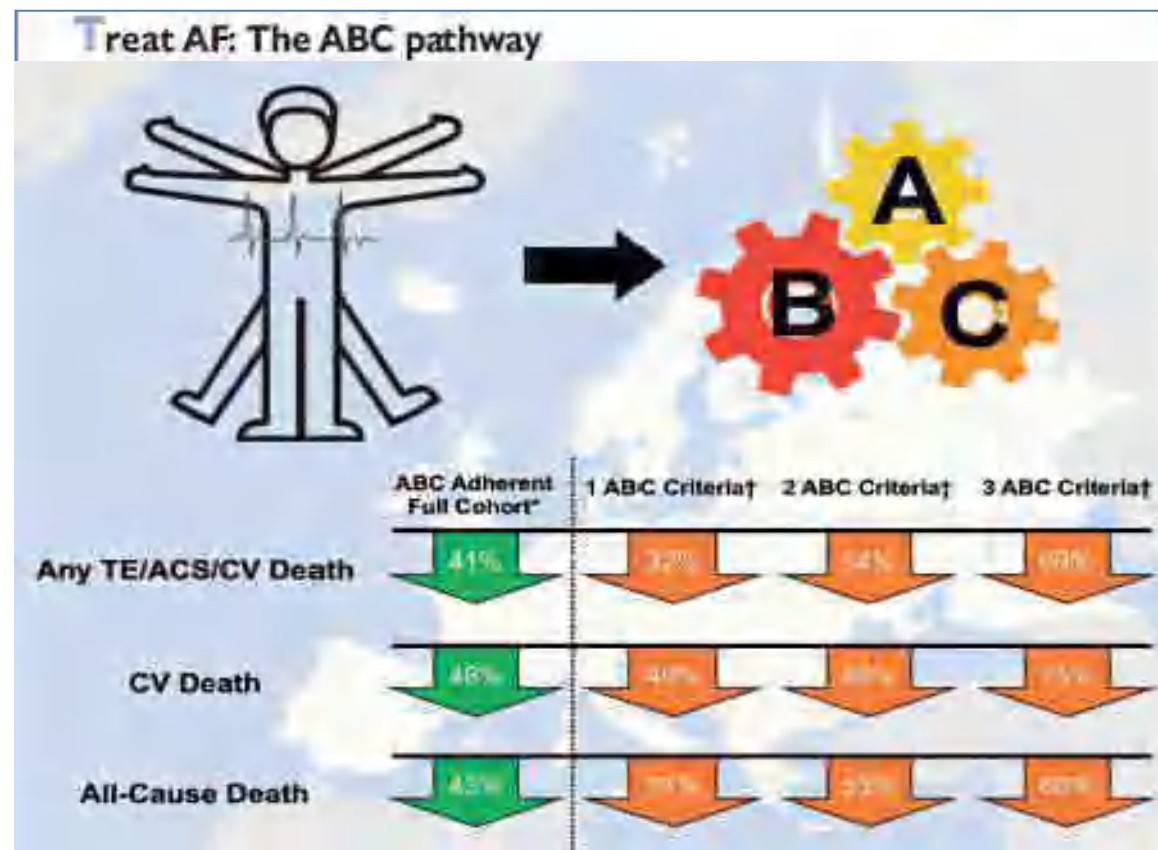
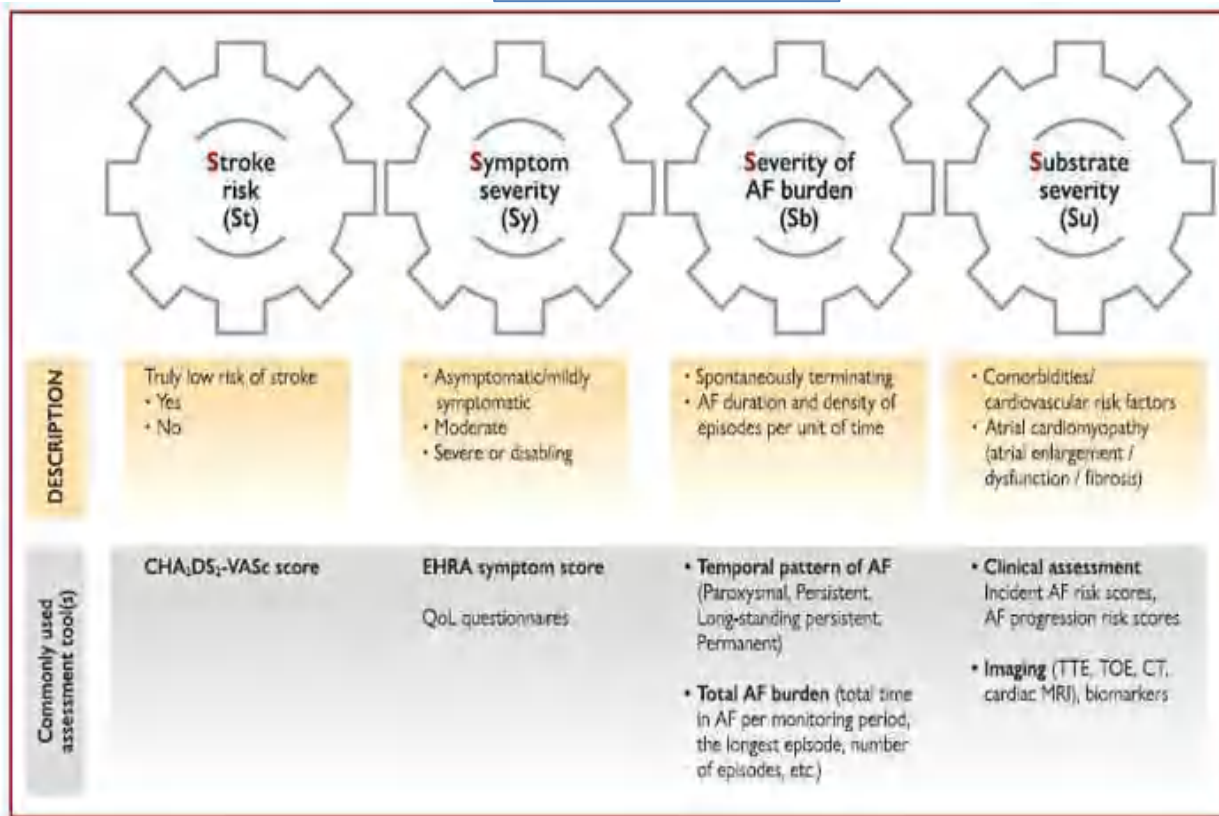


Manejo estructurado y Tratamiento de la FA

Confirmar

Caracterizar 4 S

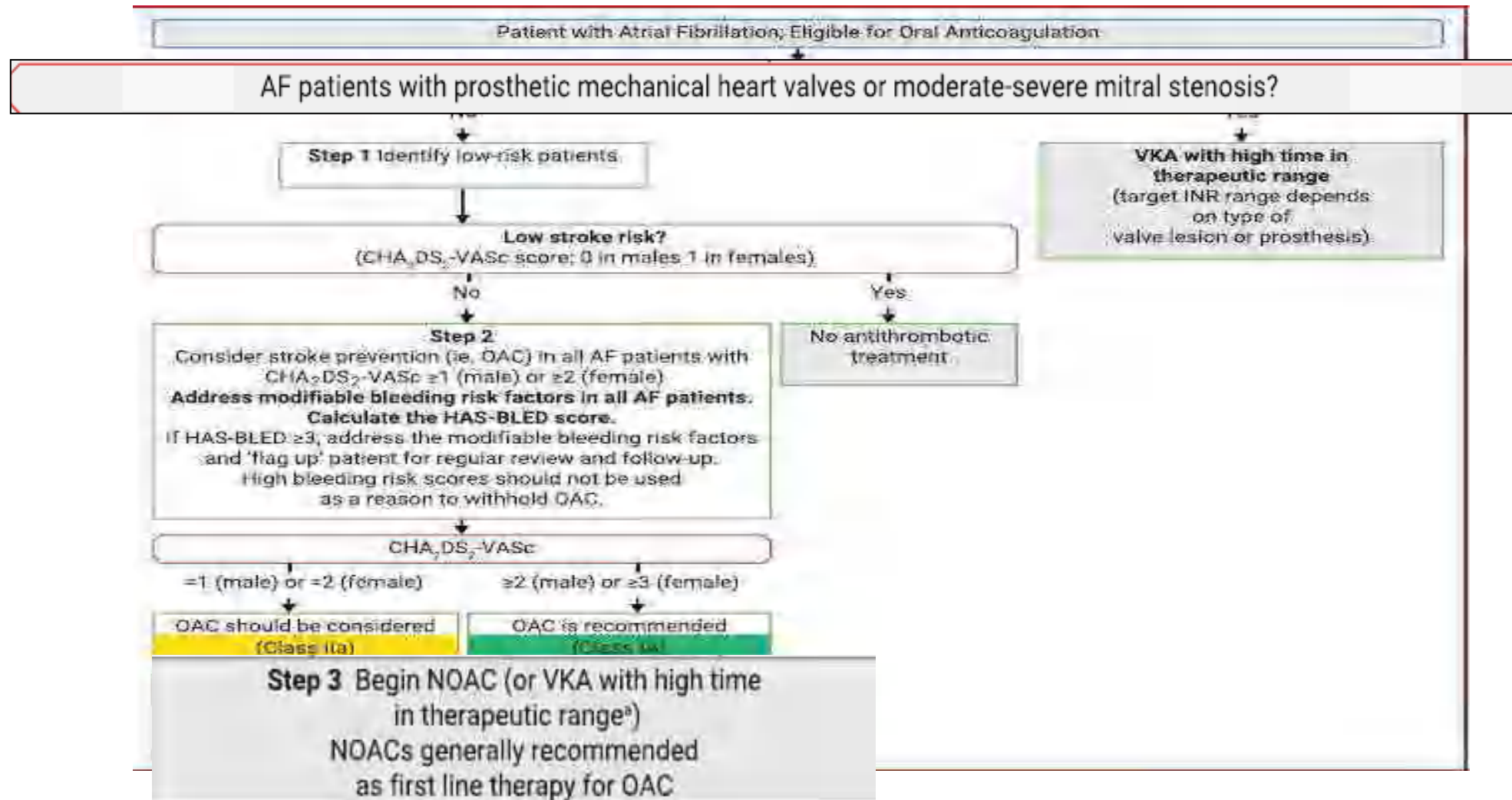
Tratar



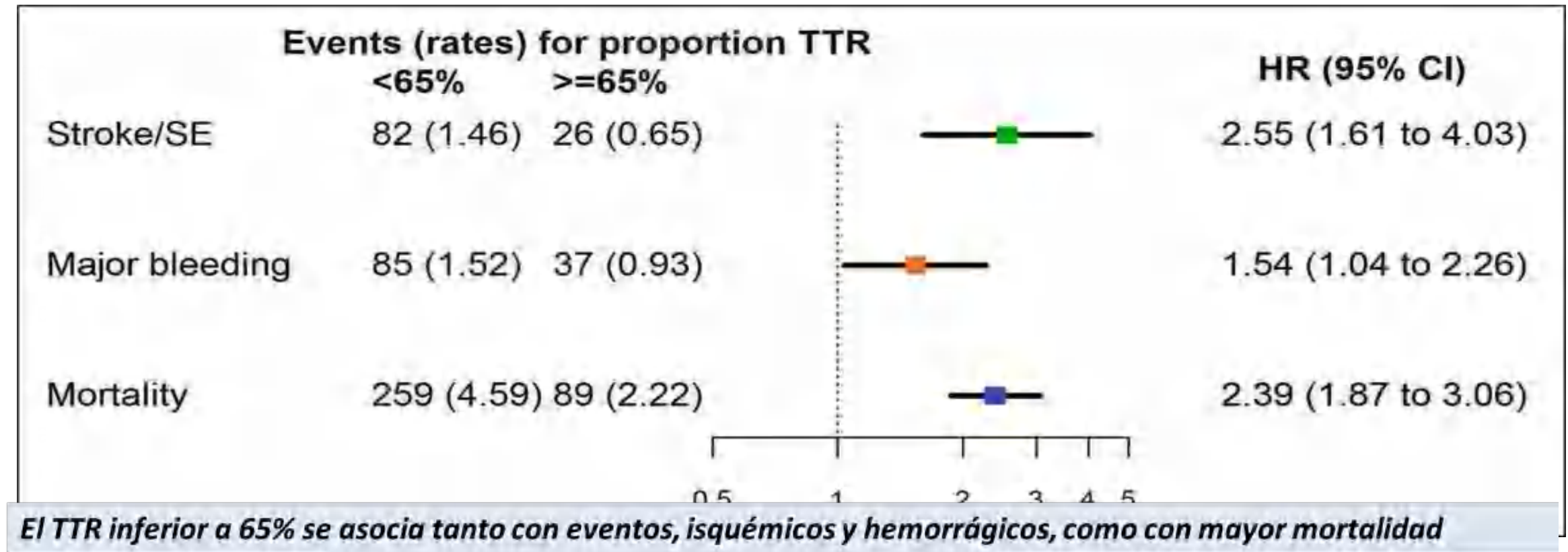
AAD = antiarrhythmic drug; AF = atrial fibrillation; ECG = electrocardiogram; EHRA = European Heart Rhythm Association; CV = cardioversion; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

Proietti M et al Europace 2021; 23: 174–183

ABC → A- Prevención del ictus en FA



Anticoagulantes clásicos y *Calidad de la anticoagulación*



⇒ Las guías de la ESC recomiendan un TRT > 70% para maximizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con AVK.

Indicaciones de los ACOD

	Dabigatran	Apixaban	Betrixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
European Medicines Agency					
Prevention of venous thromboembolism after elective orthopaedic surgery	150 mg or 220 mg once a day	2.5 mg twice a day	..	..	10 mg once a day
Initial and long-term (3–6 months) treatment of venous thromboembolism	150 mg twice a day	10 mg twice a day for 7 days, then 5 mg twice a day	..	60 mg once a day (30 mg once a day*)	15 mg twice a day for 21 days, then 20 mg once a day
Extended treatment of venous thromboembolism (beyond first 3–6 months)	..	2.5 mg or 5.0 mg twice a day	..	..	10 mg or 20 mg once a day
Stroke prevention in atrial fibrillation	110 mg† or 150 mg twice a day	5.0 mg twice a day (2.5 mg twice a day‡)	..	60 mg once a day (30 mg once a day*)	20 mg once a day (15 mg once a day§)
Post-acute coronary syndrome	..	..	..	..	2.5 mg twice a day
Chronic coronary artery disease or peripheral artery disease	..	..	..	..	2.5 mg twice a day, in combination with aspirin 75–100 mg daily
US Food and Drug Administration					

Anticoagulantes de acción directa (ACOD)

⇒ Ventajas de los ACOD respecto a los AVK:

Eficacia y seguridad comparable o superior a la de warfarina. ²⁻⁵

Inicio y fin de acción rápido. ^{1, 6}

Sin necesidad de una monitorización regular de la anticoagulación. ^{1, 6}

Menor número de interacciones con fármacos y alimentos. ^{1, 6}

Se administran a dosis fijas. ^{2, 5}

AVK: antagonistas de la vitamina K , ACOD: anticoagulante oral directo

1. Kirchhof P BS, et al. Rev Esp Cardiol. 2017;70:50.e1-.e84. ; 2. Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011;365:883-91. ; 3. Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365:981-92. ; 4. Giugliano RP, et al. N Engl J Med. 2013;369:2093-104. ; 5. Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. ; 6. Steffel J, et al. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.

Características farmacocinéticas de los ACOD

	Dabigatrán (Pradaxa) ¹	Rivaroxaban (Xarelto) ²	Apixaban (Eliquis) ³	Edoxabán (Lixiana) ⁴
Mecanismo de acción	Inhibe la trombina	Inhibe el FXa	Inhibe el FXa	Inhibe el FXa
Profármaco	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad, %	6	~80	50	62
Tiempo hasta nivel pico, horas	3	2–4	3–4	1–2
Vida media, horas	12-17	5–13	12	10–14
Excreción	~80% renal	~50% renal	~27% renal	~35% renal
Dializabilidad, %	50-60%	14%	NA	NA
Metabolismo hepático: CYP3A4 involucrado	No	Sí	Sí	Sí
Absorción con comida	Sin efecto	66% sin comida, 80–100% con comida	Sin efecto	6-22% mayor; mínimo efecto en exposición

NA, not applicable

1. Pradaxa SPC; 2. Xarelto SPC, 2019; 3. Eliquis SPC, 2019; 4. Lixiana SPC, 2019



Eficacia y Seguridad de los ACOD respecto a los AVK



Metanálisis preespecificado que incluyó los ensayos RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48 (n=71.683 pacientes)

Eficacia y seguridad de los ACOD frente a AVK

Riesgos relativos frente a warfarina

	Dabigatrán (RE-LY) ^{1,2}		Apixaban (ARISTOTLE) ³	Rivaroxaban (ROCKET AF) ^{4,5}	Edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48) ⁶
	150 mg 2 v/d	110 mg 2 v/d	5/2.5 mg 2 v/d	20/15 mg 1 v/d	60/30 mg 1 v/d
Hemorragia mayor	Similar	↓ 20%	↓ 31%	Similar	↓ 20%
HIC	↓ 59%	↓ 70%	↓ 58%	↓ 33%	↓ 53%
Sangrado GI	↑ 52%*	Similar	Similar	↑ 42%	↑ 23%
Ictus/ES	↓ 35%	Similar	↓ 21%	Similar	Similar
Ictus isquémico	↓ 24%	Similar	Similar	Similar	Similar
Mortalidad cardiovascular	↓ 15%	Similar	Similar	Similar	↓ 14%
Mortalidad total	Similar [†]	Similar	↓ 11%	Similar	Similar

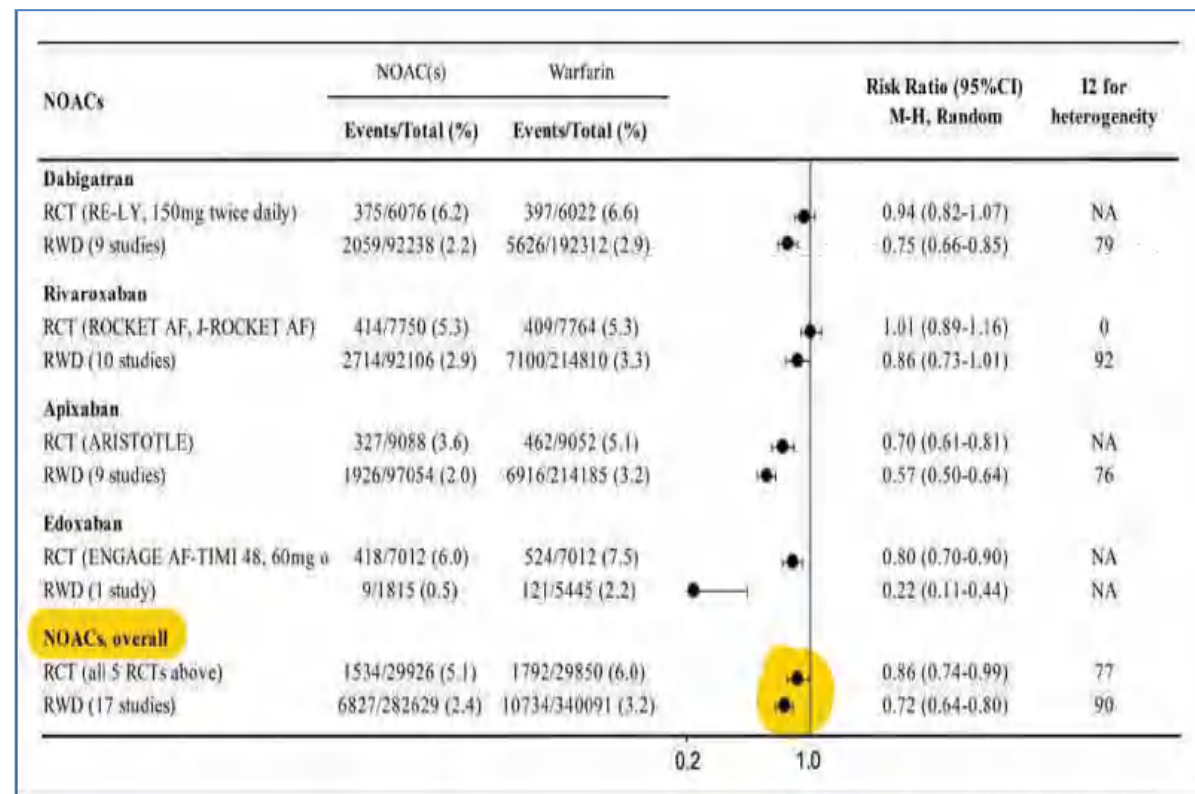
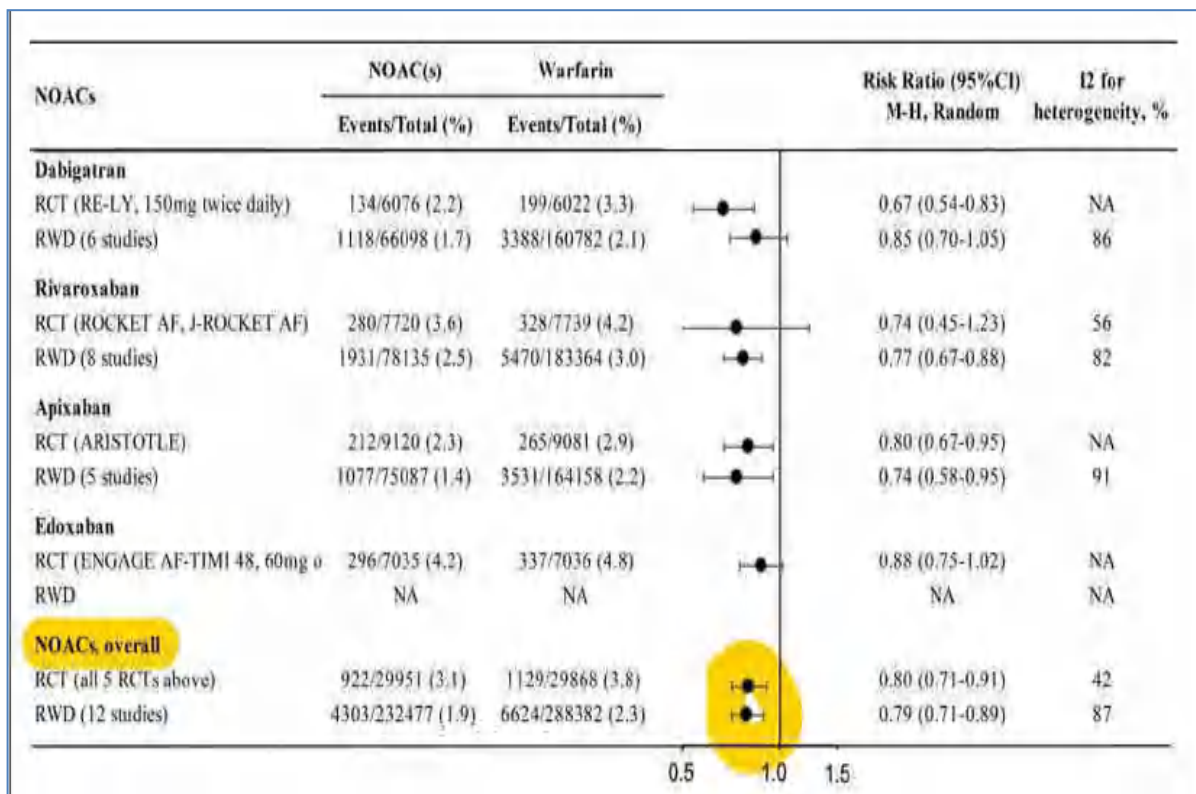
No apto para comparación directa debido a diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones.

*Riesgo de sangrado GI en pacientes menores de 75 años era de 1.19 (0.87–1.63). †0.88 (0.77–1.00)

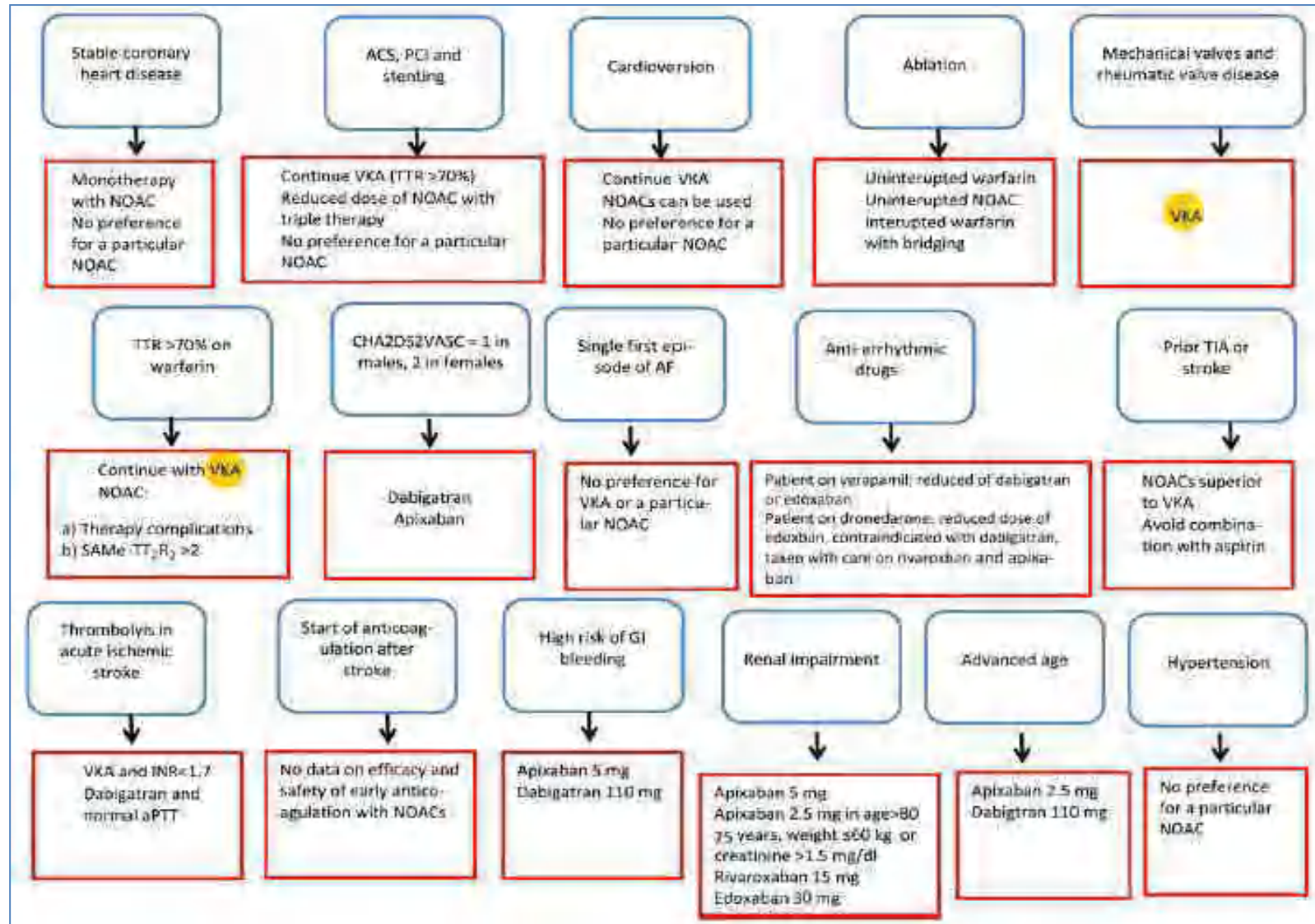
Eficacia (prevención ictus/ES)

RCTs: ensayos clínicos
RWD: datos vida real

Seguridad (riesgo de sangrado mayor)



Selección de ACO



Selección de ACOD según perfil del paciente

	Alto riesgo de sangrado	→	Dabigatrán 110 mg Apixaban 2.5 mg
	Alto riesgo de ictus y bajo riesgo de sangrado	→	Dabigatrán 150 mg
	Ictus previo o ataque isquémico transitorio	→	Dabigatrán 150 mg (superior vs warfarina) Rivaroxaban 20 mg (no inferior vs warfarina) Apixaban 5 mg [†] (no inferior vs warfarina)
	Alto riesgo de enfermedad coronaria arterial o complicaciones cardiovasculares	→	Dabigatrán 150 mg Rivaroxaban 20 mg [‡] Edoxabán 60 mg [§]
	Insuficiencia renal moderada [¶]	→	Dabigatrán 150 mg (si no hay factores que aumenten la existencia de riesgo de sangrado) Dabigatrán 110 mg Rivaroxaban 15 mg Apixaban 2,5 mg (si Cr ≥ 1,5 mg/dl y ≥ 80 años o peso corporal de ≤ 60 kg)
	Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4	→	Dabigatrán 150 mg Edoxabán 60 mg

[†] Apixaban 5 mg dos veces al día (2.5 mg diarios en caso que al menos cumpla dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años; peso corporal ≤ 60 kg; o Cr ≥ 1.5 mg/dl).

[‡] Rivaroxaban 20 mg (15 mg en caso que de aclaramiento de creatinina de 30–50 ml/min).

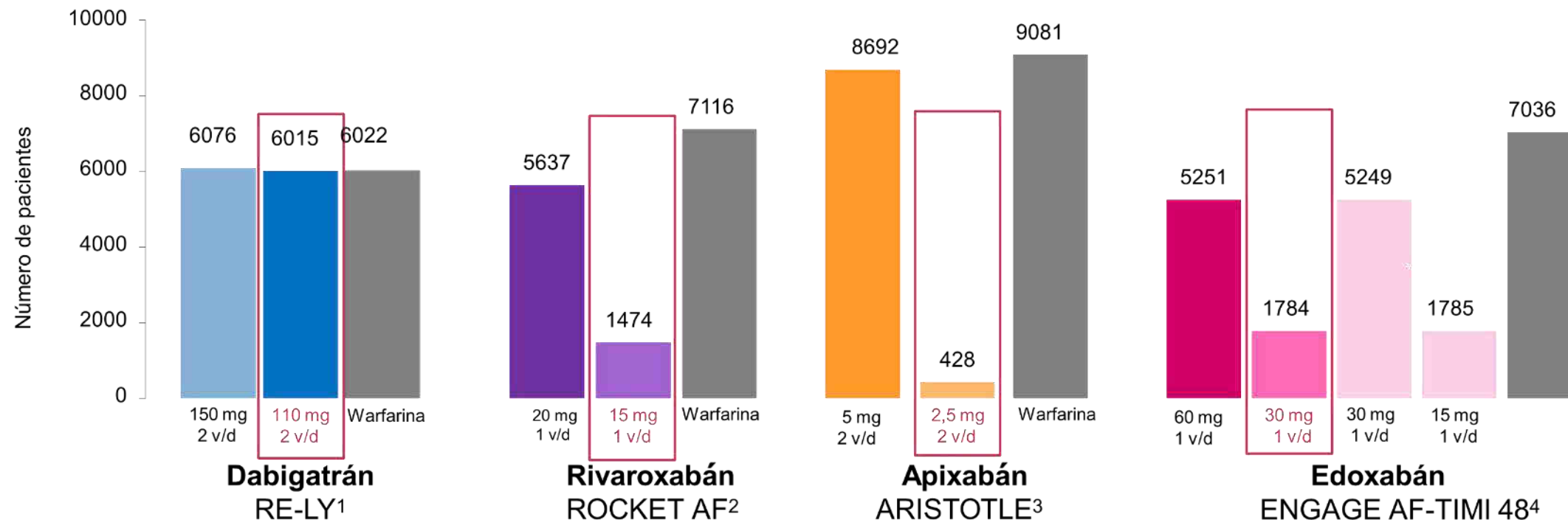
[§] Edoxabán 60 mg (30 mg en caso que de aclaramiento de creatinina de 30–50 ml/min; peso corporal ≤ 60 kg; o administración concomitante de verapamilo, verapamil, quinidina o dronedarona).

[¶] Las guías europeas no recomiendan el uso de ningún anitcoagulante oral directo en paciente con fibrilación auricular y disfunción renal severa.

Cr: Creatinina sérica.

Elección de la dosis adecuada

Dosis de los ACOD en los ensayos clínicos



Dabigatran 110 mg la única dosis baja cuyos datos de eficacia y seguridad han sido estudiados como brazo independiente en los ensayos pivotaes¹

Los ajustes de dosis de los inhibidores del factor Xa aprobados fueron ensayados en poblaciones limitadas, previamente especificadas

No apto para comparación directa debido a diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones.

Solo el régimen de dosis alta de edoxabán (60/30 mg 1 v/d) está aprobado para la prevención del ictus en la FA

1. Connolly et al. NEJM 2009;361:1139; 2. Fox et al. Eur Heart J 2011;32:2387; 3. Granger et al. NEJM 2011;365:981; 4. Giugliano et al. NEJM 2013;369:2093

Eficacia y seguridad con dosis bajas de los ACOD vs warfarina en los ensayos clínicos

ACOD	Dabigatrán ¹⁻³	Apixabán ⁴	Rivaroxabán ⁵⁻⁷	Edoxabán ⁹
Dosis	110 mg 2v/d	2,5 mg 2v/d	15 mg 1v/d	30 mg 1v/d*
Ictus y embolismo sistémico	↔	↔	↔	↔
Ictus isquémico	↔	-	↔	-
Ictus hemorrágico	↓	↔	↔	-
Hemorragia mayor	↓	↓	↔	↓
Hemorragia GI mayor	↔	↔	↑	-
Sangrado intracraneal	↓	↔	↔	-

No todas las dosis bajas o reducidas han demostrado el mismo beneficio clínico en los ensayos pivotaes

No direct head to head comparison

1. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009;361:1139–1151; 2. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010;363:1875–1876 and supplementary appendix; 3. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2014;371:1464–1465; 4. M Zeitouni, et al. JACC 2020; 75 (10): 1145-1155; 5. Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365:883–891; 6. Fox KA, et al. Eur Heart J 2011;32:2387–2394; 7. Sherwood MW, et al. J Am Coll Cardiol 2015;66:2271–2281; 9. Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104 and supplementary appendix; 10. Edoxaban SPC. (datos extraídos de FT)

*Los pacientes recibieron 30 mg de edoxabán como reducción de la dosis en el ensayo. 5.249 pacientes adicionales en el grupo de dosis baja recibieron 30 mg en la asignación al azar (régimen no autorizado).

Guías ESC 2020. Dosis reducida y dosis baja.

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)



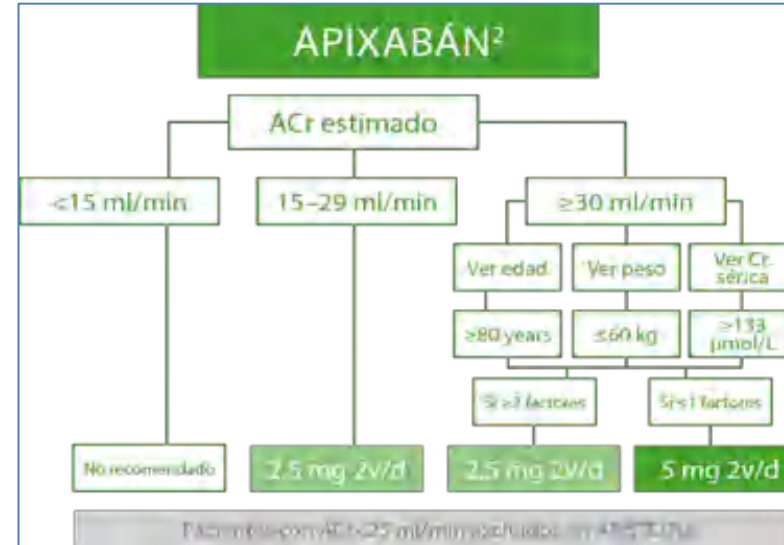
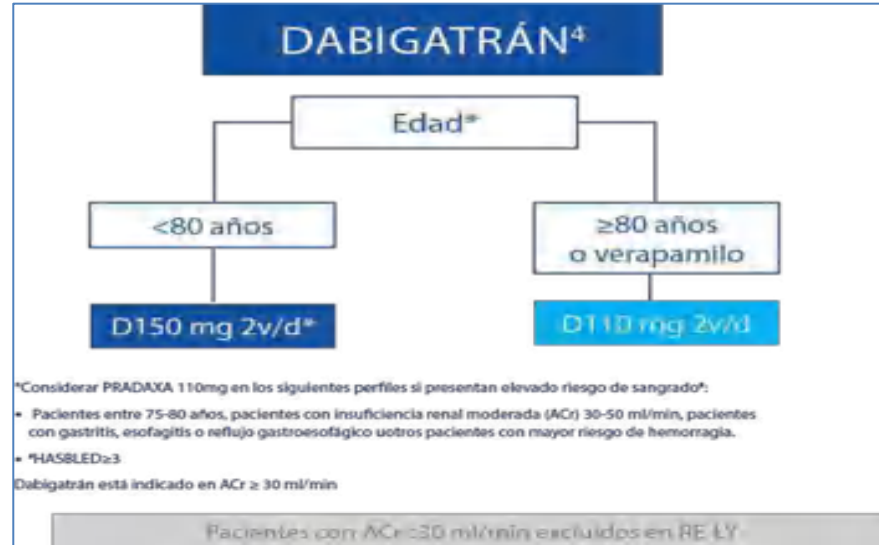
Table 11 Dose selection criteria for NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dose	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
Lower dose	110 mg b.i.d.			30 mg o.d.
Reduced dose		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d./15 mg o.d.
Dose-reduction criteria	Dabigatran 110 mg b.i.d. in patients with: • Age ≥ 80 years • Concomitant use of verapamil, or • Increased bleeding risk	CrCl 15–49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: • Age ≥ 80 years, • Body weight ≤ 60 kg, or • Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 μmol/L)	If any of the following: • CrCl 30–50 mL/min, • Body weight ≤ 60 kg, • Concomitant use of verapamil, quinidine, or dronedarone

b.i.d. = bis in die (twice a day); CrCl = creatinine clearance; o.d. = *omni die* (once daily).

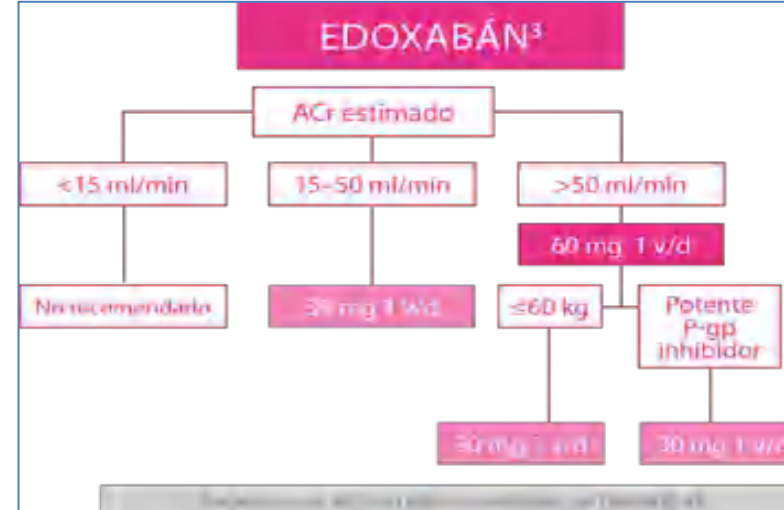
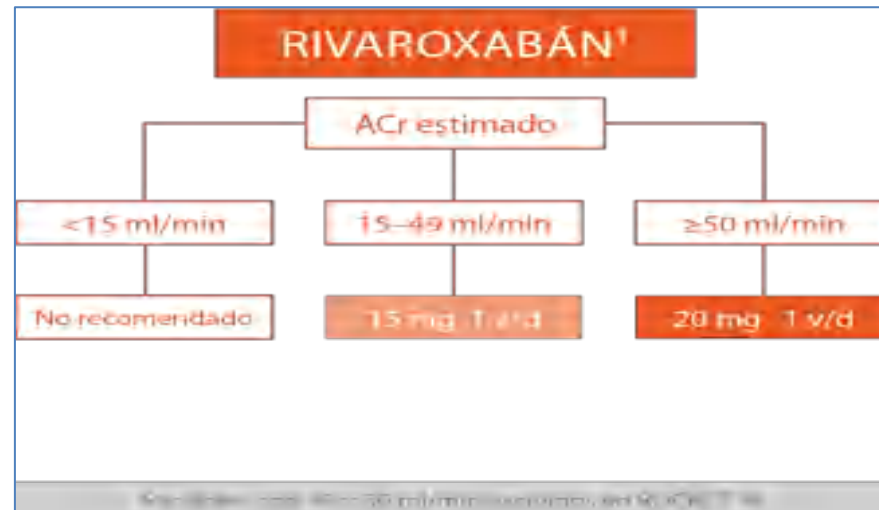
La terapia con ACOD debe optimizarse en función del perfil de eficacia y seguridad de cada ACOD en diferentes subgrupos de pacientes

¿Cómo se dosifica cada ACOD?



At least 2 of 3 criteria:

- Age ≥80 years.
- Body weight ≤60 kg, or
- Serum creatinine: ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)



If any of the following:

- CrCl 30 - 50 mL/min.
- Body weight ≤60 kg.
- Concomitant use of verapamil, quinidine, or dronedarone

Factores que influyen en la dosificación de los ACOD



European Heart Journal (2019) 40, 1-2
doi:10.1093/eurheartj/ehz012

EDITORIAL

On-label reduced doses of non-vitamin K anticoagulants prove safe and efficient; yet how to ensure the correct dose for the right patient?

Dan Atar^{1,2,3} and Irene Grundvold¹

ON-LABEL dosing regimens

Appropriate dose/reduced dose of NOAC depending on one or several factors:

- Renal function



- Age



- Body weight



- Concomitant therapy with strong P-Gp inhibitors



OFF-LABEL dosing regimens

La edad, junto con las comorbilidades, la fragilidad, el miedo a las caídas o a la hemorragia, son determinantes del **uso inadecuado de dosis reducidas**.

in a patient without specific or weight loss (intercurrent

El uso inadecuado de una dosis reducida de un ACOD **conduce a un mayor numero de eventos**.

- Patients with borderline criteria for dose-reduction; physicians more worried about major bleeding than thromboembolic events



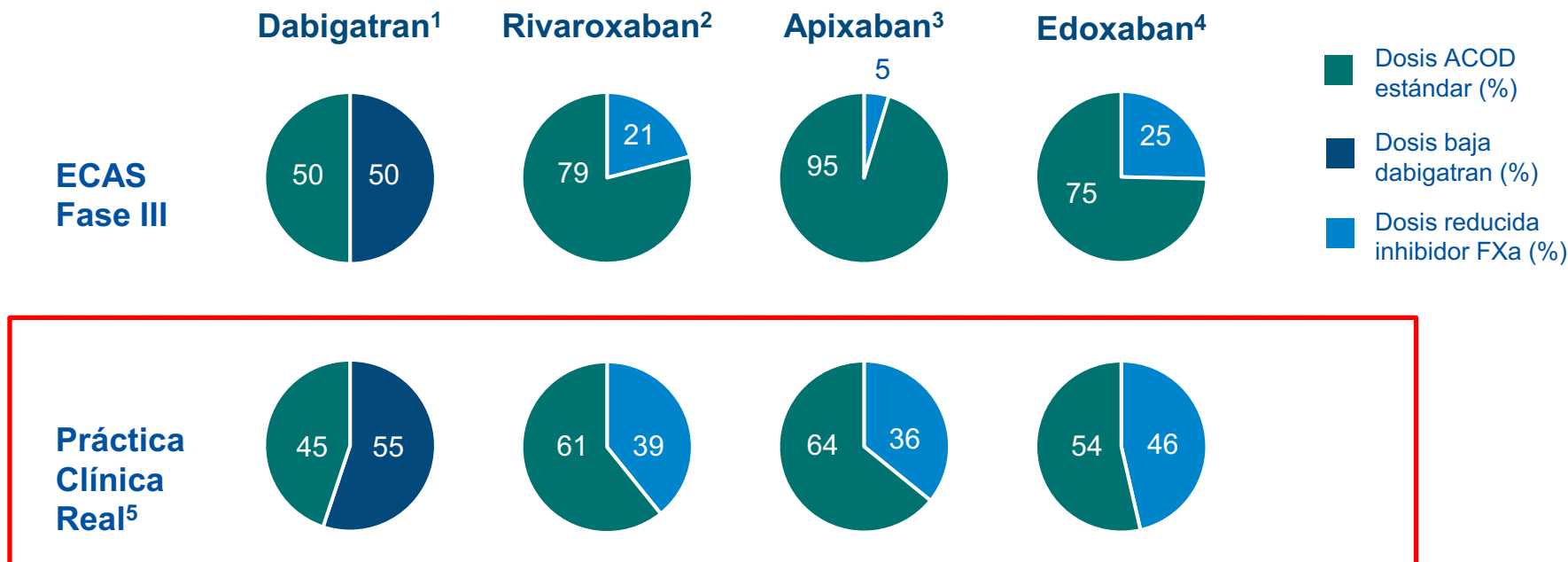
- Prescription of new drugs/reduced awareness of drug interactions



- Estimated increased bleeding risk (using bleeding scores)



En práctica clínica, ¿los pacientes con FA reciben una anticoagulación terapéutica adecuada?



- *El uso de dosis reducidas de inhibidor de FXa puede ser mayor en la práctica de lo que cabría esperar según los estudios de fase III.*

•Not for direct comparison between studies

•Data for edoxaban are from the high-dose arm of ENGAGE AF-TIMI 48; 1. Connolly et al. NEJM 2009;361:1139; 2. Fox et al. Eur Heart J 2011;32:2387; 3. Granger et al. NEJM 2011;365:981; 4. Giugliano et al. NEJM 2013;369:2093; 5. IMS MIDAS data from Q1 2018 from all countries for which data were available

Uso de dosis reducidas en España



- Un estudio de práctica clínica real en España evaluó el uso de ACOD en 2494 pacientes con FANV.
- Un 23,5% de pacientes estaba recibiendo dosis fuera de ficha técnica.
- El riesgo de muerte fue más elevado ($p < 0,001$) en los pacientes infradosificados en comparación con los que tuvieron una dosis adecuada.

Patrones de dosificación con ACOD en pacientes con FA recién diagnosticada en el estudio GARFIELD-AF

Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants

Alan John Camm, MD,¹ Frank Cools, MD,² Saverio Virdone, MSc,³ Jean-Pierre Bassand, MD,^{4,5} David Andrew Fitzmaurice, MD,⁶ Keith Alexander Arthur Fox, MBE, PhD,⁷ Samuel Zachary Goldhaber, MD,⁸ Shinya Goto, MD, PhD,⁹ Sylvia Haas, MD, PhD,¹⁰ Lorenzo Giovanni Mantovani, MSc,¹¹ Gloria Kayani, BSc,¹² Alexander Graham Grierson Turpie, MD,¹³ Freek Willem Antoon Verheugt, MD, PhD,¹⁴ Ajay Kumar Kakkar, MBBS, PhD,¹⁵ for the GARFIELD-AF Investigators*



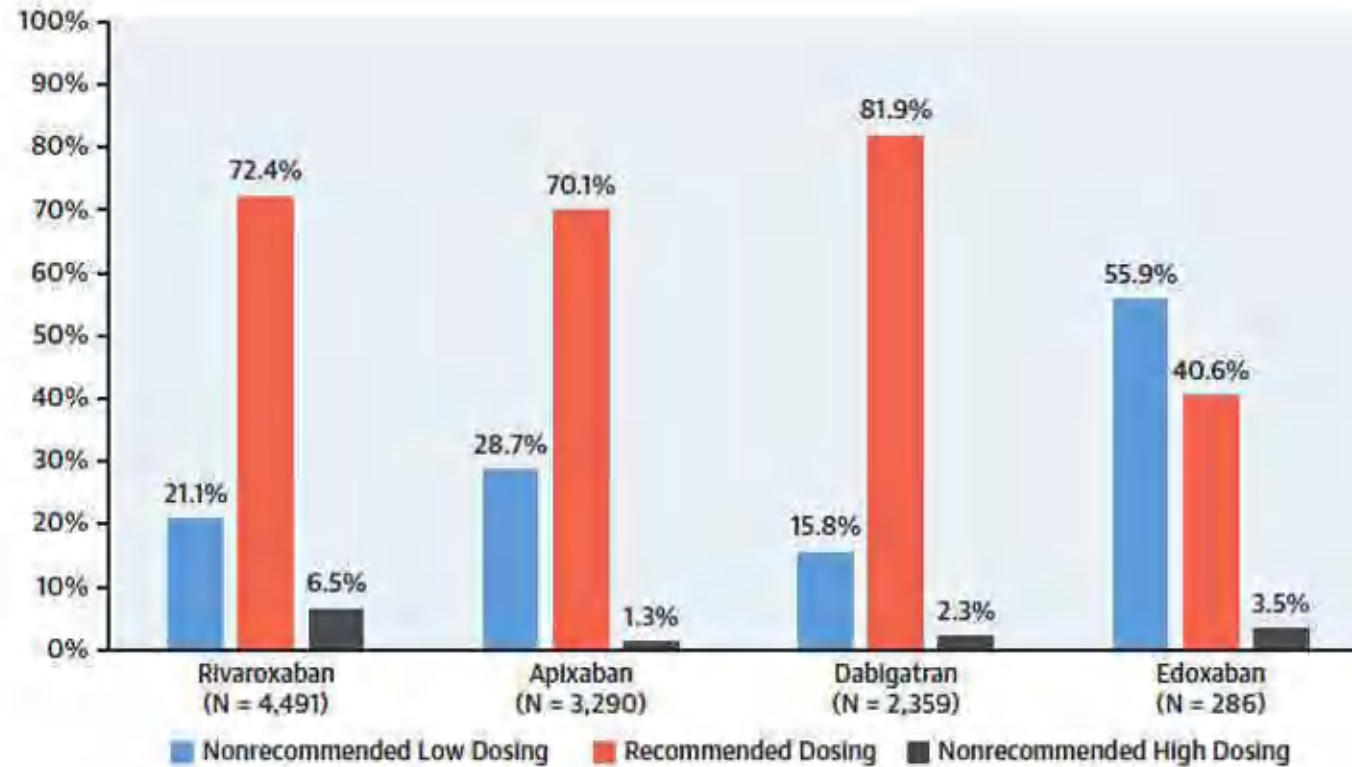
GARFIELD-AF Global Anticoagulant Registry in the FIELD-AF

- Evaluar los **patrones de prescripción** de los ACOD en lo que respecta a la dosificación
- Evaluar el **impacto de la dosificación** de acuerdo con la FT
- **Identificar los predictores** de infradosificación en dicha población.

La mayoría de los pacientes (n = 7.603; 72,9%) recibieron la dosis recomendada, **2423 (23,2%)** recibieron una dosis insuficiente y **400 (3,8%)** una sobredosis.

Patrones de dosificación con ACOD en pacientes con FA recién diagnosticada en el estudio GARFIELD-AF.

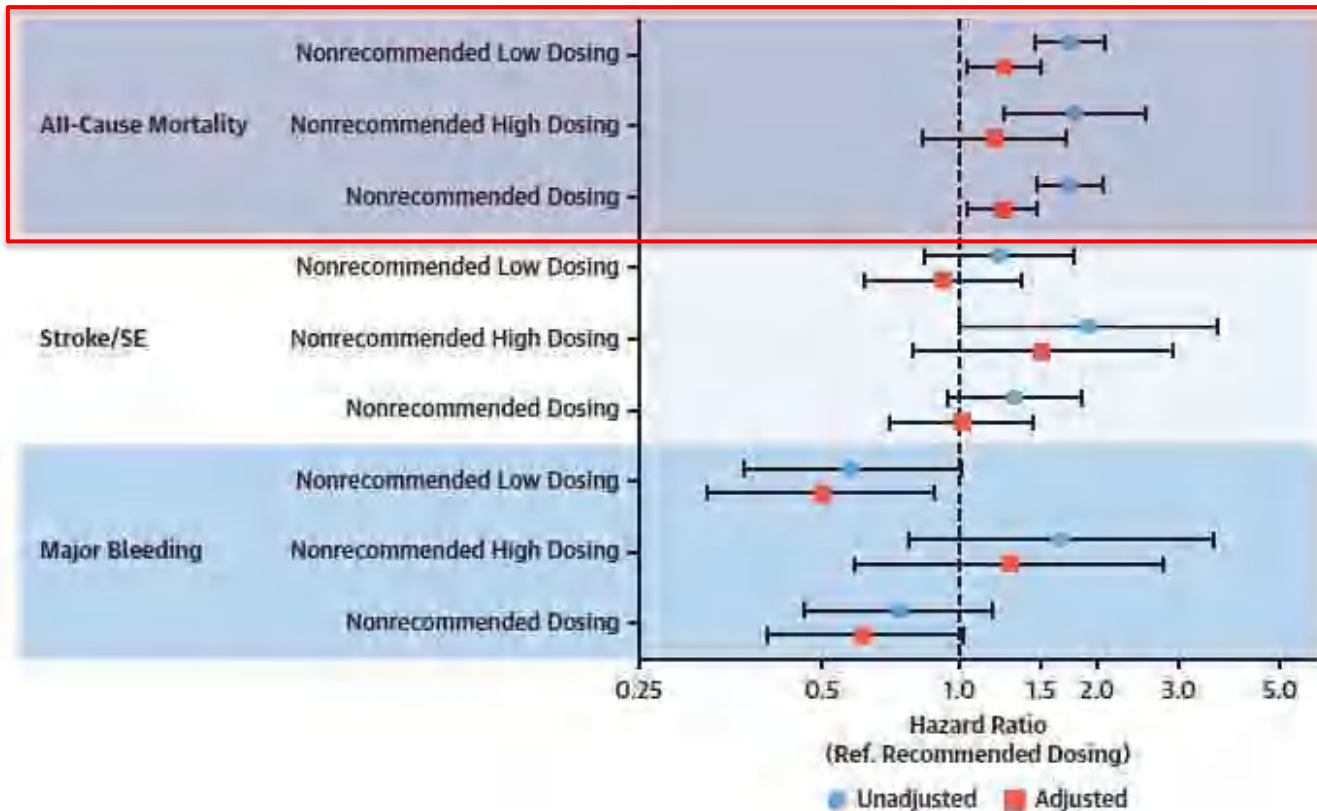
Resultados.



Se observó una **mayor frecuencia de correcta dosificación** para los ACOD comercializados inicialmente, **dabigatrán y rivaroxabán**, mientras que se observaron tasas más altas de dosis bajas con apixabán y edoxabán

Patrones de dosificación con ACOD en pacientes con FA recién diagnosticada en el estudio GARFIELD-AF. Resultados.

Las tasas de dosis no recomendadas aumentaron con el aumento de la puntuación CHA2DS2-VASc, lo que indica que **los pacientes de mayor riesgo eran más propensos a recibir una dosis incorrecta de ACOD.**

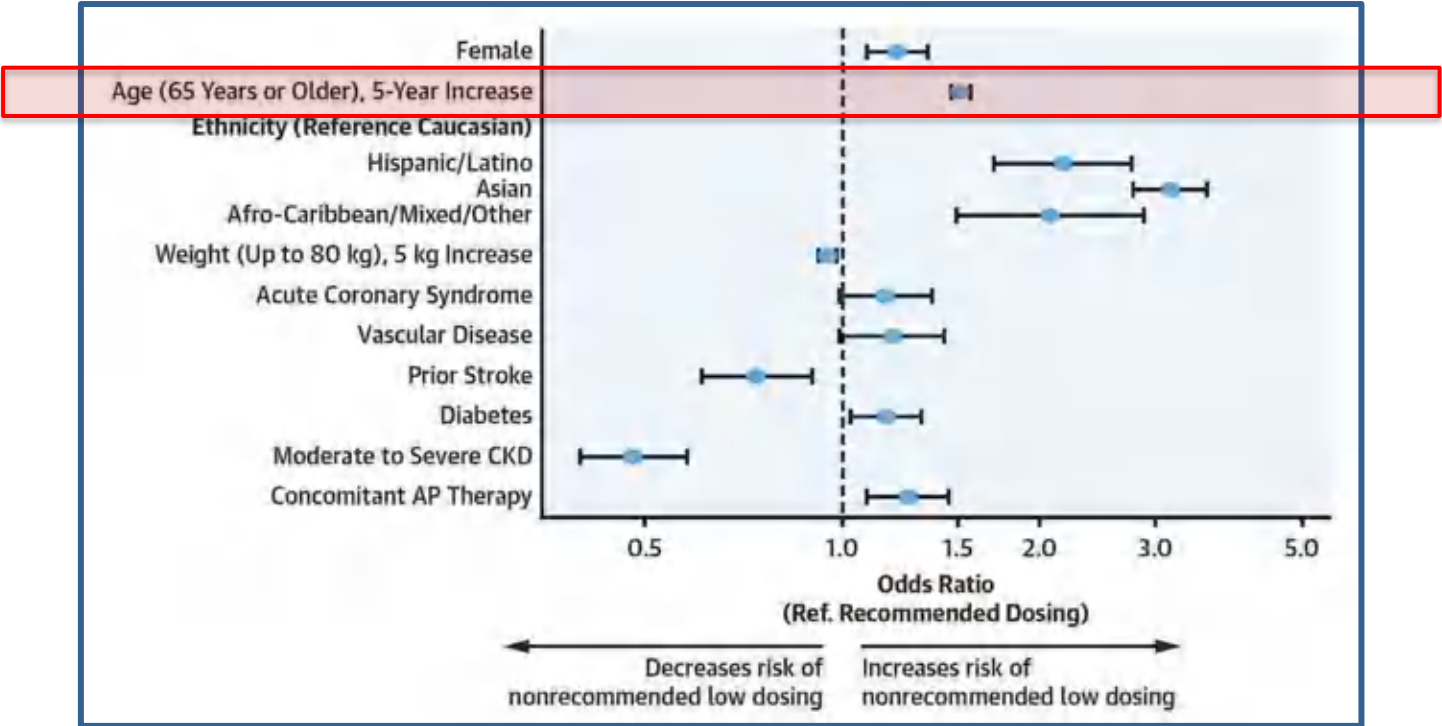


El riesgo de muerte por todas las causas fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron dosis no recomendadas, en general, y en los pacientes con dosis insuficientes, en comparación con pacientes tratados con dosis recomendadas.

El riesgo de hemorragia mayor en pacientes con dosis insuficientes fue menor que en pacientes con dosis adecuadas.

Patrones de dosificación con ACOD en pacientes con FA recién diagnosticada en el estudio GARFIELD-AF. Resultados.

Odds Ratios for Selected Predictors of Nonrecommended Low Dosing



Los predictores más potentes de infradosificación fueron: el sexo femenino, la etnia no caucásica, la diabetes y la terapia antiplaquetaria concomitante y la edad (OR=1,5).

TABLE 4 Odds Ratios for Selected Predictors of Nonrecommended Low Dosing	
Predictor	OR (95% CI)
Female	1.21 (1.09-1.35)
Age (65 yrs or older), 5-yr increase	1.51 (1.46-1.57)
Ethnicity (reference Caucasian)	
Hispanic/Latino	2.17 (1.70-2.76)
Asian	3.16 (2.77-3.59)
Afro-Caribbean/mixed/other	2.07 (1.49-2.88)
Weight (up to 80 kg), 5-kg increase	0.95 (0.92-0.98)
Acute coronary syndrome	1.16 (0.99-1.37)
Vascular disease	1.19 (0.99-1.43)
Prior stroke	0.74 (0.61-0.90)
Diabetes	1.17 (1.03-1.32)
Moderate to severe CKD	0.48 (0.40-0.58)
Concomitant AP therapy	1.26 (1.09-1.45)

AP = antiplatelet; CI = confidence interval; CKD = chronic kidney disease; OR = odds ratio.

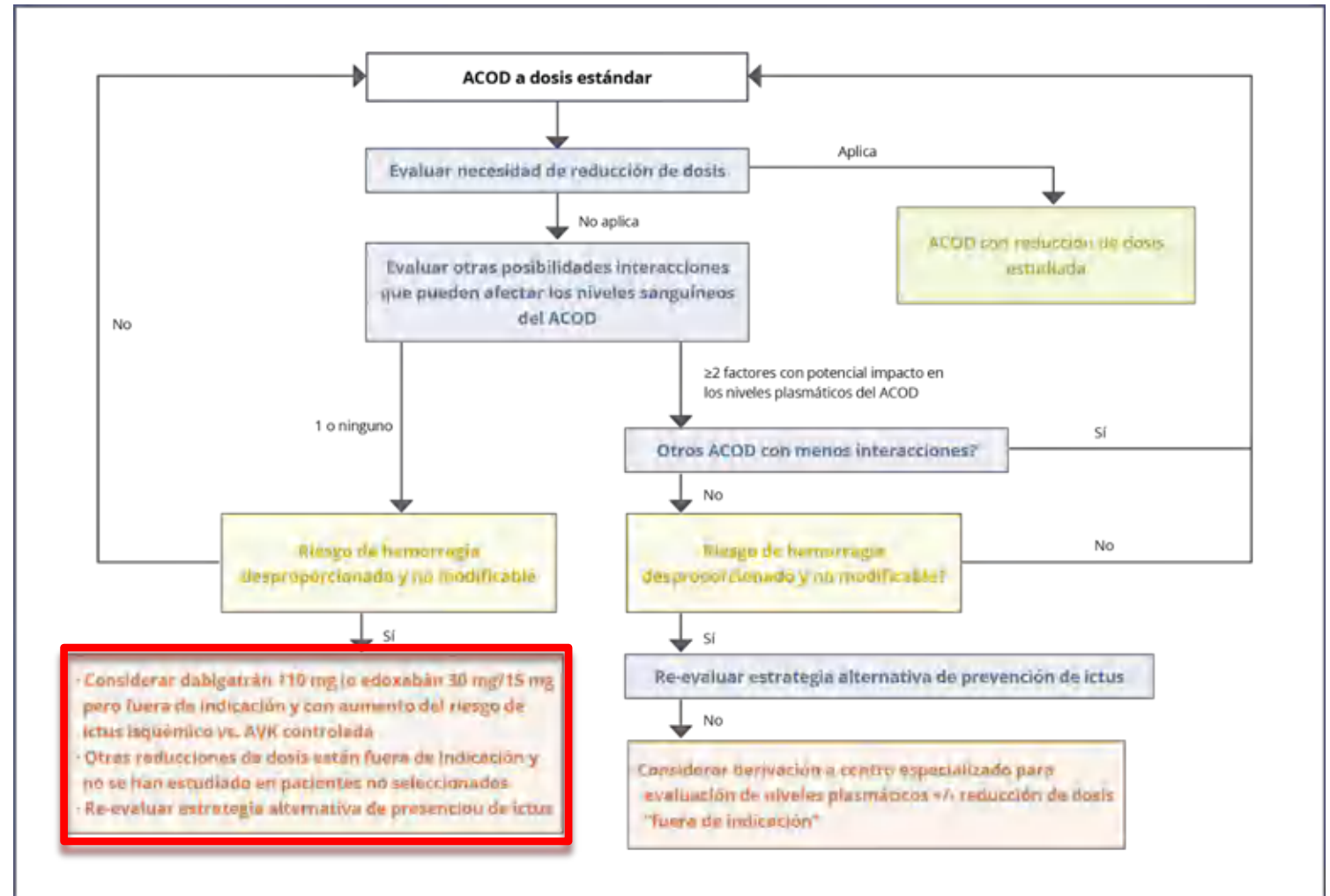
Interacciones de los ACOD

Algoritmo en pacientes usuarios de ACOD con posibles interacciones farmacológicas

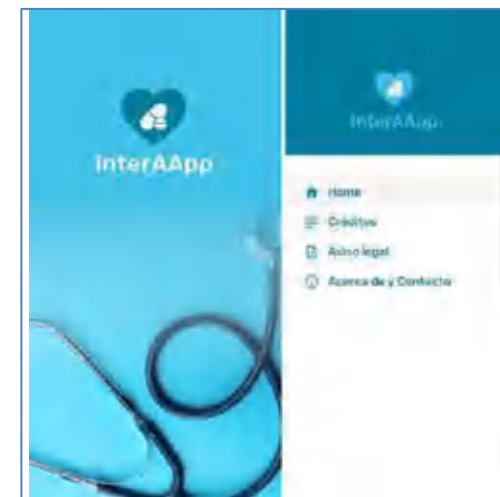
- Las guías de la EHRA 2018, han propuesto este algoritmo a considerar en pacientes usuarios de ACOD con posibles interacciones farmacológicas

Los ACOD se metabolizan principalmente por el **CYP3A4** (subunidad 3A4 del citocromo P450). A excepción del dabigatrán que tiene nulo metabolismo por esta vía y del edoxabán solo un 4%.

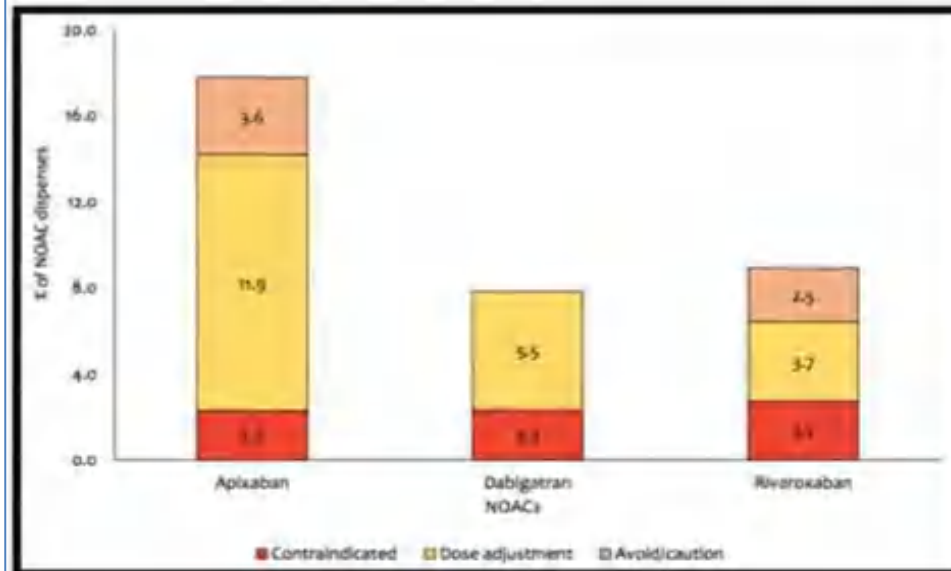
Todos los ACOD son sustrato de **la glucoproteína P**, importante en la regulación de la distribución y la biodisponibilidad de fármacos (los inhibidores de gp-P aumentan las concentraciones plasmáticas de los ACOD y los inductores las disminuyen).



Interacciones medicamentosas



Real world Data on the Concurrent Use of P-glycoprotein or Cytochrome 3A4 Drugs and Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation



Interaction group NOAC dose received	Contraindicated	Dose adjustment		Avoid/caution	Appropriate vs inappropriate
	Inappropriate dose (higher than recommended)	Appropriate dose (standard/reduced)	Inappropriate dose (reduced/higher than recommended)	Inappropriate dose (higher than recommended)	
	Rate/100 person-years	Rate/100 person-years	Rate/100 person-years	Rate/100 person-years	Crude HR (95% CI) p-value
Death	14.91 (13.05-17.03)	5.68 (4.97-6.48)	5.43 (4.59-6.44)	15.88 (13.90-18.15)	0.52 (0.44-0.61); p<0.001
Stroke	2.73 (1.88-3.98)	1.23 (0.92-1.65)	1.26 (0.88-1.81)	1.60 (1.06-2.40)	0.70 (0.50-0.99); p=0.044
Major bleeding	0.97 (0.57-1.65)	0.53 (0.33-0.85)	0.76 (0.46-1.26)	0.60 (0.31-1.16)	0.66 (0.39-1.12); p=0.12

Pacientes con enfermedad renal

- Los ACOD se han relacionado con un menor riesgo de ictus, hemorragia mayor y mortalidad por todas las causas al ser comparados con warfarina en pacientes con FA y ERC.

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxabán
Aclarado renal de fármacos parenterales	<1%	80%	36%	27%	50%
Eliminación mediante 4h de hemodiálisis	<1%	50% - 60%	<1%	7%	9%
Volumen de distribución, litros	8	50 – 10	50	21	107
Agente reversor	Vitamina K, PFC, 4F-CCP	Idarucizumab	4F-CCP	4F-CCP	4F-CCP
Nivel de CrCl más bajo en que el fármaco puede ser prescrito de acuerdo con la indicación de la FDA, ml/min	Puede ser usado en diálisis	15	15	<15*	15
HR (95% IC) de ictus respecto a warfarina, CrCl <50 ml/min	Referencia	0.56 (0.37–0.85)	0.88 (0.65–1.19)	0.79 (0.55–1.14)	0.87 (0.65–1.18)†
HR (95% IC) de sangrado mayor respecto a warfarina, CrCl <50 ml/min	Referencia	1.01 (0.79–1.30)	0.98 (0.84–1.14)	0.50 (0.38–0.66)	0.76 (0.58–0.98)†

* Se sugiere una dosis de 5 mg de apixaban dos veces al día para pacientes con un CrCl < 15 ml/min. Esta sugerencia de dosificación se basó en un pequeño estudio farmacocinético y farmacodinámico de dosis única (actividad anti-Xa). La eficacia clínica y los estudios de seguridad a largo plazo no se han realizado en esta población; por lo tanto, se recomienda el uso de apixaban con precaución en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en etapa terminal.

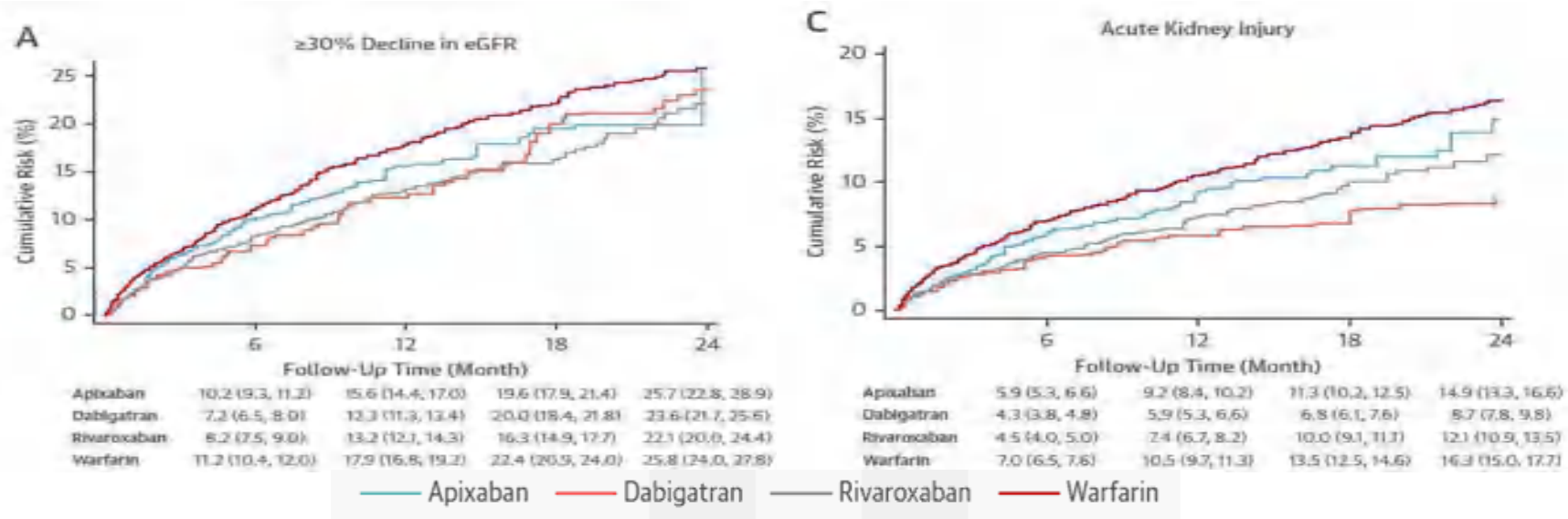
** Dabigatrán en Europa se puede utilizar hasta CrCl de 30 ml/min, y en US hasta CrCl de 15 ml/min

† 30-50 ml/min para la comparación de edoxabán versus warfarina.

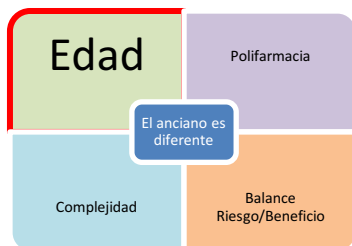
IC = intervalo de confianza; CrCl = aclarado de creatinina; FDA = U.S. Food and Drug Administration; PFC = plasma fresco congelado; 4F-CCP = factor 4 - concentrado de complejo de protombina; HR = hazard ratio.

Pacientes con enfermedad renal

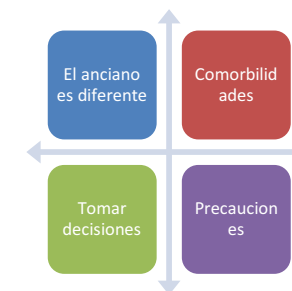
- En un estudio reciente en Vida real con 9.769 pacientes se ha evidenciado menor deterioro de la función renal para los ACODs vs warfarina.
 - Estos resultados confirman lo observado en los respectivos estudios de los ACOD sobre deterioro renal.



CONCLUSIONS Renal function decline is common among patients with AF treated with oral anticoagulant agents. NOACs, particularly dabigatran and rivaroxaban, may be associated with lower risks of adverse renal outcomes than warfarin. (J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-32) © 2017 by the American College of Cardiology Foundation.



ACOD en ancianos



Valoración del riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica

Factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntos
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i> Signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
<i>Hipertensión</i> Presión arterial en reposo > 140/190 mmHg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
<i>Edad ≥ 75 años</i>	+2
<i>Diabetes mellitus</i> Glucosa en ayunas > 125 mg/dl (7 mmol/l) o tratamiento hipoglucemiante oral y/o insulina	+1
<i>ACV, AIT o tromboembolia previos</i>	+2
<i>Enfermedad vascular</i> Infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previos	+1
<i>Edad entre 65 y 74 años</i>	+1
<i>Categoría de sexo (femenino)</i>	+1

Eur Heart J 2016; 37:2893-2962

Riesgo de sangrado Escala HAS-BLED

Letra	Característica clínica	
H	Hipertensión	Presión arterial sistólica > 160 mmHg
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	Diálisis crónica o trasplante renal o Cr > 2,2 mg/dl o enfermedad hepática crónica o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con GOT o GPT o FA > 3 veces el límite superior normal)
S	Ictus	Ictus, incluido lacunar
B	Sangrado	Historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado
L	INR lábil	INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%)
E	Edad avanzada (> 65 años)	
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	Uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos. Abuso de alcohol

Pisters R et al. Chest 2010; 138: 1093

Comorbilidades y polifarmacia están aquí

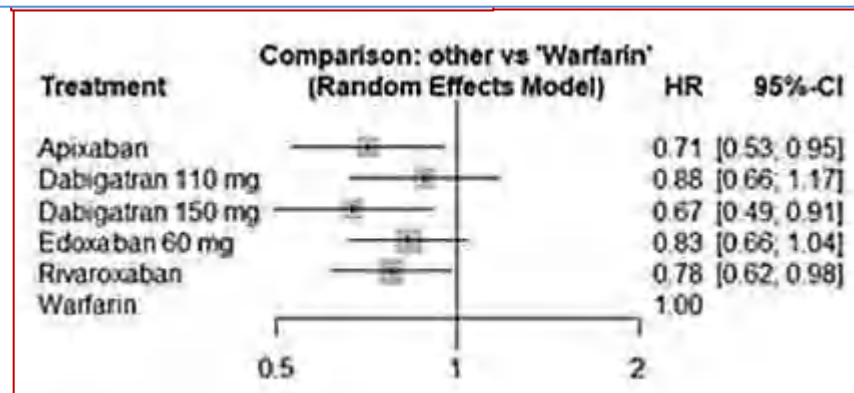
ACOD en ancianos



	< 65 yrs	65-74 yrs	≥ 75 yrs	≥ 80 yrs	≥ 85 yrs
RE-LY	2971 (16.4)	7884 (43.5)	7258 (40.1)	3027 (16.7)	722 (4.0)
ROCKET-AF	3294 (23.1)	4741 (33.2)	6229 (43.7)	1305 (9.2)	663 (4.6)
J-ROCKET-AF	780 (61.0)		498 (39.0)		
ARISTOTLE	5471 (30.1)	7052 (38.7)	5678 (31.2)	2436 (13.4)	332 (1.8)
ENGAGE AF-TIMI 48	5497 (26.0)	7134 (33.8)	8474 (40.2)	3591 (17.1)	899 (4.3)

ENGAGE AF-TIMI 48 included highest number of elderly patients (defined as age $\geq$ 75 years), whereas ARISTOTLE had more patients in relatively younger age groups. Data for patients $\geq$ 85 years was not available in the J-ROCKET-AF.

Kato ET et al. Ageing Research Reviews 2019; 49: 115–124.



Malik AH et al. Am J Cardiol 2019;00:1–7)

Seguimiento del tratamiento con ACOD



- ✓ **Se recomienda revisar en cada visita médica de seguimiento:**
 - Conocimiento de su enfermedad y cumplimiento.
 - Eventos tromboembólicos (cerebrales, sistémicos o pulmonares) y **reevaluación del riesgo trombótico**.
 - Sangrados y **reevaluación del riesgo de sangrado**.
 - Función renal y hepática, y **ajuste de dosis** o suspensión si precisa.
 - **Otros efectos secundarios** (no hemorrágicos) o reacciones adversas: dispepsia (más frecuente con dabigatrán). Exantema, prurito o urticaria. Trombopenia.
 - **Medicación concomitante**, teniendo en especial consideración medicamentos que puedan interferir en el metabolismo de los ACOD, que puedan alterar el funcionamiento renal (p ej. AINEs) o que aumenten el riesgo hemorrágico (p ej. Antiagregantes).

Seguimiento del tratamiento con ACOD



✓ Periodicidad de las visitas de seguimiento médicas:

- *Anualmente, con analítica*
- *Si ACr 30-60 mL/min, edad mayor de 75 años o fragilidad: función renal cada 6 meses.*
- Si ACr 15-30 mL/min: función renal cada 3 meses
- Si ocurre algún evento que pueda interferir: función renal/hepática.

Heidbuchel H et al. Europace. 2015;17(10):1467–507 European Heart Journal (2018) 00, 1–64

Mejora de la seguridad en el control y seguimiento de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en los centros de salud del Servicio Madrileño de Salud, 2018. Disponible en :

<https://saluda.salud.madrid.org/atencionprimaria/Paginas/Protocolosyguiastecnicas.aspx>

Manejo periprocedimiento en ACO

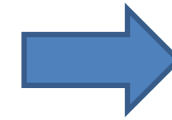


¿Es necesario suspender la anticoagulación?



RIESGO HEMORRÁGICO
DEL
PROCEDIMIENTO y
Del paciente

¿Cuándo suspender la ACO?

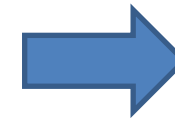


RIESGO
HEMORRÁGICO
PROCEDIMIENTO

TIPO DE ACO

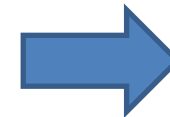
FUNCIÓN
RENAL

¿Cuándo reintroducir la ACO?



RIESGO
HEMORRÁGICO
PROCEDIMIENTO

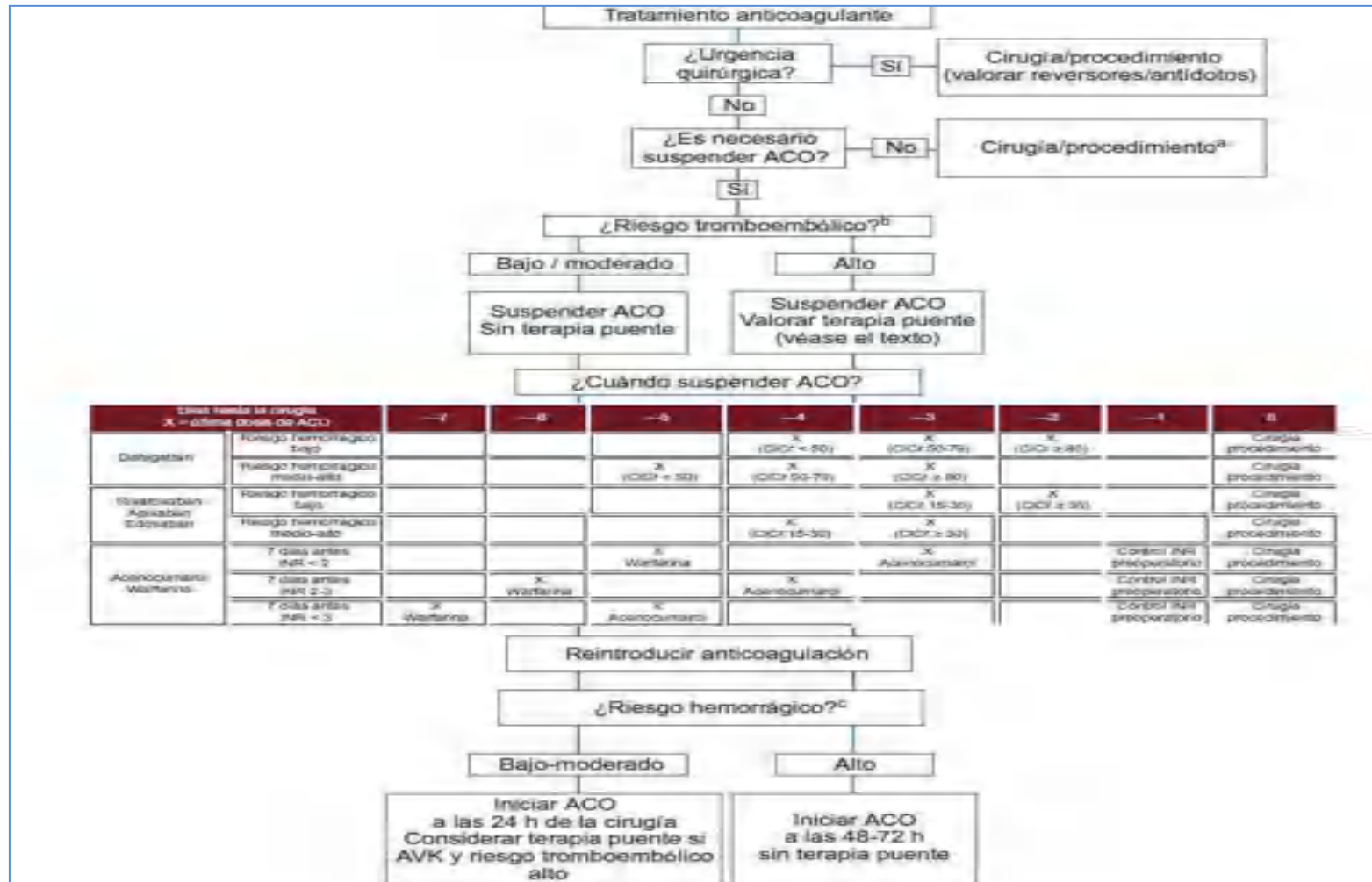
¿Es necesaria terapia puente?



RIESGO TROMBÓTICO
DEL PACIENTE

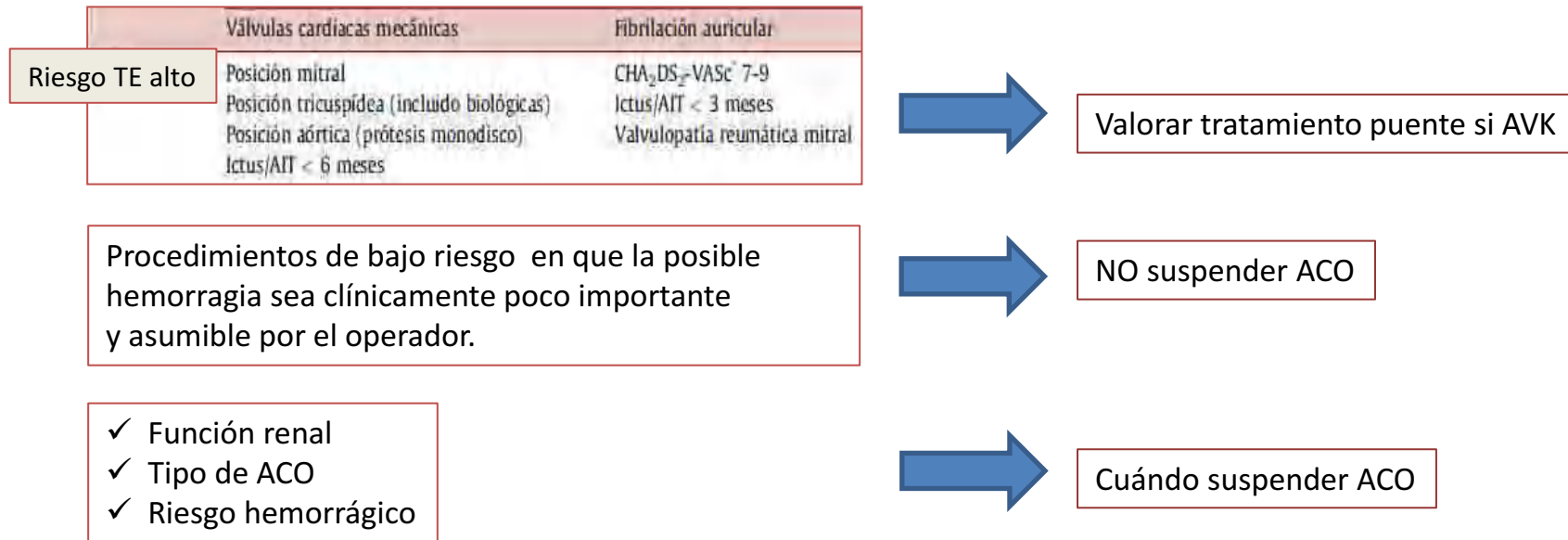
TIPO DE ACO

Manejo periprocedimiento en ACO



Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU.
Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553-564.

Aspectos clave en el periprocedimiento



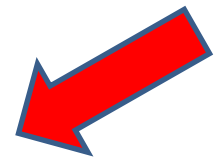
Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018;71(7):553–564.



¿Cómo ha cambiado la COVID19 la ACO?



- La especial situación de los pacientes con **autocontrol o automonitorización** del tratamiento ACO. Se ha reforzado donde ya funcionaba y se ha mostrado como una opción segura y eficaz.
- **Valorar inicio del tratamiento antitrombótico con ACOD o el cambio a ACOD:**
 - Es importante **ser proactivo** en las indicaciones ya contempladas en las condiciones de financiación de los ACOD, fundamentalmente, mal control de INR, pero también dificultad para el acceso al control de INR.
 - Los **ACOD** se convierten aun más, si cabe en fármacos de primera elección en tiempos de COVID19: menor sobrecarga del sistema sanitario, protección al paciente y protección al personal sanitario



Importante valorar:

Historia clínica, indicaciones, contraindicaciones, analítica reciente, dosis, cuándo cambiar, grado esperable de cumplimiento.

Concertar seguimiento telefónico posterior.

Anticoagulación oral en tiempos de COVID-19

- Salvo en caso de ingreso o realización de un procedimiento invasivo y/o quirúrgico, no hay motivos para suspender el tratamiento anticoagulante oral. La suspensión debe hacerse siguiendo las recomendaciones del documento Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico.
- El espaciamiento de los controles del tratamiento con AVK a 7-8 semanas solo debe considerarse para pacientes con buen control terapéutico.
- Para minimizar la necesidad de controles, si el paciente es subsidiario de tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD) se debe favorecer el cambio.
- Distintas Consejerías de Salud de algunas Comunidades autónomas han aprobado el inicio de la anticoagulación con ACOD para los pacientes con reciente diagnóstico de fibrilación auricular (FA) para evitar los controles necesarios y frecuentes en el inicio del tratamiento con AVK.
- Los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, son especialmente vulnerables. El centro de salud debería asegurar un circuito específico para que el control de INR fuera rápido y el paciente se llevara su pauta de tratamiento en la misma visita o por vía telemática. Si se opta por cambiar el AVK por HBPM solo debería hacerse durante periodos cortos, es una indicación fuera de ficha técnica y la administración debe ser cada 12 horas con control anti-Xa.

Seguimiento proactivo de los pacientes con ACOD en el contexto COVID19

- Estos pacientes no estarán acudiendo, es preciso identificarlos.
- Papel primordial de la consulta telefónica/virtual.



- **Consulta de enfermería** virtual de seguimiento EN EL CONTEXTO DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CRÓNICOS con **protocolos predefinidos** (adherencia, eventos, síntomas, presión arterial, FC, revisión de medicación, educación sanitaria, solicitud de analítica). *Valorar si precisa consulta presencial.*
- **Consulta médica** de seguimiento virtual: Conocimiento de su enfermedad y cumplimiento. Eventos tromboembólicos (cerebrales, sistémicos o pulmonares) y reevaluación del riesgo trombótico. Sangrados y reevaluación del riesgo de sangrado. Función renal y hepática, y ajuste de dosis o suspensión si precisa. Medicación concomitante *Valorar si precisa consulta presencial*



**Gerencia Asistencial
de Atención Primaria**

Mejora de la seguridad en el control y
seguimiento de pacientes en tratamiento con
anticoagulantes orales de acción directa
(ACOD) en los centros de salud del Servicio
Madrileño de Salud

EDICIÓN: 2

Fecha: octubre 2018

Página: 1 de 54

EN VIGOR: junio 2018

SUSTITUYE A: edición I de mayo 2018

**Mejora de la seguridad en el control y seguimiento de
pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de
acción directa (ACOD) en los centros de salud del
Servicio Madrileño de Salud**

PROTOCOLO AP Madrid: Tratamiento ACOD

<https://saluda.salud.madrid.org/atencionprimaria/Paginas/Protocolosyguastcnicas.aspx>

*"Luzca el sol o esté negro el
cielo, siempre seguiremos
adelante".*

André Breton

@IEgocheaga



#CardioMAP



IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021



via Streaming



IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

IMAGEN CARDIACA
¿Qué han aportado el TAC y la RM al paciente cardiológico?

Dra. Marta Tomás.

50th ANNIVERSARY EDITION

CLINT EASTWOOD



**THE
GOOD THE
BAD and THE
UGLY**

co-starring
LEE VAN CLEEF

also starring
ELI WALLACH
in the role of TUCO

directed by
SERGIO LEONE

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Fundación
Jiménez Díaz
en colaboración con

INTRODUCCIÓN



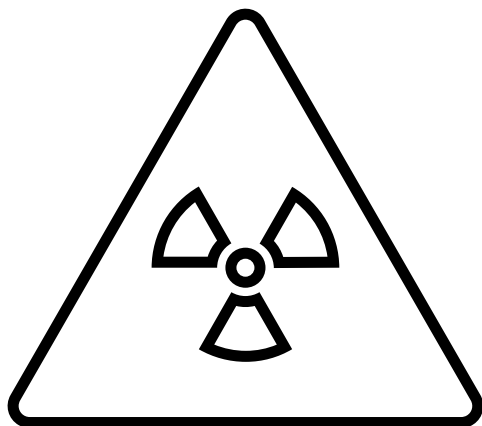
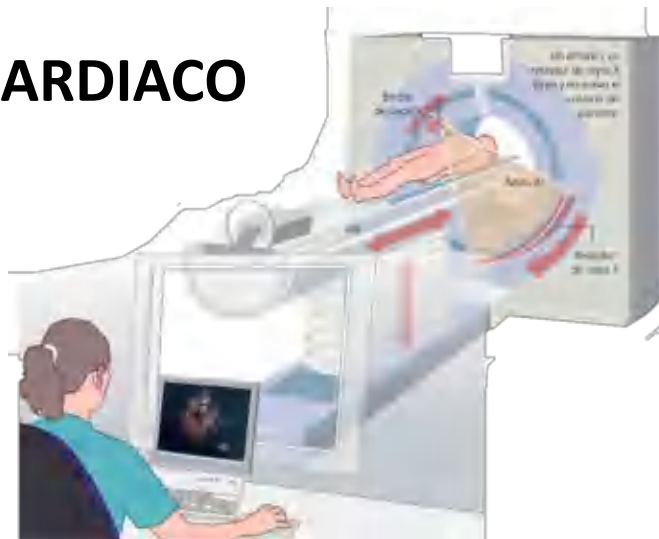
Tomografía Computarizada



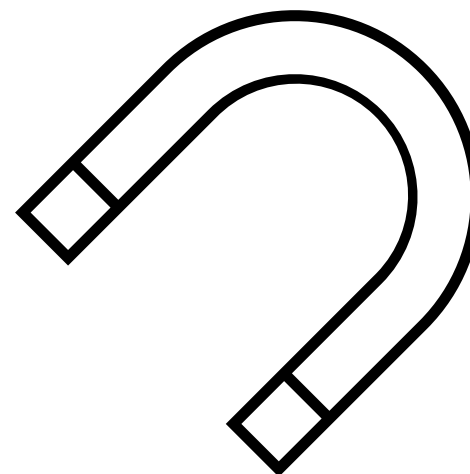
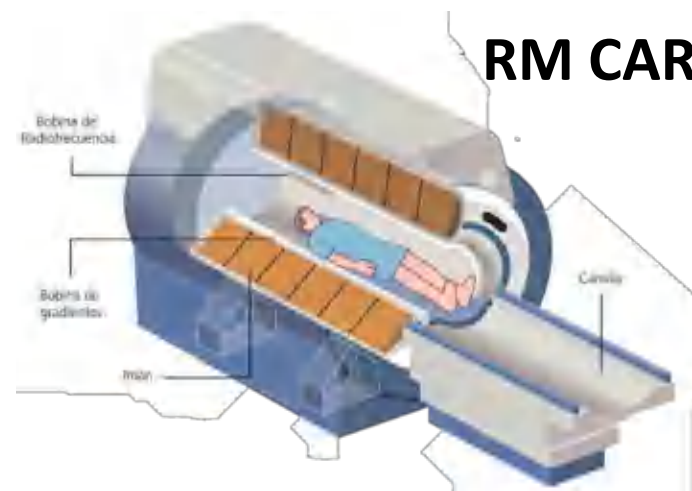
Resonancia Magnética



TC CARDIACO

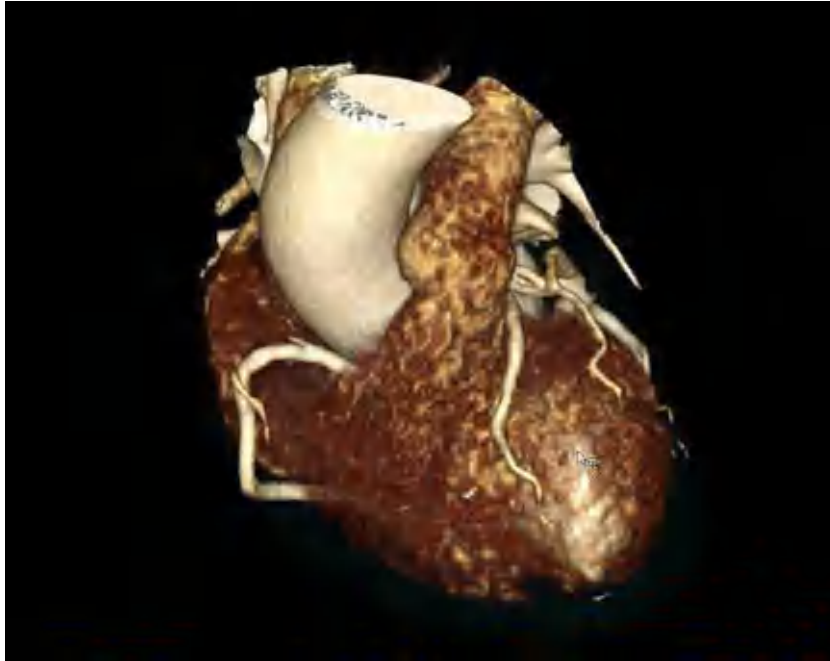


RM CARDIACA



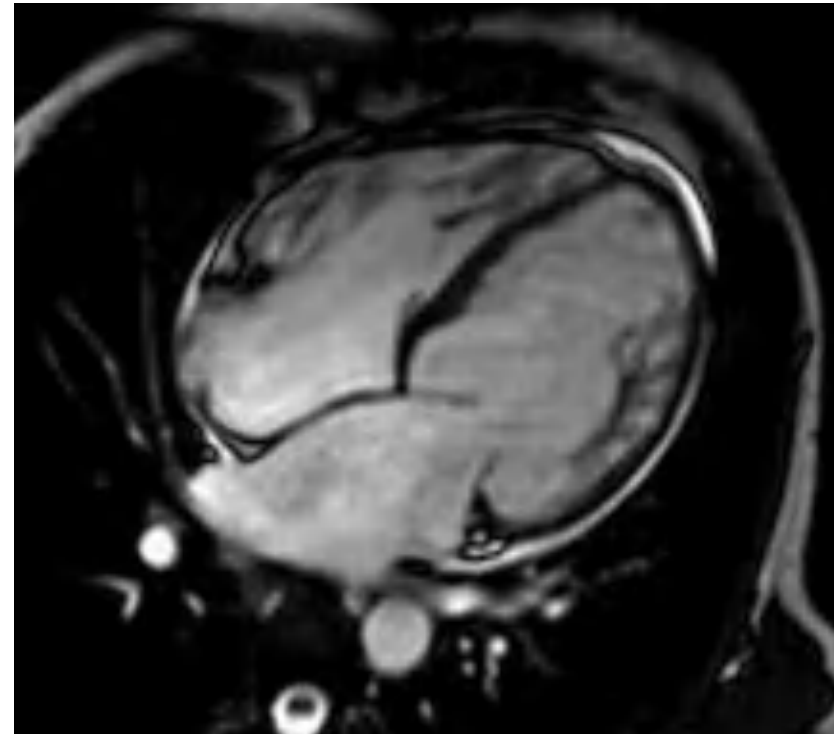
VALORACIÓN NO INVASIVA

TC CARDÍACO



ARTERIAS CORONARIAS

RM CARDÍACA



CORAZÓN (FUNCIÓN, MORFOLOGÍA,
CARACTERIZACIÓN TISULAR...)

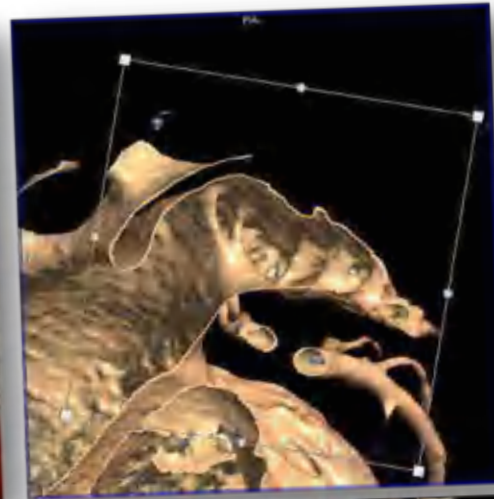
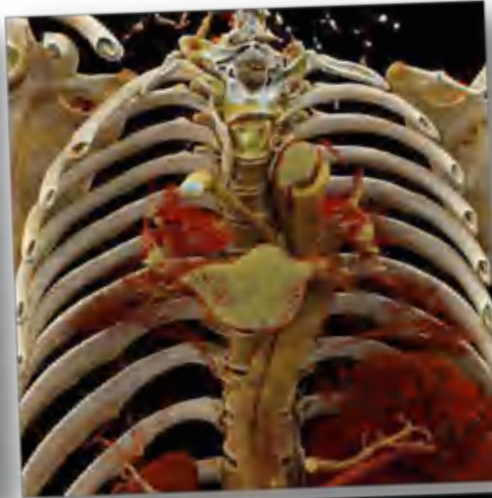
THE GOOD



THE
GOOD



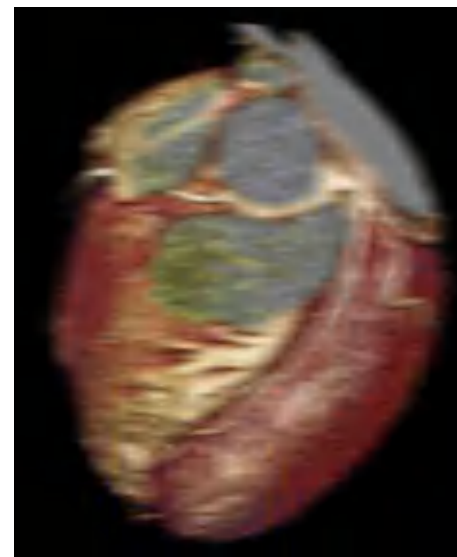
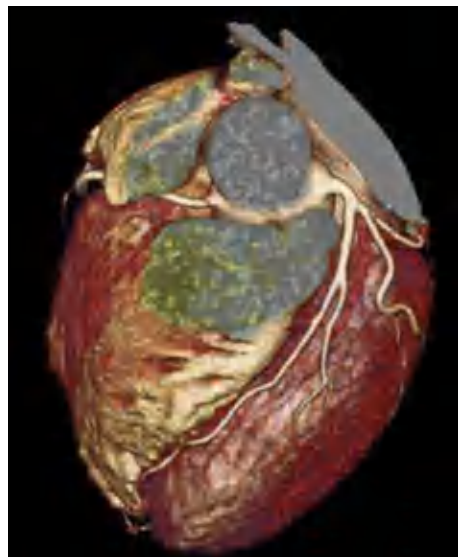
Aportaciones de la Tomografía
Computarizada



Alta resolución espacial
Alta resolución temporal
SINCRONIZACIÓN CARDÍACA



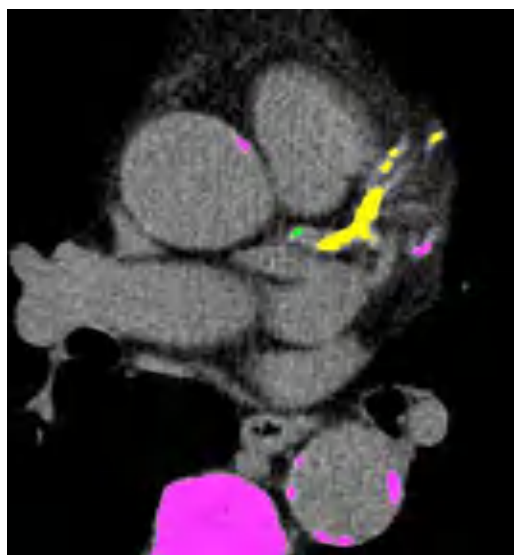
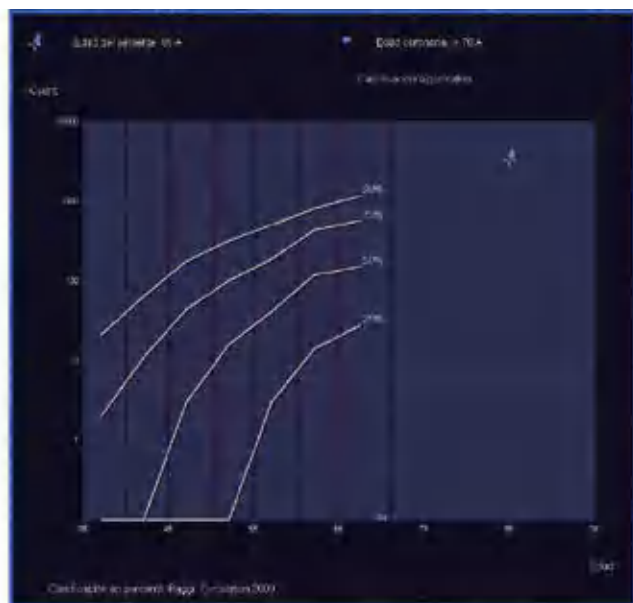
<1mSv - 4 mSV



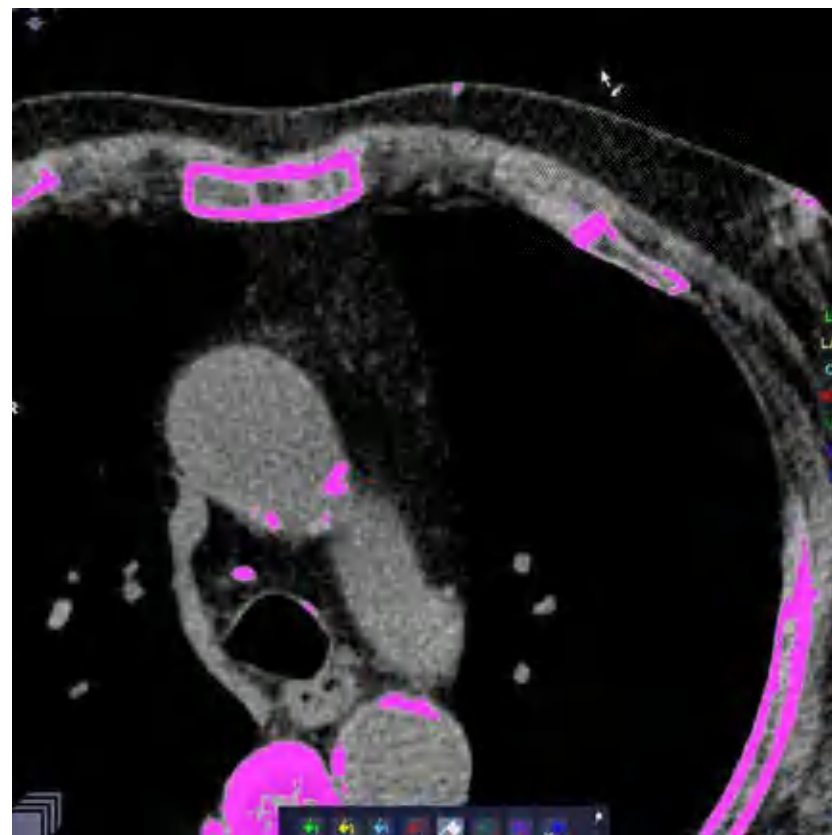
- Cuantificación de **calcio coronario (Agatston)**

Cuantificación del calcio coronario (CAC score) es una técnica no invasiva para la estimación de la enfermedad aterosclerótica coronaria y que ha demostrado ser factor predictivo en múltiples estudios incluso mejor que los scores actuales.

Medida objetiva de cuantificación de ateromatosis coronaria
Predictor independiente de eventos cardíacos



No precisa medicación ni contraste



Agatston score: predictor del riesgo coronario

Total Score	Diagnosis	Interpretation	Gender & Age Issues	Recommended Clinical Action
0	No identifiable atherosclerotic plaque. Very low cardiovascular disease risk.	A "negative" examination. Greater than 95% chance for absence of coronary artery disease.	Applicable to men and women over 40, but with caution in younger subjects.	Reassure patient while discussing public health guidelines for primary cardiovascular disease prevention.
1-10	Minimal plaque burden.	"Significant" coronary artery disease very unlikely.	Applicable to men and women over 40, but note general recommendation.*	Discuss general public health guidelines for primary cardiovascular disease prevention.
11-100	Mild plaque burden.	Likely mild or minimal coronary stenosis.	Greater clinical significance when score is above 75 percentile for age and sex or if calcium present in 2 or more vessels.	Counseling and risk factor modification are indicated.
101-400	Moderate plaque burden.	Moderate non-obstructive coronary artery disease highly likely.	Greater clinical significance when score above 75 percentile for age and sex or if calcium present in 2 or more vessels.	Follow NCEP guidelines for cholesterol-lowering.
Over 400	Extensive plaque burden.	Higher likelihood of at least one "significant" coronary stenosis (>50% diameter).	Greater clinical significance when score above 75th percentile for age and sex or if calcium present in 2 or more vessels.	Aspirin therapy recommended.

MESA website

Información añadida a factores de riesgo convencionales

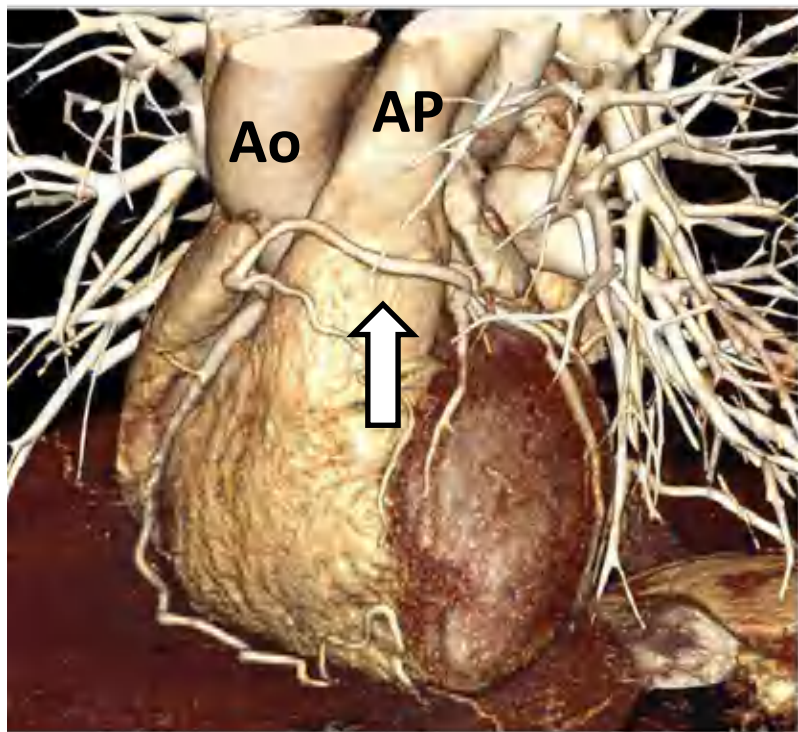
CENTRAL ILLUSTRATION: Proposed Decision-Making Approach to Selective Use of Coronary Artery Calcium Measurement for Risk Prediction

Using 10-year ASCVD risk estimate plus coronary artery calcium (CAC) score to guide statin therapy

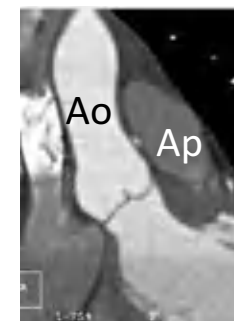
Patients 10-year ASCVD risk estimate plus CAC score (ASCVD) risk estimate:	<5%	5-7.5%	7.5-20%	>20%
Consulting a CAC risk estimate alone	Statin not recommended	Consider for statin	Recommend statin	Recommend statin
Consulting ASCVD risk estimate + CAC	Statin not recommended	Statin not recommended	Statin not recommended	Recommend statin
HCAC score 10	Statin not recommended	Consider for statin	Recommend statin	Recommend statin
Does CAC score directly treatment plan?	CAC not effective for this population	CAC can reasonably risk up or down	CAC can reasonably risk up or down	CAC not effective for this population

Greenland, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434-47.

- Anatomía coronaria **Anomalías coronarias**

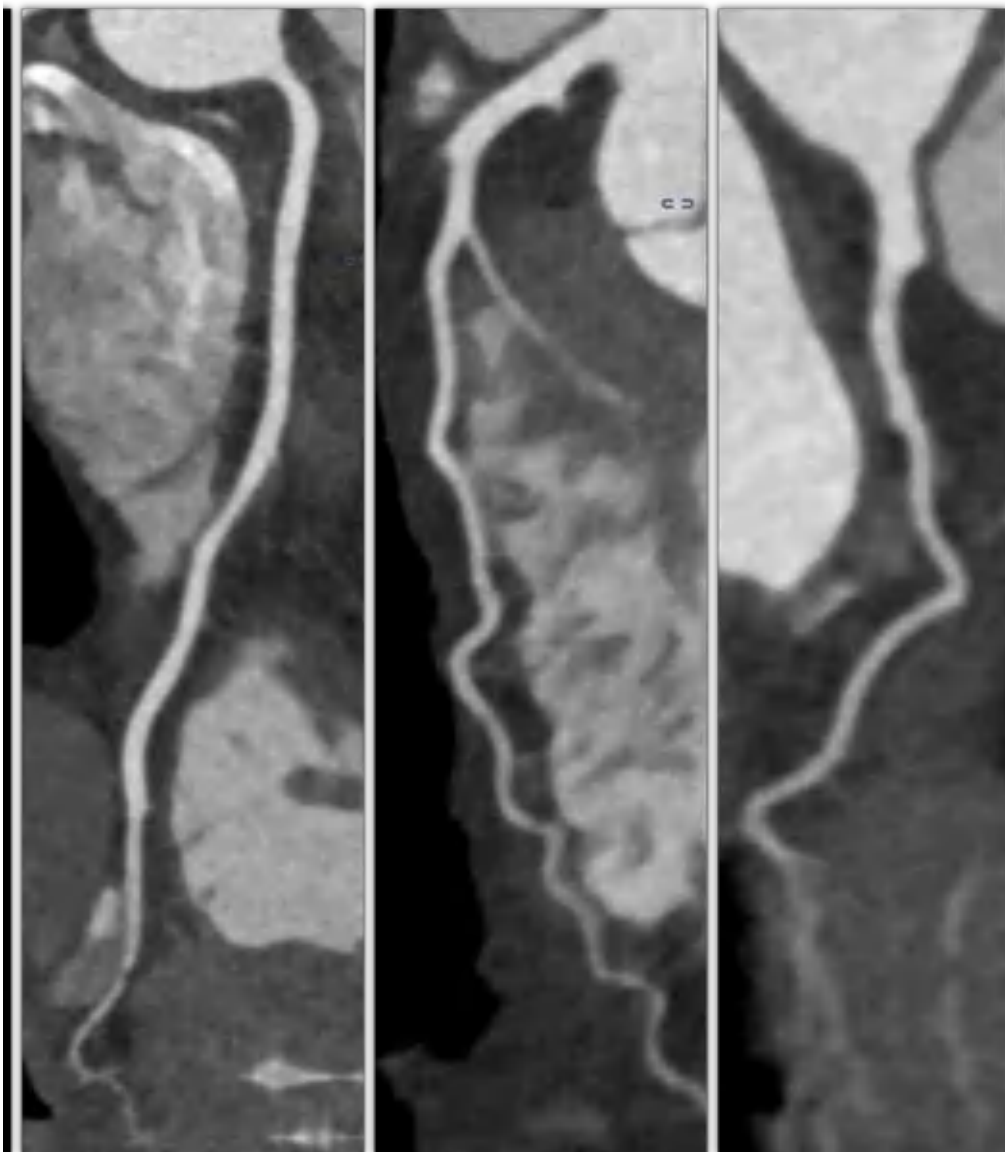


32 años, síncope tras ejercicio



- **Descartar lesiones coronarias**

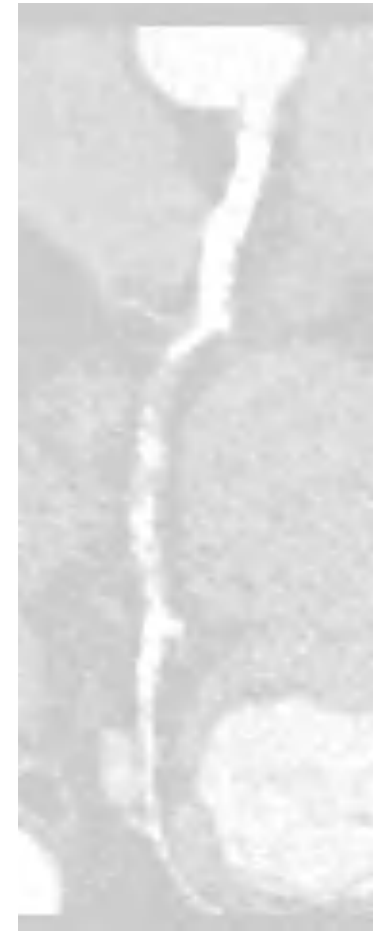
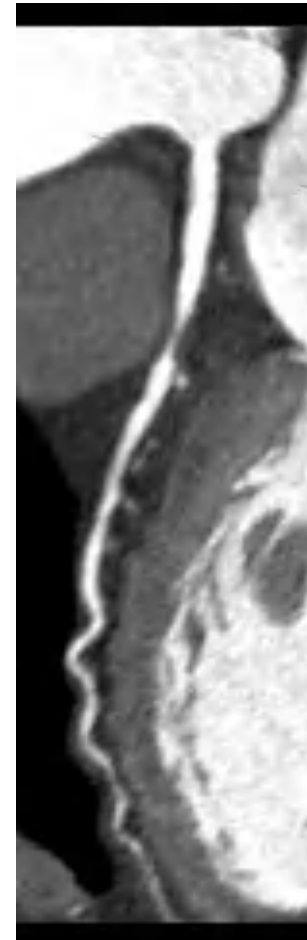
ALTO VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
98%-99% para excluir estenosis coronarias
significativas



Sin lesiones



Lesión severa



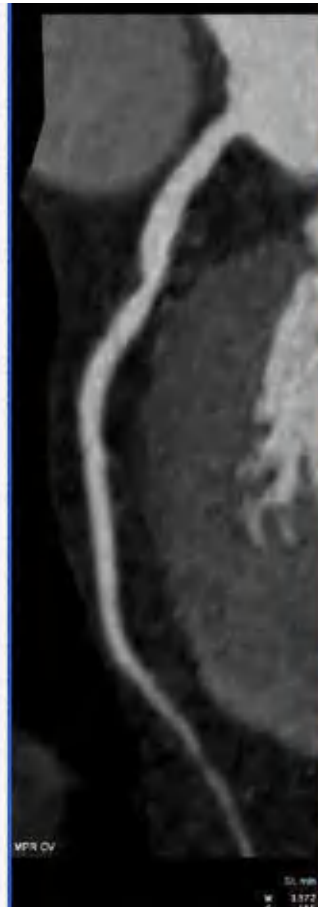
45 años, dolor torácico tras ejercicio



Sin lesiones



Lesión ligera



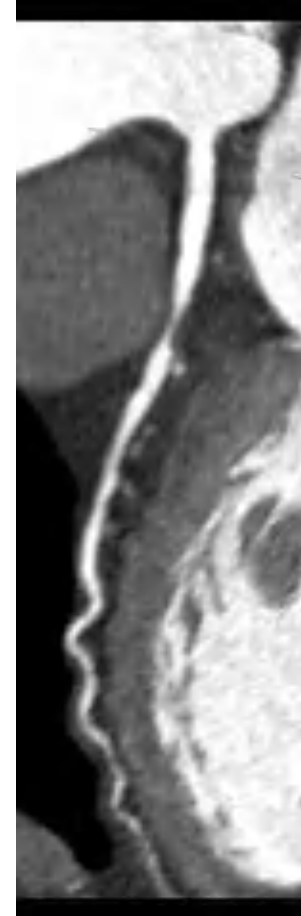
Lesión moderada



No valorable



Lesión severa



Oclusión crónica



- **Descartar lesiones coronarias**

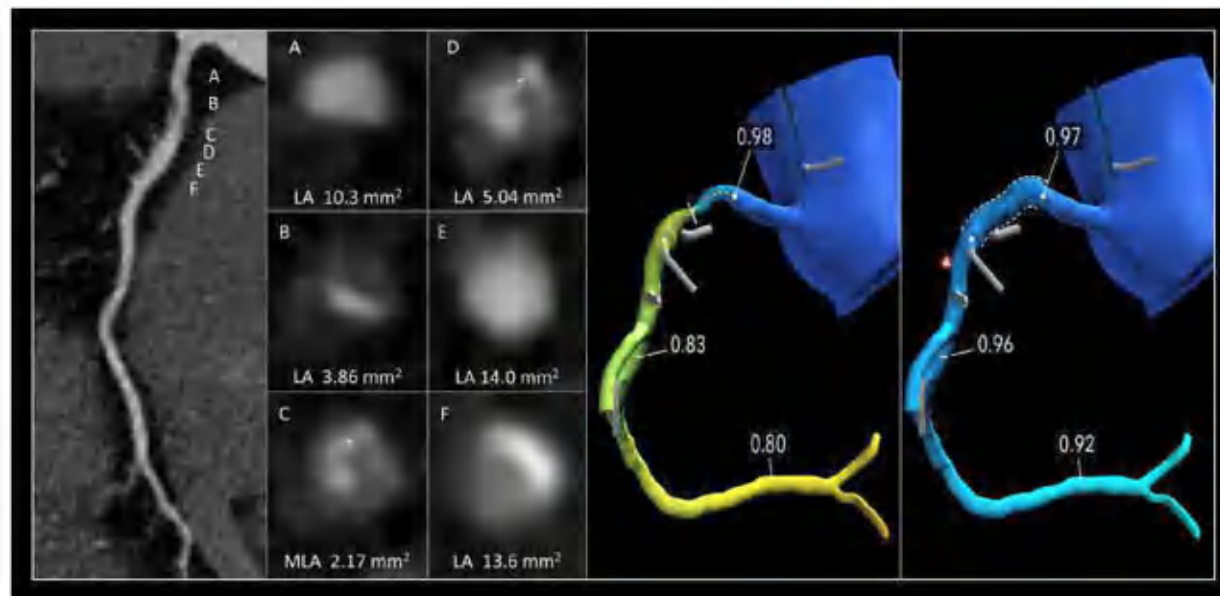
ALTO VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Detectar , caracterizar y cuantificar

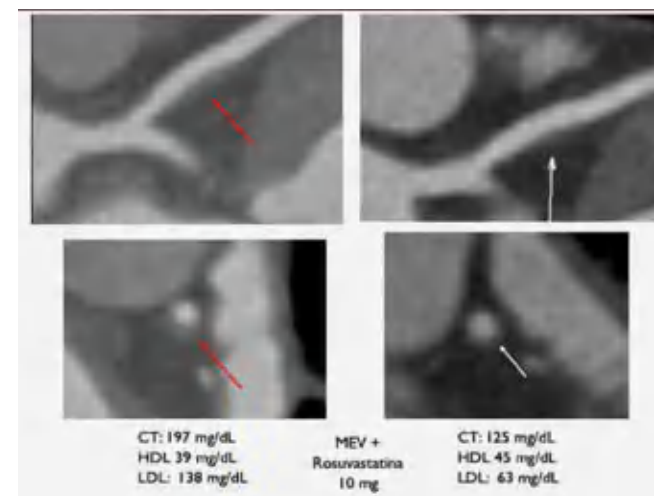
Especificidad y valor predictivo positivo

Monitorizar tratamiento



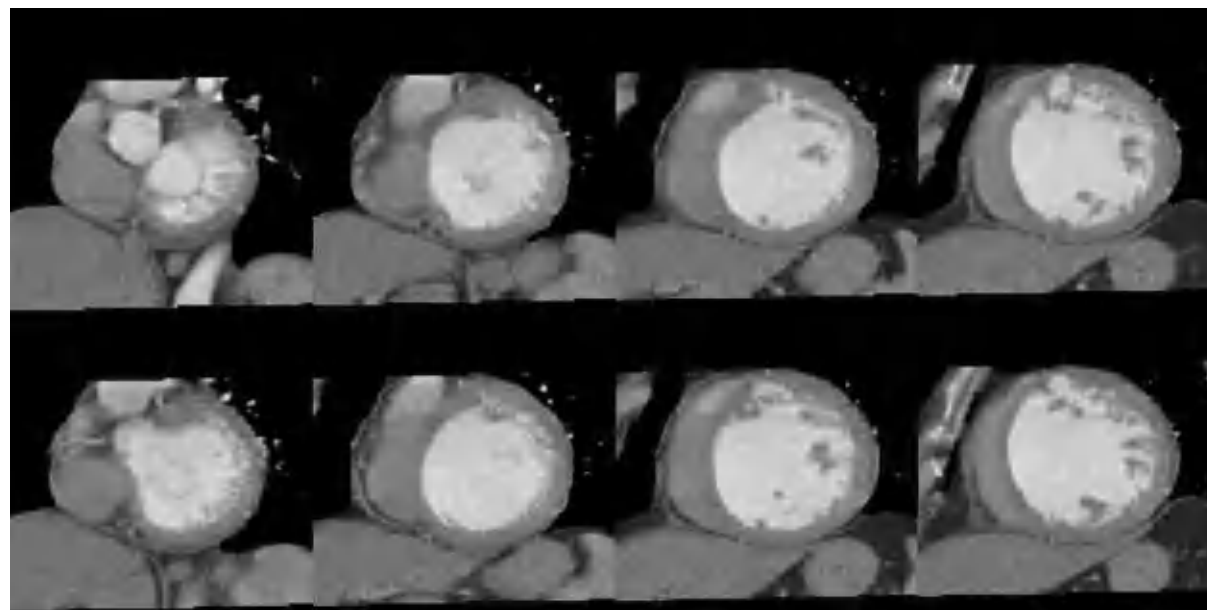


Cálculo de la Reserva Fraccional de Flujo (FFR)



Monitorizar tratamiento

- *Y mucho más...*



THE
GOOD



Aportaciones de la Resonancia Magnética

Alta resolución de contraste
ALTA RESOLUCIÓN TEMPORAL-CINE
SINCRONIZACIÓN CARDÍACA

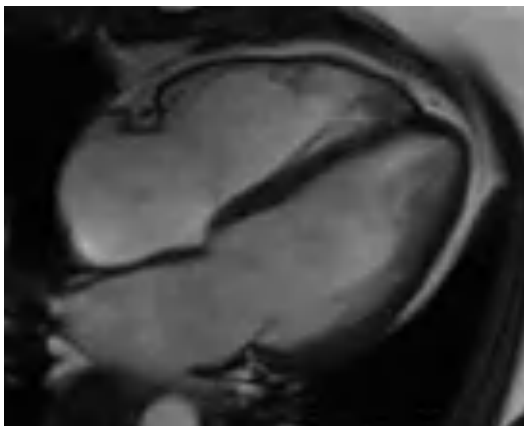
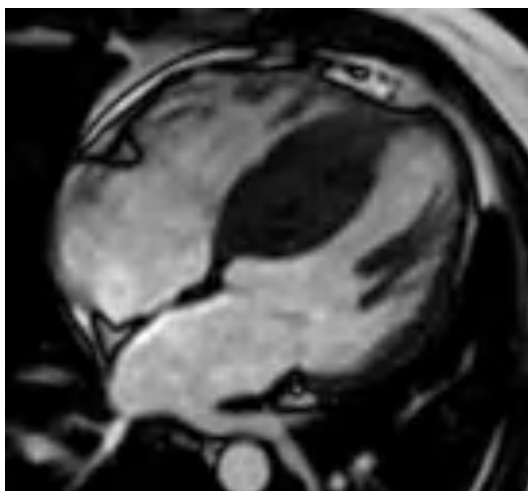


■ Morfología

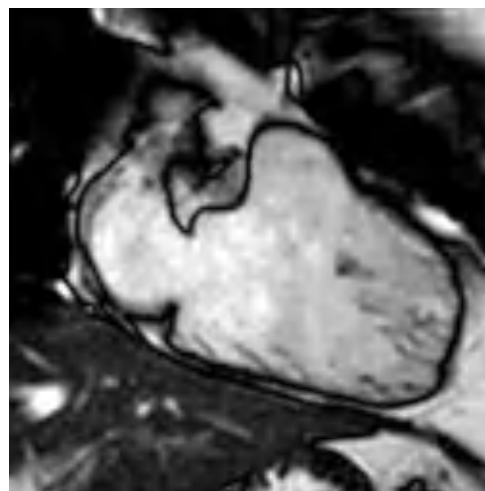
Mejor delimitación de bordes endocárdicos y epicárdicos



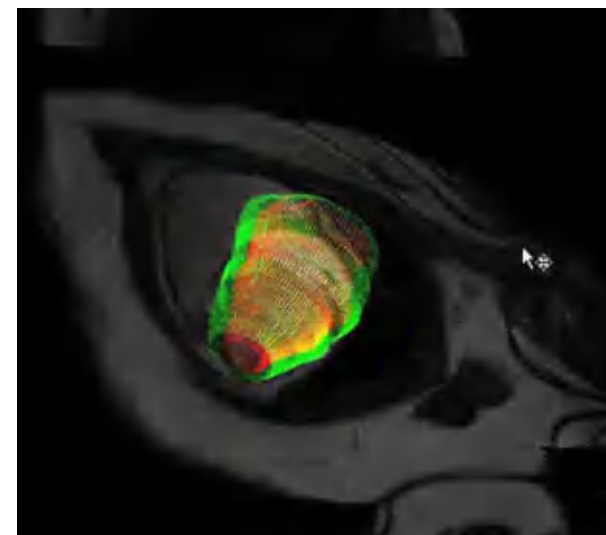
Medida más precisa de
espesores miocárdicos



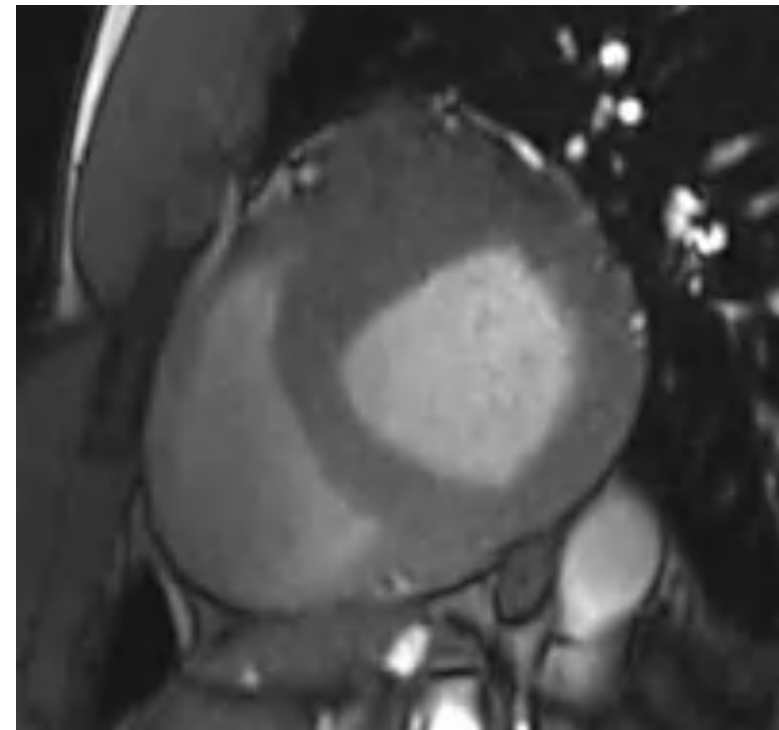
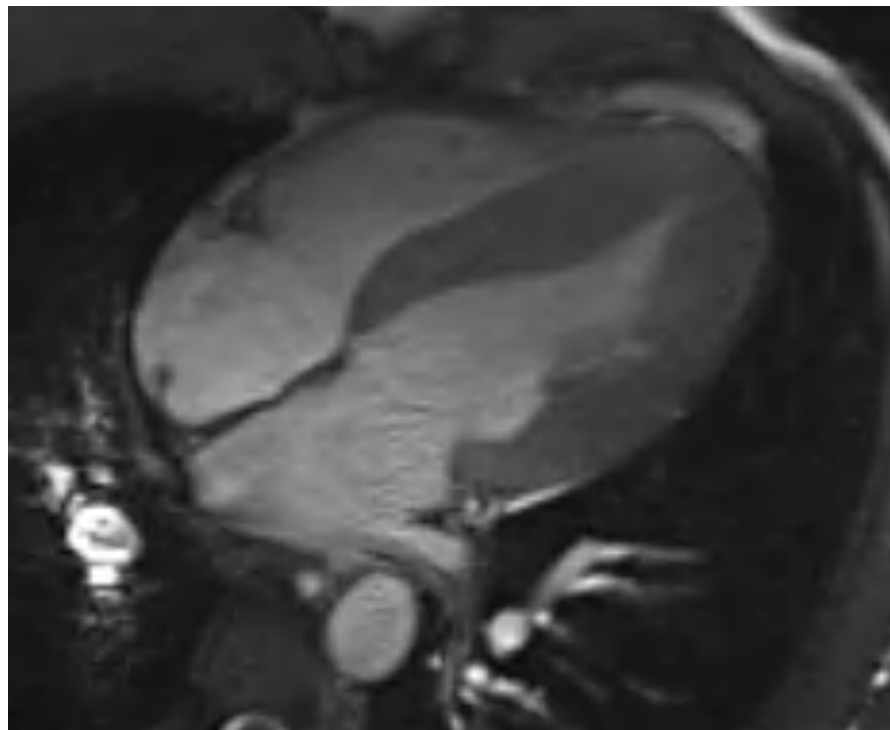
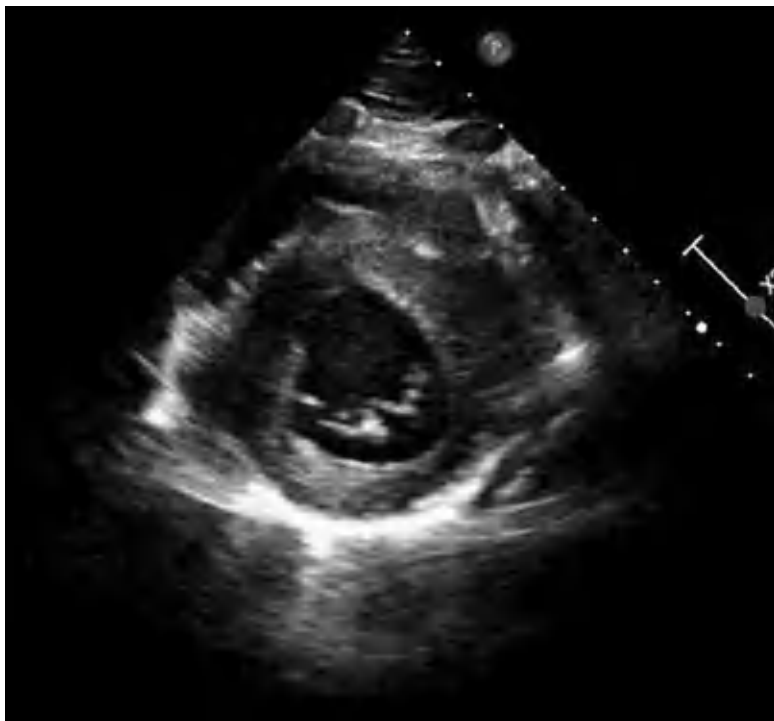
Valoración de VD



EN TODOS LOS PLANOS



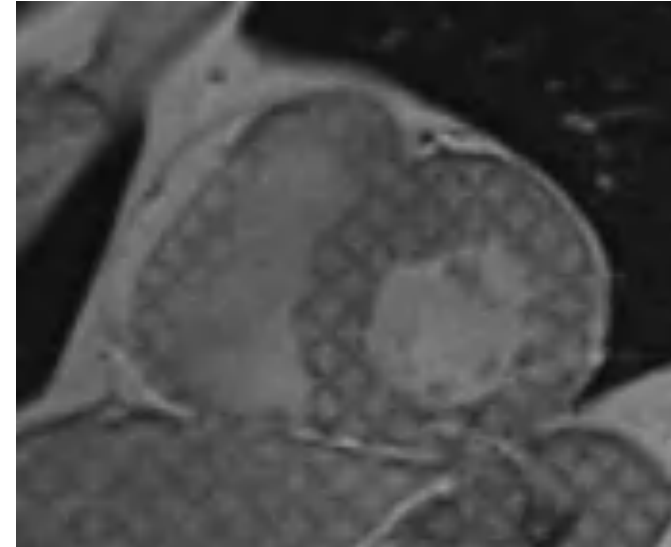
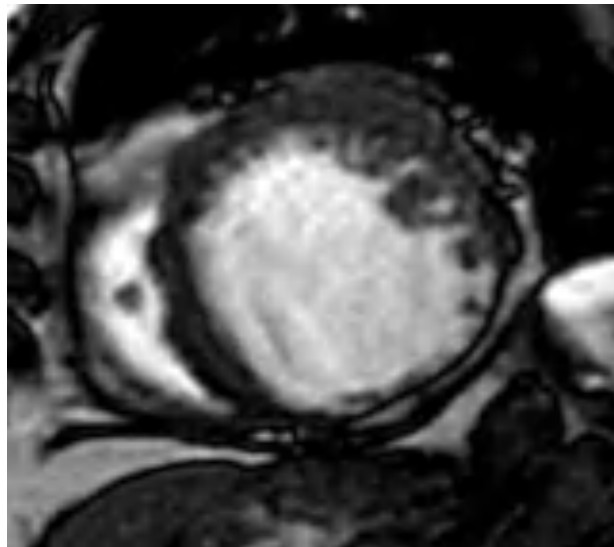
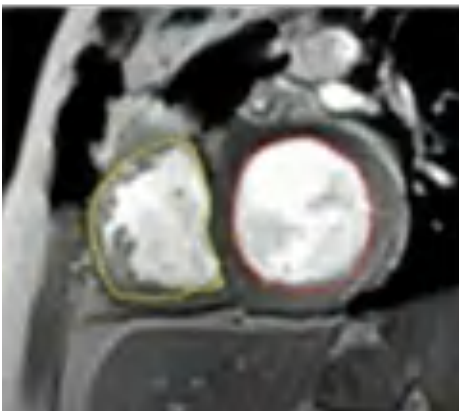
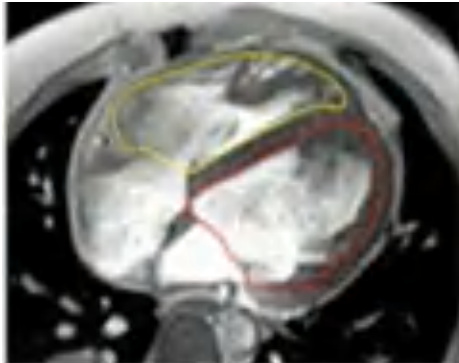
Varón 25 años, ECG compatible con MCH



Espesor 30 mm

■ FUNCIÓN

Volúmenes, función y masa VI y VD
Contractilidad regional

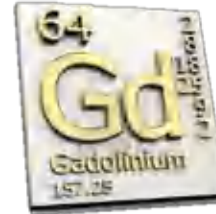


FIABLE Y REPRODUCIBLE

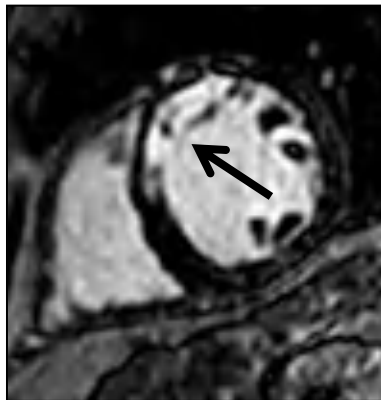
Gold standard

■ CARACTERIZACIÓN TISULAR: realce tardío

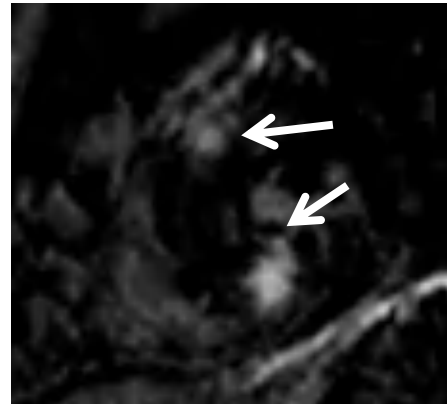
Intrínseca
Medios de contraste



Excelente técnica para caracterizar el INTERSTICIO

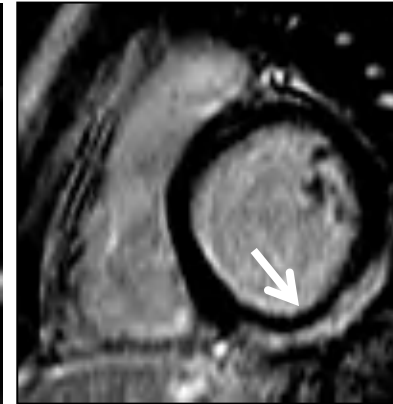


INFARTO



Fibrosis focal

MCH, MCD,
Sarcoidosis, DAVD

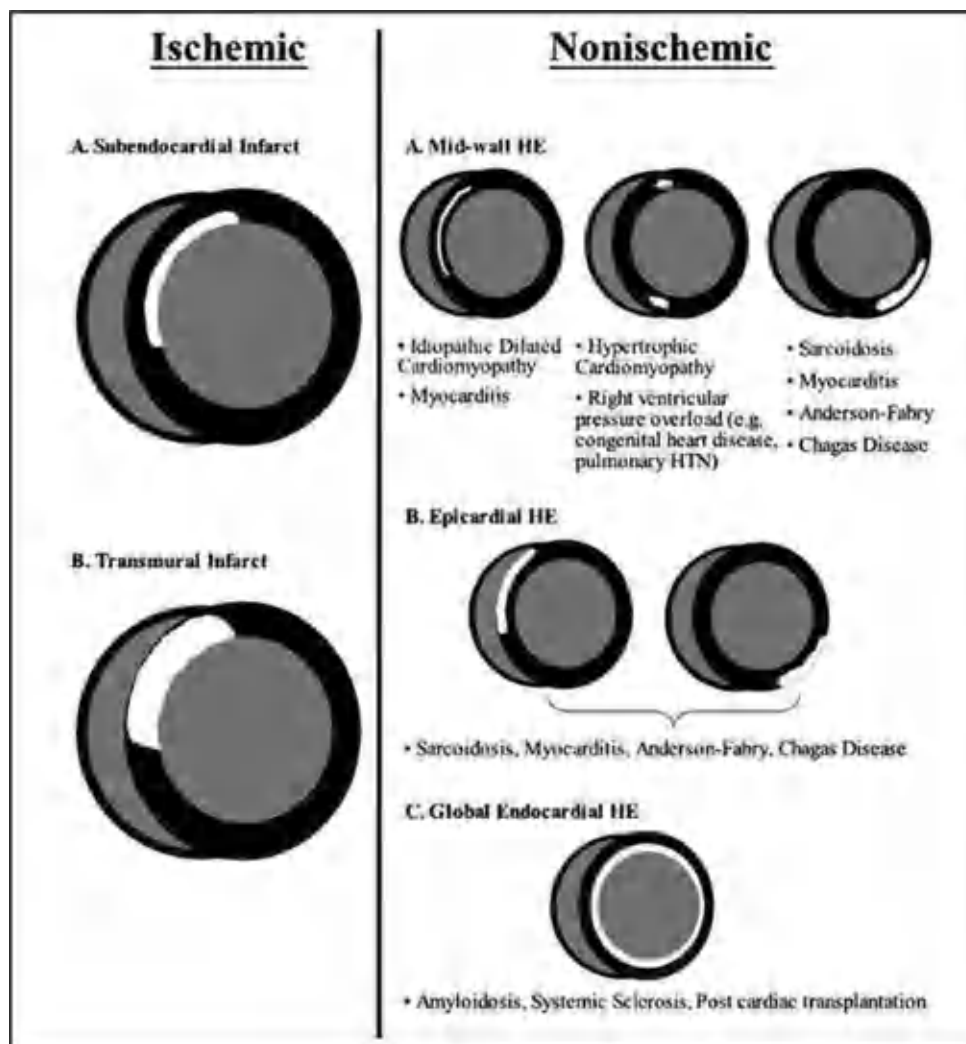


Expansión
intersticial
Miocarditis



Infiltración
intersticial
Amiloidosis, Enfermedad
de Fabry

Patrón de realce tardío



■ FINALIDAD DIAGNÓSTICA

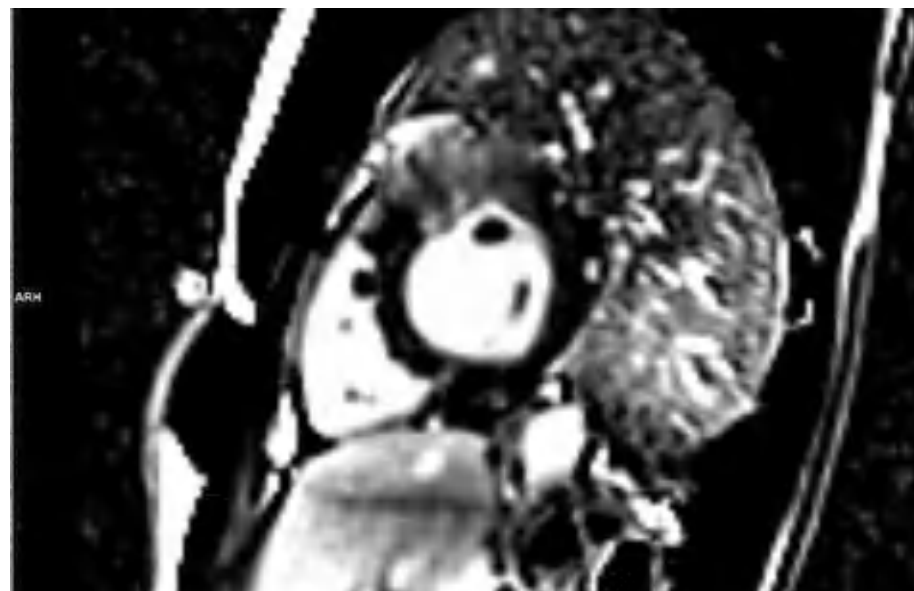
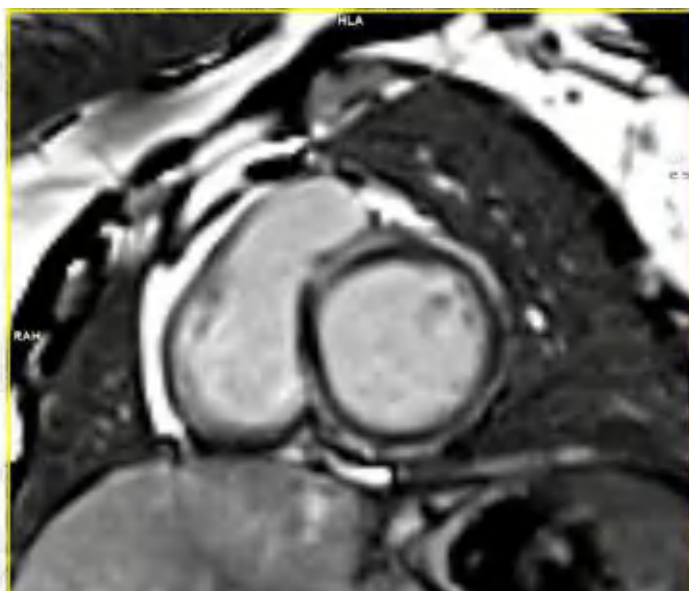
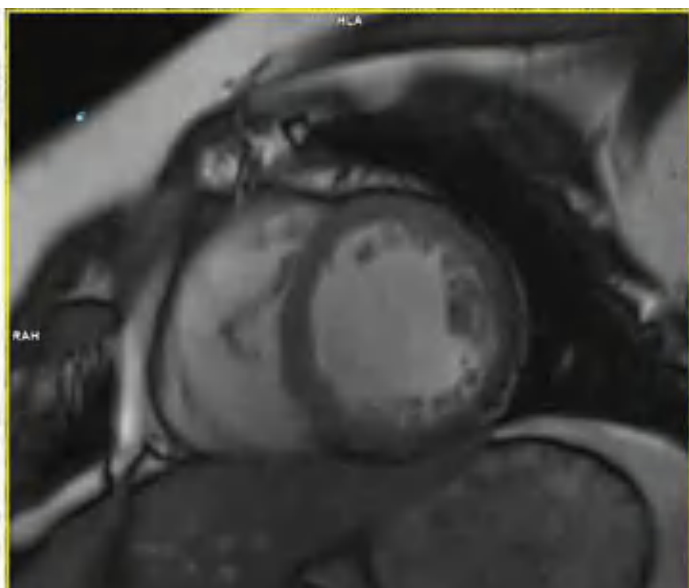
1. Diagnóstico diferencial con la cardiopatía isquémica
2. Apoyar y/o sugerir el diagnóstico de una determinada cardiomiopatía

■ FINALIDAD PRONÓSTICA

1. Sustrato arritmogénico
2. "Estratificación del riesgo"

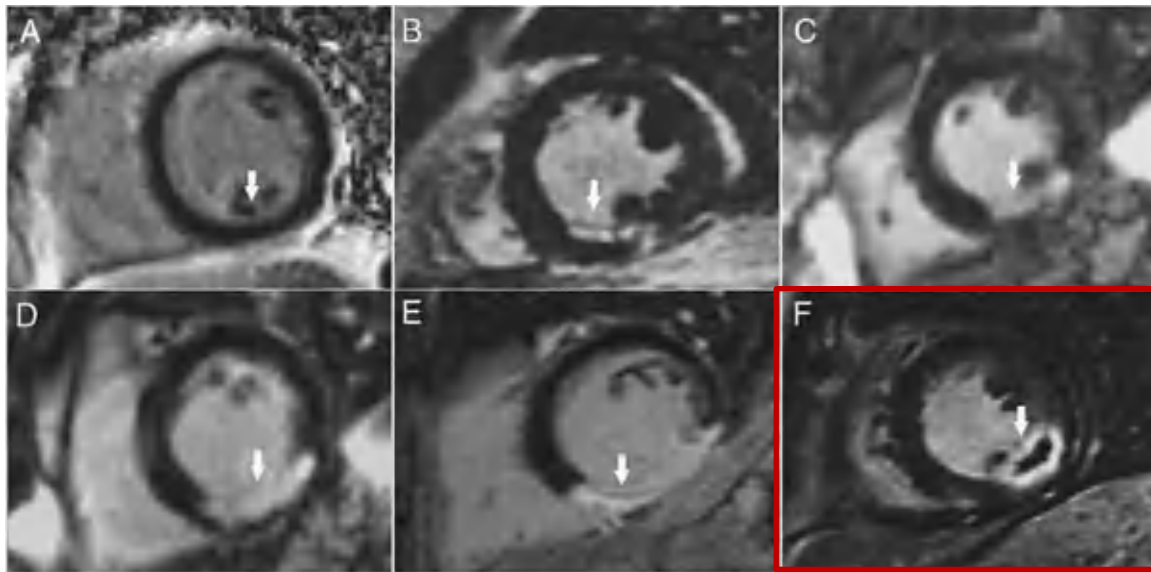
NO invasivo

Mahrholdt et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur heart J (2005) 26, 1461-1474



- Cardiopatía isquémica

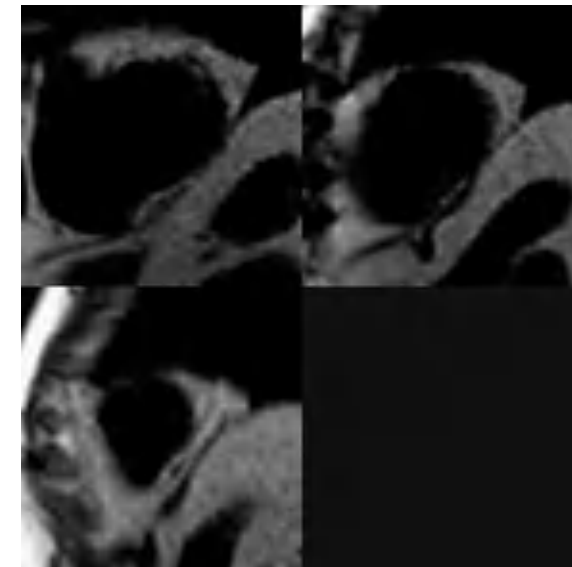
Grado de transmuralidad



Rev Col Cardiol. 2019;26 Supl 1:39-45

Obstrucción
microvascular

Estudio de isquemia
miocárdica

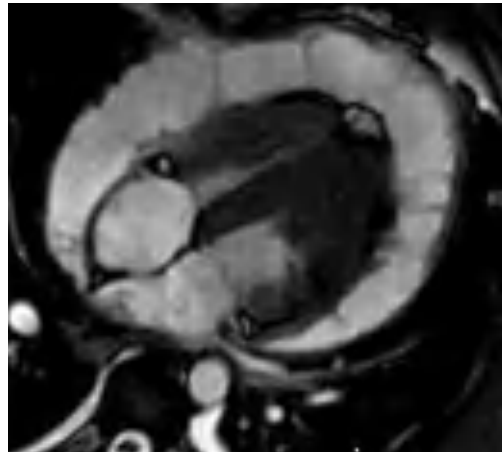


- *Y mucho más...*

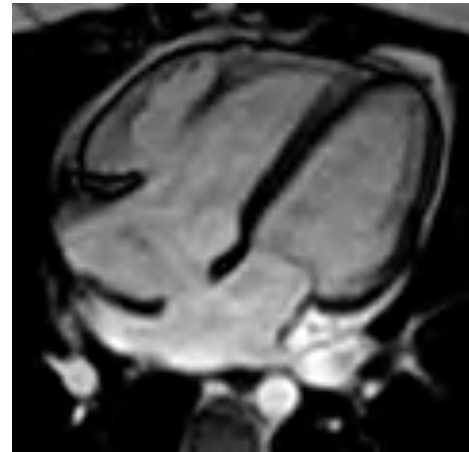
MASAS: Mixoma



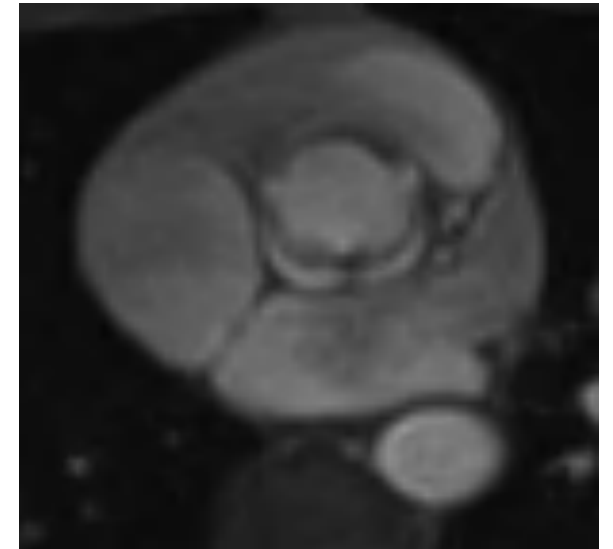
PERICARDIO: Pericarditis
efusivo-constrictiva



CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS

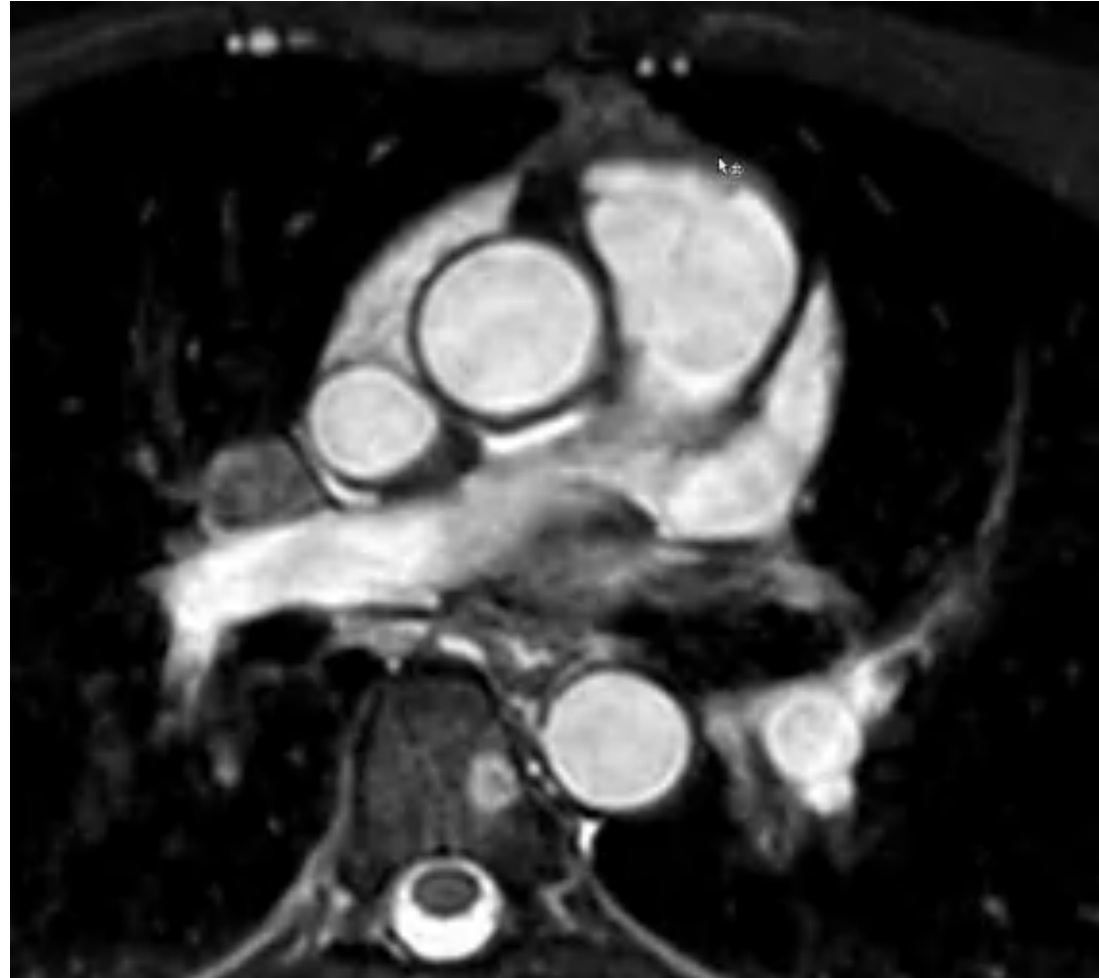


VALVULAR



- *Y mucho más...*

Anomalías coronarias



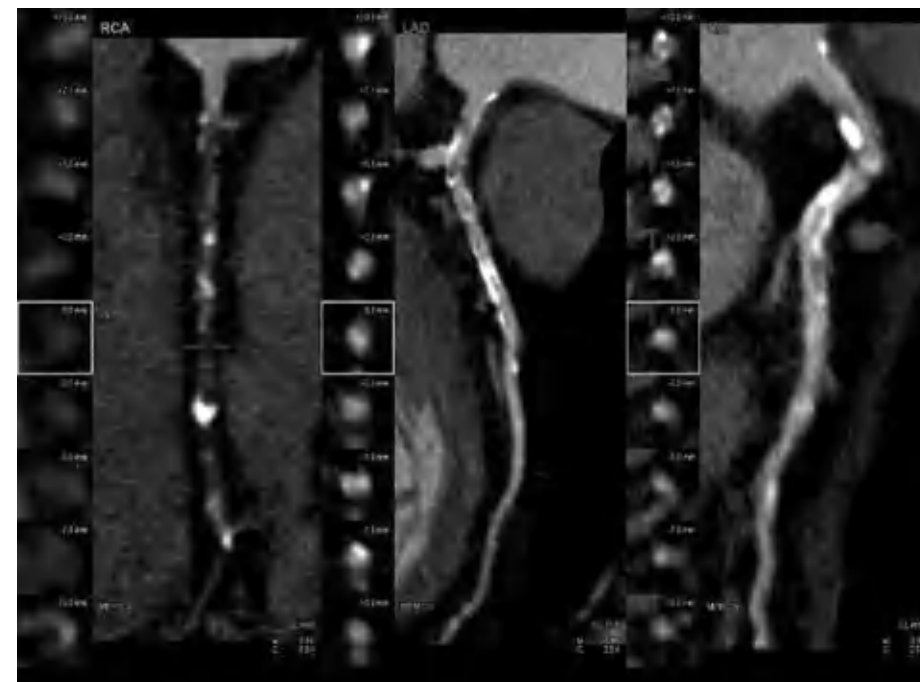
and THE
UGLY



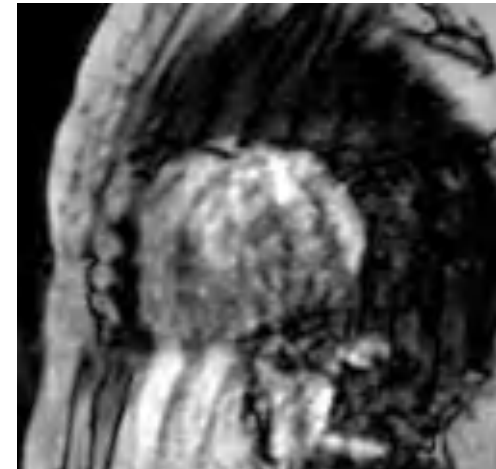
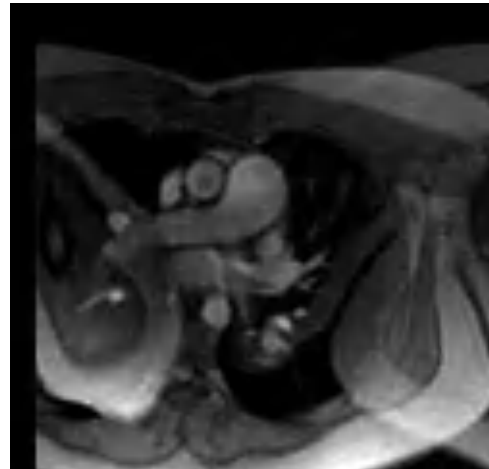
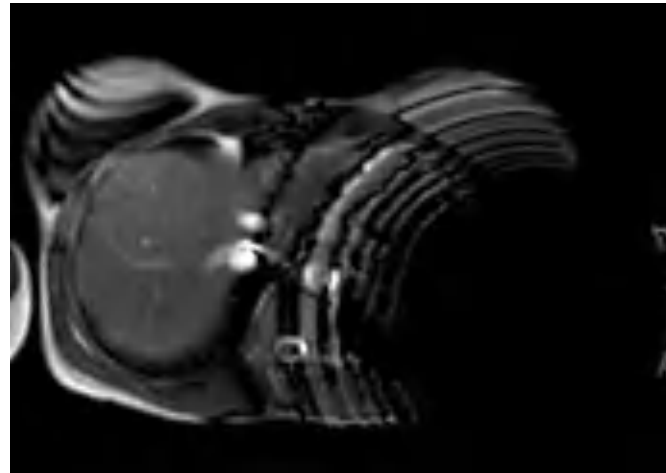
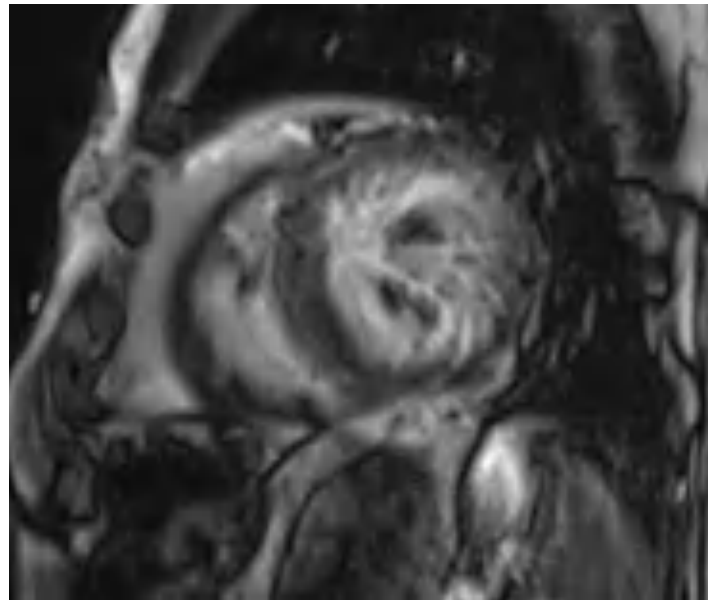
Limitaciones



Calcio, arritmias, artefactos respiratorios...



*Arritmias, marcapasos,
claustrofobia ...*



THE BAD



SEPTEMBER 8, 2008

CHINESE CYBERSPIES
WILL SURGING OIL PRICES STALL
ASIA'S ECONOMIES?

TIME



HOW TO STOP A
**HEART
ATTACK**
BEFORE IT HAPPENS

Amazingly detailed new
HEART SCANS help doctors spot
trouble without surgery. How
technology could save your life

Man Fackelmann, 50, holds a
scan of his heart, which
revealed a major blockage of
a coronary artery (arrow).

Scan for life
medical prevention

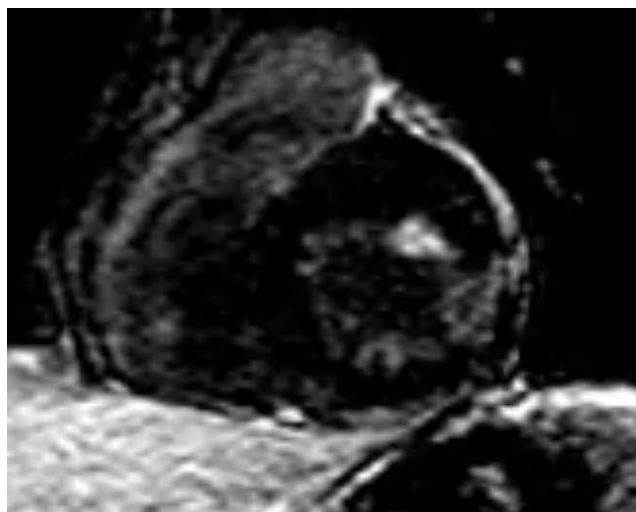
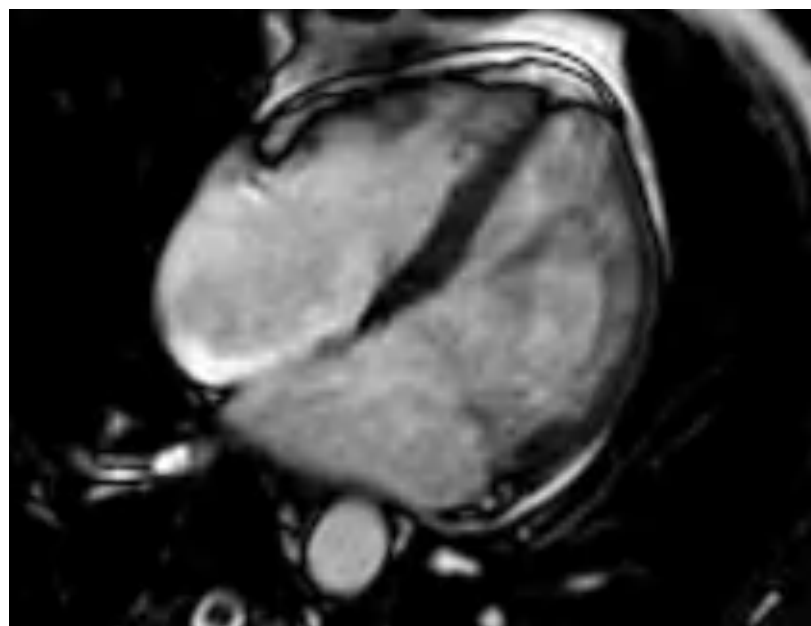
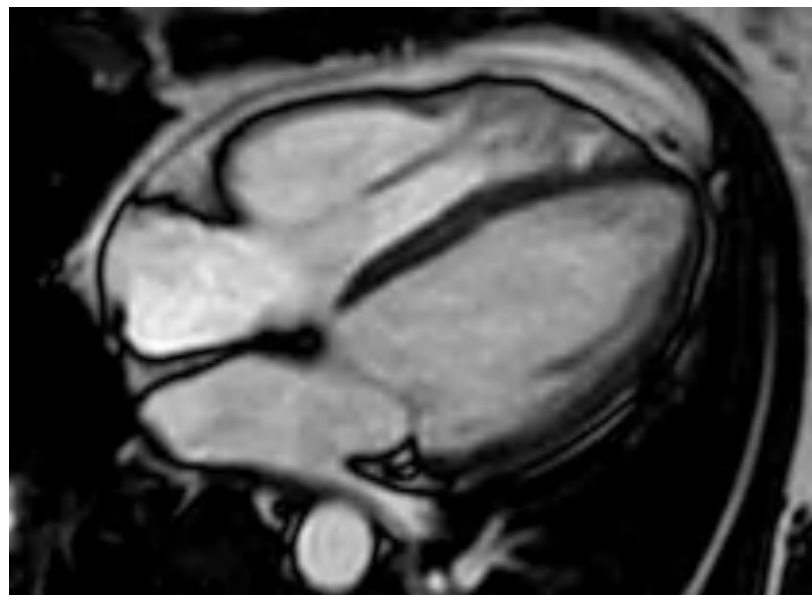
o Enfarte mata 1
português por hora

**ANGIO TAC DAS
CORONÁRIAS**

*É preciso um
diagnóstico seguro*

JCC
DIAGNOSTIC IMAGING

BRAGA 253 145 900
Junto ao SuperCoi
www.jcc.pt



¿Qué han aportado el TAC y la RM al paciente cardiológico?

- Técnicas robustas y fiables NO INVASIVAS con enormes posibilidades diagnósticas y con papel creciente en el diagnóstico y pronóstico

THE
GOOD



- Limitaciones

and THE
UGLY



- No sustituye la valoración del paciente

THE
BAD



mtomas@fjd.es



¿ Cuándo debo hacer un Angio TAC coronario a mi paciente ?



25/02/2021
Dr Miguel Orejas



Imagen cardiaca

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021



-1958. Dr F Mason Sones
Inyección accidental de 30 cc
contraste en CD

Fue la **1ª coronariografía**



TAC: Desarrollado por Hounsfield
Productora musical **EMI** (1971)

Hounsfield



1979: premio Nobel medicina



Evolución TC multicorte

1ª G

1971

Hounsfield inventa la TC (EMI)

1989

Desarrollo TC helicoidal (Siemens)

1991

TC de 2 cortes (Elscint, Israel)

2ª G

1998

TC de 4 cortes

2002

TC de 16 cortes

2003

TC de 32 cortes

Prototipo TC de 256 cortes (Toshiba)

2004

TC de 40 cortes / 64 cortes

3ª G

2005

TC de Doble Tubo (SIEMENS)

2007

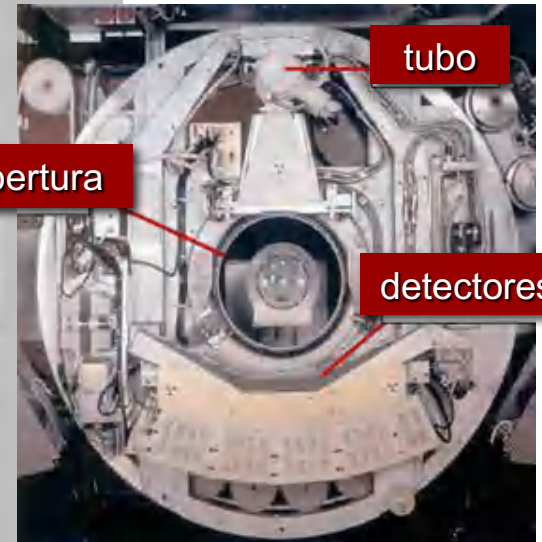
TC 320 cortes

TC multidetector

Tubo Rayos X

anillos de
deslizamiento

Gantry



Detectores de Rayos X

¿A quién realizar Angio TAC coronario?

Diferentes escenarios....

- 1.- Paciente con **dolor torácico** y prob pre-test **intermedia**
Descartar enfermedad coronaria
- 2.- Dolor torácico **en paciente con By- Pass**
- 3.- Preoperatorio valvulares
- 4.- Sospecha de **malformación coronaria**
- 5.- **Dolor torácico en Urgencias:** Aorta, Pulmonares y Coronarias.
- 6.- Pacientes seleccionados para **cuantificación de score cálcico**
- 7.- TAC cardiaco: **Pre-TAVI, pre- CCV**

Dolor torácico: escenarios

Consulta

Urgencias

Dolor torácico

Pruebas funcionales

Pruebas anatómicas



Guidelines ESC 2019, cardiopatía isquémica

Use of diagnostic imaging tests in the initial diagnostic management of symptomatic patients with suspected coronary artery disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b
<u>Non-invasive functional imaging for myocardial ischaemia^c or coronary CTA is recommended as the initial test to diagnose CAD in symptomatic patients in whom obstructive CAD cannot be excluded by clinical assessment alone.</u> ^{4,5,55,73,78-80}	I	B
It is recommended that selection of the initial non-invasive diagnostic test is done based on the clinical likelihood of CAD and other patient characteristics that influence test performance, ^d local expertise, and the availability of tests.	I	C
Functional imaging for myocardial ischaemia is recommended if coronary CTA has shown CAD of uncertain functional significance or is not diagnostic. ^{4,55,73}	I	B
Invasive coronary angiography is recommended as an alternative test to diagnose CAD in patients with a high clinical likelihood, severe symptoms refractory to medical therapy or typical angina at a low level of exercise, and clinical evaluation that indicates high event risk. Invasive functional assessment must be available and used to evaluate stenoses before revascularization, unless very high grade (>90% diameter stenosis). ^{71,72,74}	I	B
Invasive coronary angiography with the availability of invasive functional evaluation should be considered for confirmation of the diagnosis of CAD in patients with an uncertain diagnosis on non-invasive testing. ^{71,72}	IIa	B
Coronary CTA should be considered as an alternative to invasive angiography if another non-invasive test is equivocal or non-diagnostic.	IIa	C
Coronary CTA is not recommended when extensive coronary calcification, irregular heart rate, significant obesity, inability to cooperate with breath-hold commands, or any other conditions make obtaining good image quality unlikely.	III	C
Coronary calcium detection by CT is not recommended to identify individuals with obstructive CAD.	III	C

CAD = coronary artery disease; CT = computed tomography; CTA = computed tomography angiography.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence

^cStress echocardiography, stress cardiac magnetic resonance, single-photon emission CT, or positron emission tomography.

^dCharacteristics determining ability to exercise, likelihood of good image quality, expected radiation exposure, and risks or contraindications.

Guidelines ESC 2020

Suspected NSTEMI-ACS

0 h
hs-cTn
1 h

Very low^a or Low
and
no 1 hΔ

Other

High
or
1 hΔ

Rule-out

Observe

Rule-in

3 h hs-cTn + Echocardiography

Disposition

Discharge

Ward

CCU

Additional
testing

Optional
Stress testing
or CCTA
or Angiography
or none

Angiography
or Stress testing
or CCTA
or none

Angiography
and
Echocardiography

2015

2020

Diagnosis

Guidelines ESC 2020

A rapid rule-out protocol at 0 h and 3 h is recommended if hs-cTn tests are available.

A rapid rule-out and rule-in protocol with blood sampling at 0 h and 3 h should be considered if an hs-cTn test with a validated 0 h/3 h algorithm is available.

MDCT coronary angiography should be considered as an alternative to invasive angiography to exclude ACS when there is a low-to-intermediate likelihood of CAD and when cardiac troponin and/or ECG are inconclusive.

CCTA is recommended as an alternative to invasive angiography to exclude ACS when there is a low-to-intermediate likelihood of CAD and when cardiac troponin and/or ECG are normal or inconclusive.

Rhythm monitoring up to 24 h or PCI (whichever comes first) should be considered in NSTEMI patients at low risk for cardiac arrhythmias.

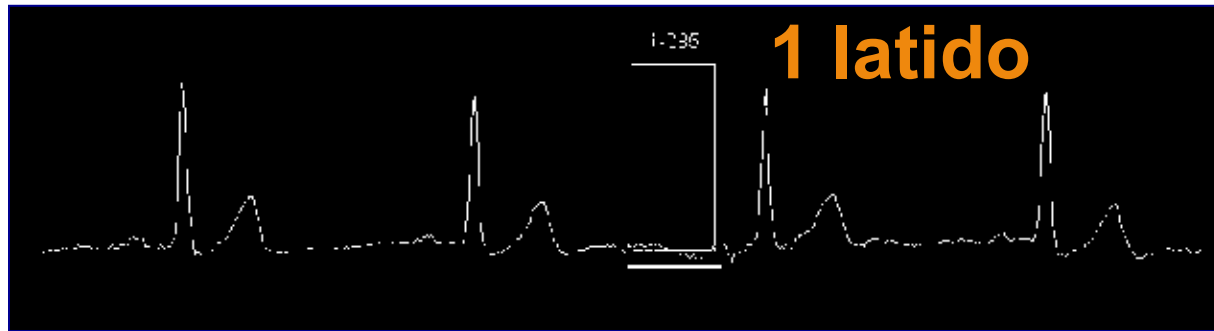
Rhythm monitoring up to 24 h or to PCI (whichever comes first) is recommended in NSTEMI patients at low risk for cardiac arrhythmias.

Rhythm monitoring for >24 h should be considered in NSTEMI patients at intermediate-to-high risk for cardiac arrhythmias.

Rhythm monitoring for >24 h is recommended in NSTEMI patients at increased risk for cardiac arrhythmias.



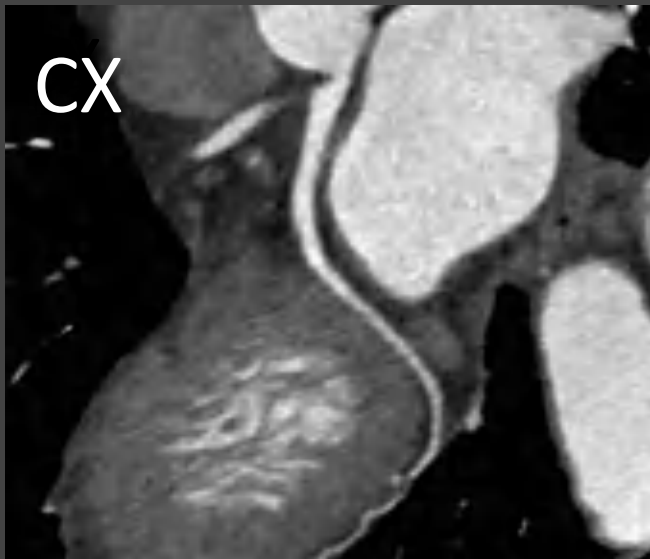
Angio TAC coronario



0,8
mSv



Reconstrucciones MIP

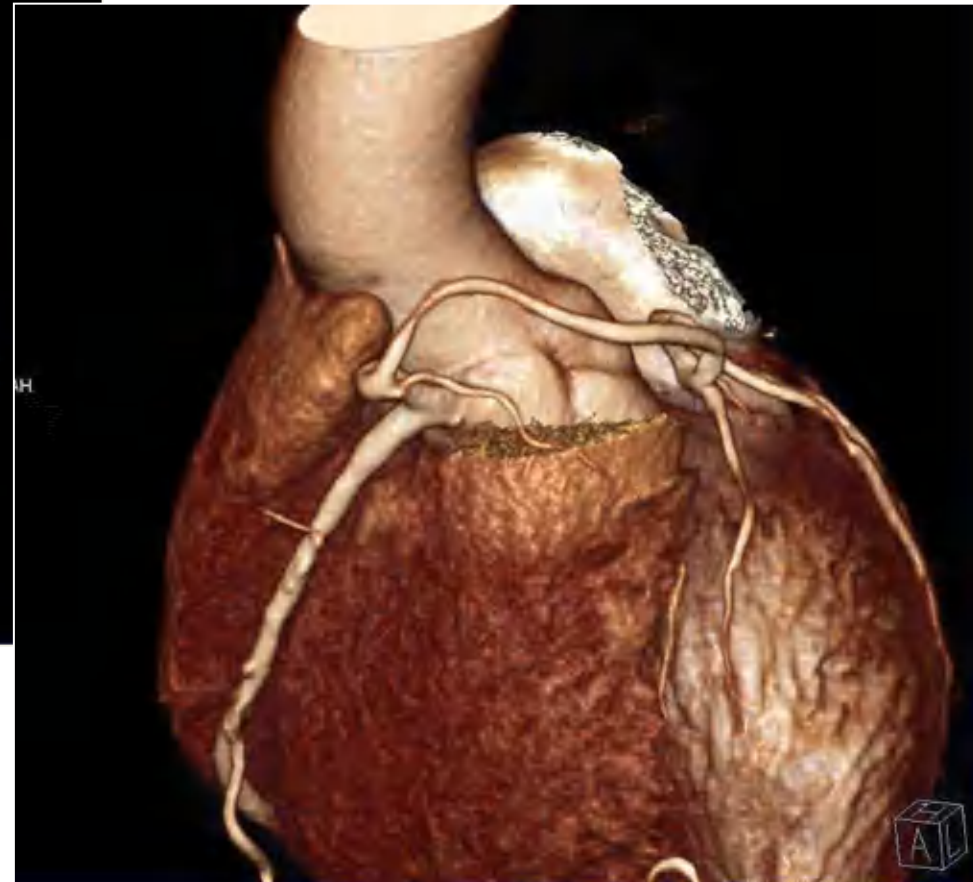
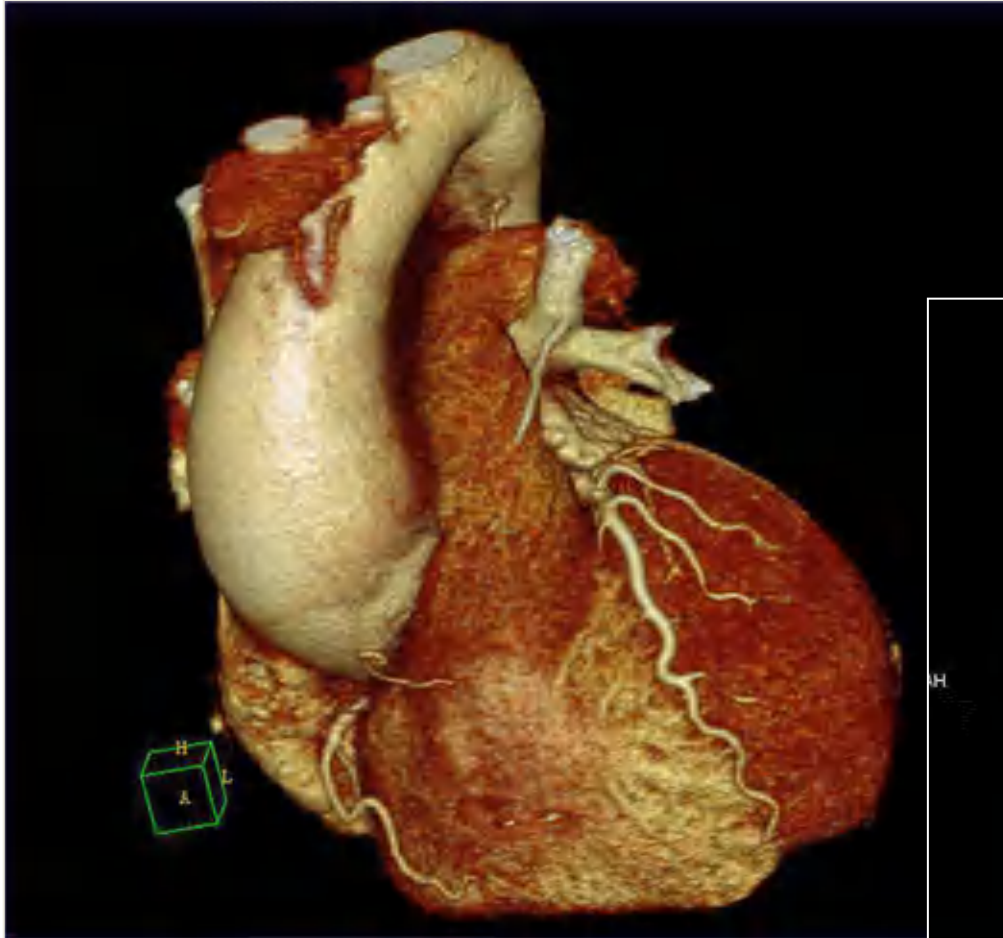


Reconstrucciones 3D

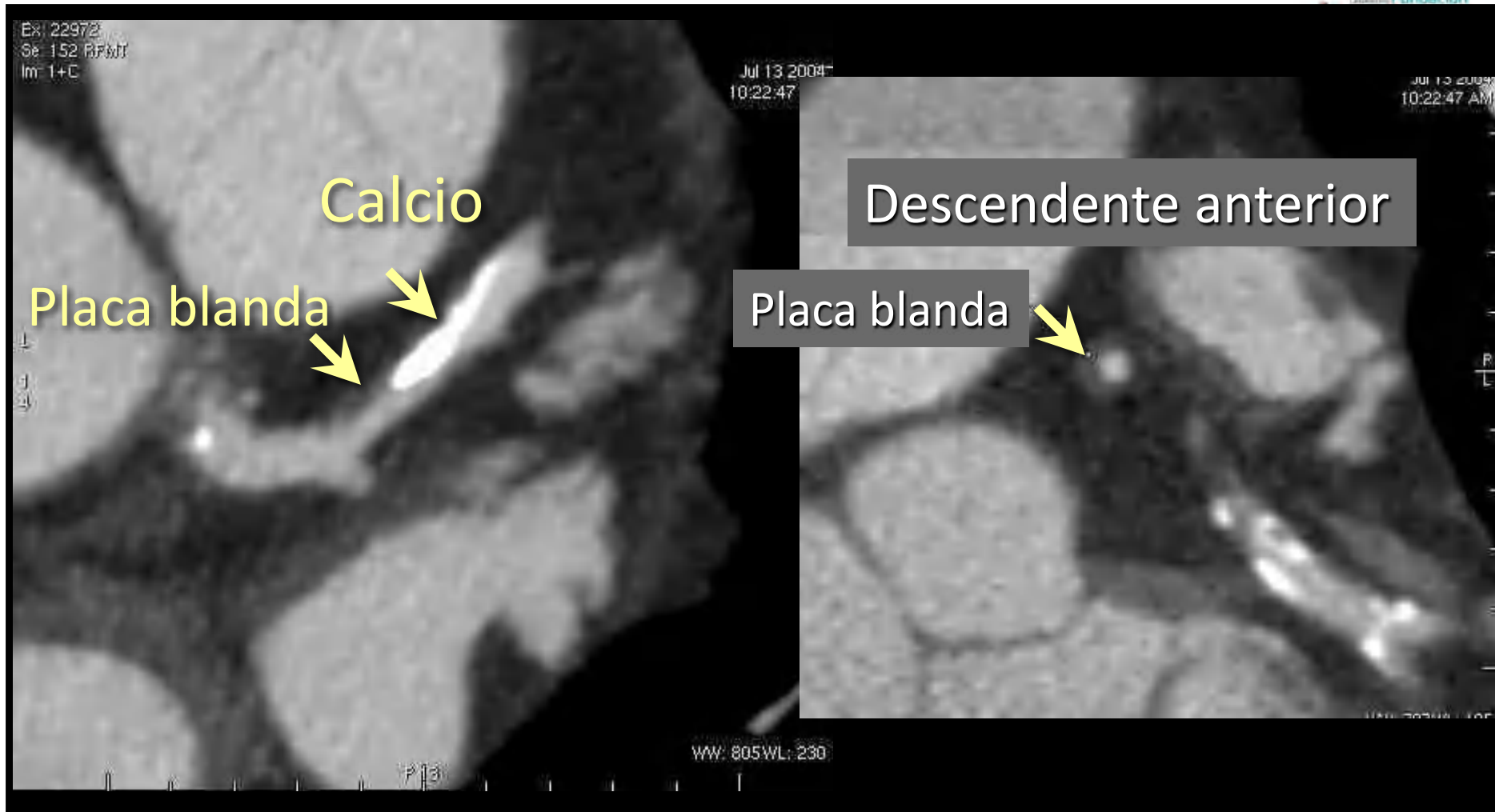
IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Fundación
Jiménez Díaz
Instituto de Investigación Biomédica



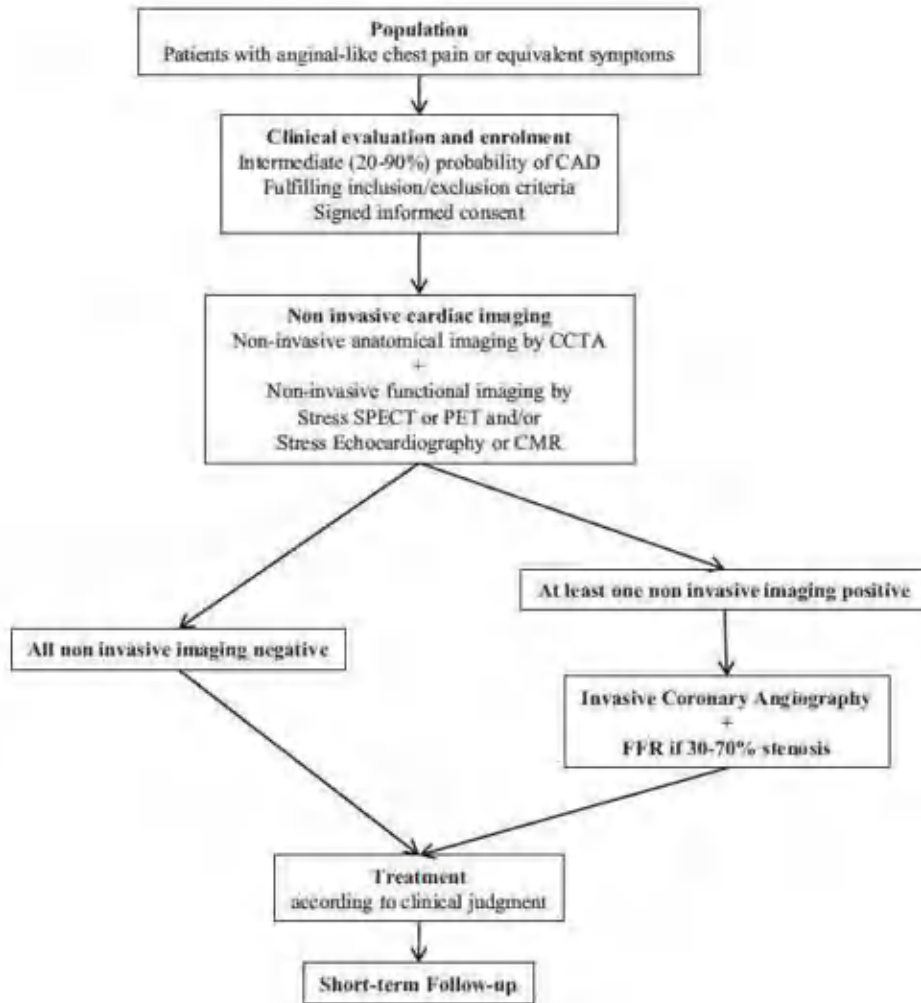
Placa cálcica y placa blanda



Limitación de angio TAC coronario: **Calcio**

Coronary Artery Disease

Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging



EVINCI TRIAL

475 pp

Edad: 61 a

TAC coronario

+

Pruebas funcionales

SPECT o PET esf

Eco-Esfuerzo

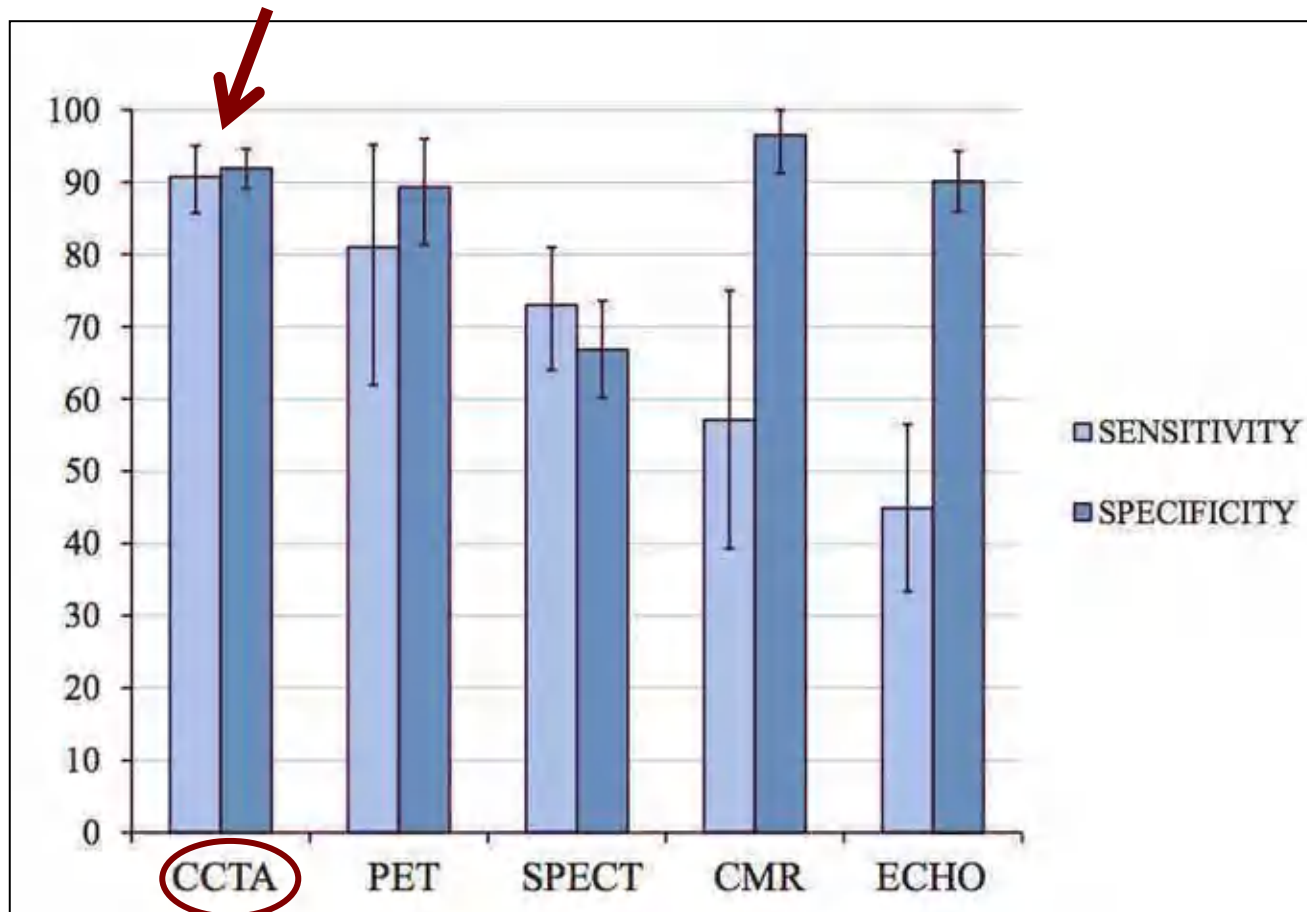
Cardio-RM

Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8

Coronary Artery Disease

Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging

Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8



14 centros
Europa

29% CAD

TAC mejor
VPN

Coronary Artery Disease

Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging

Conclusions

In a multicenter European population of patients with stable chest pain and low prevalence of disease, CCTA is the most accurate imaging technique for detecting significant CAD defined by ICA. Functional imaging based on myocardial perfusion is more sensitive but less specific than functional imaging based on ventricular wall motion.

“TAC multidetector es una
herramienta segura
para excluir enfermedad coronaria”

VPN: 95-99 %

Old and New NICE Guidelines for the Evaluation of New Onset Stable Chest Pain: A Real World Perspective

Nazario Carrabba ¹, Angela Migliorini,¹ Silvia Pradella,² Manlio Acquafresca,² Marco Guglielmo,³ Andrea Baggiano,³ Giuseppe Moscogiuri,³ and Renato Valenti¹

¹Cardiovascular and Thoracic Department of Careggi Hospital, Florence, Italy

²Radiologic Department of Careggi Hospital, Florence, Italy

³Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy

NICE guidelines, **cambios** (update 2016)

-**Calcio score cero**: no descarta CAD

-**TODOS** pacientes con **DT de nuevo inicio**

↩ **TAC coronario** (64 cortes o más)

- Test funcionales: CAD conocida, CT coronario incierto

Review Article

Old and New NICE Guidelines for the Evaluation of New Onset Stable Chest Pain: A Real World Perspective

Nazario Carrabba ¹, Angela Migliorini,¹ Silvia Pradella,² Manlio Acquafresca,² Marco Guglielmo,³ Andrea Baggiano,³ Giuseppe Moscogiuri,³ and Renato Valenti¹

¹Cardiovascular and Thoracic Department of Careggi Hospital, Florence, Italy

²Radiologic Department of Careggi Hospital, Florence, Italy

³Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy

NICE guidelines, **cambios** (update 2016)

Limitaciones:

- No existen TAC última generación en todos centros
- Dosis de radiación altas en determinados pac
- Fundamental: **recursos del entorno de trabajo**

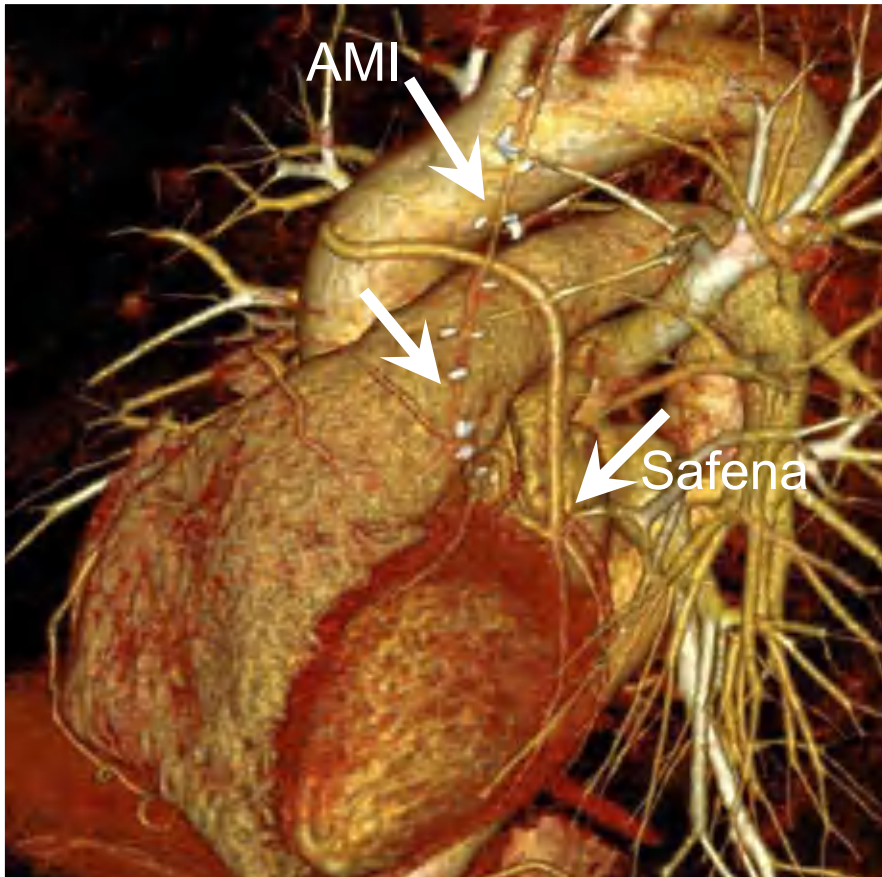
Seguimiento By-pass Ao-coronarios

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

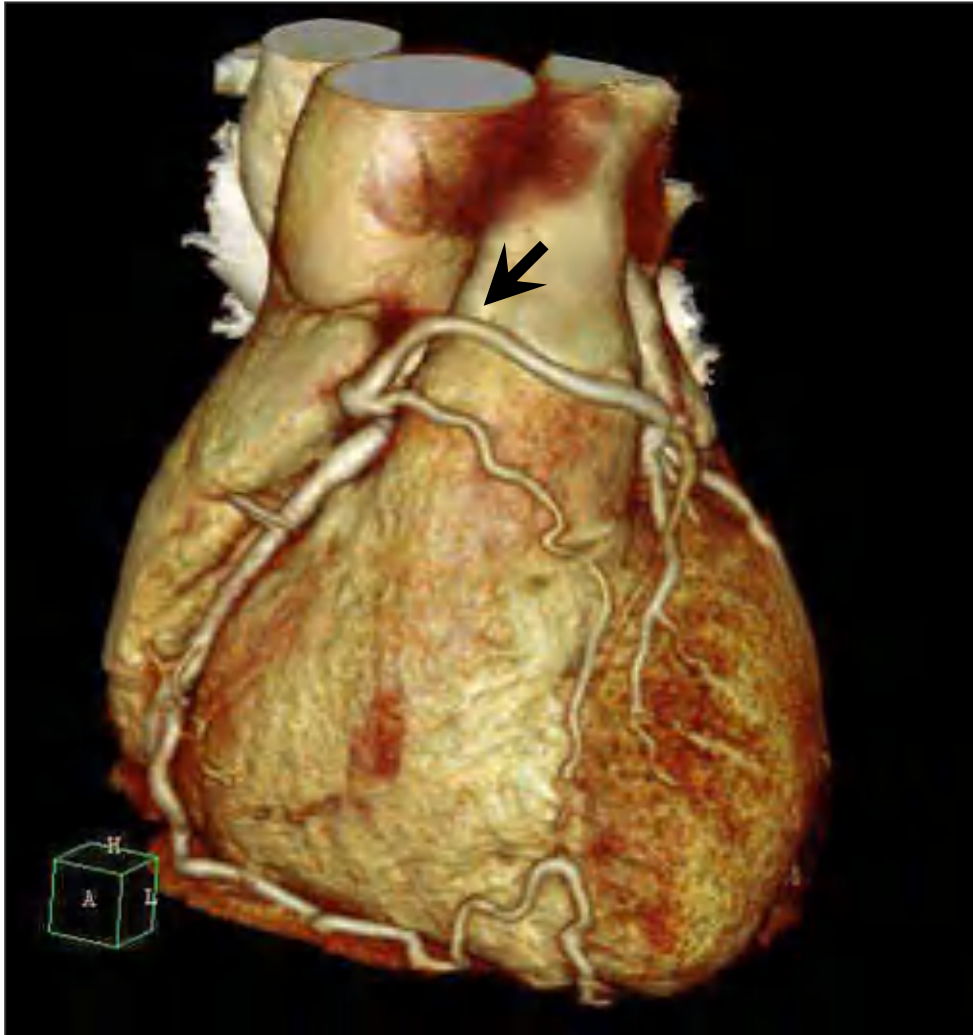
Fundación
Jiménez Díaz

Cirugía revascularización: AMI a TCI anómalo
Safena a OM



Anomalías congénitas coronarias

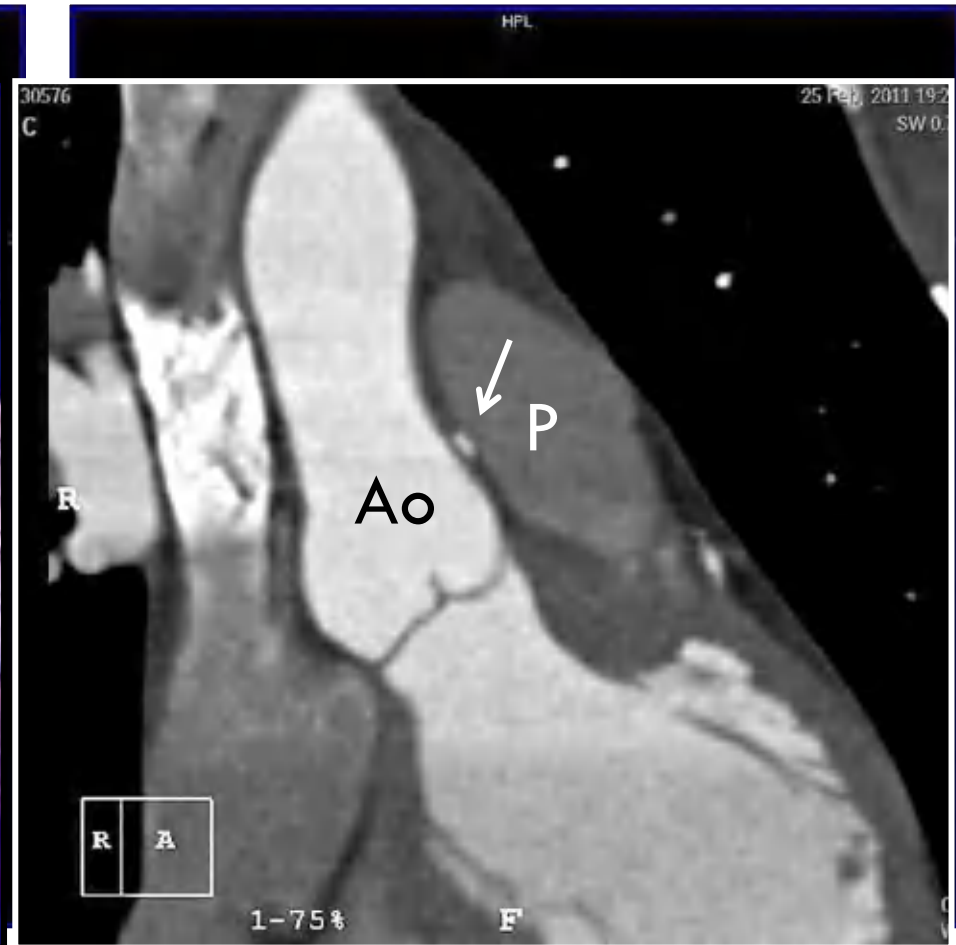
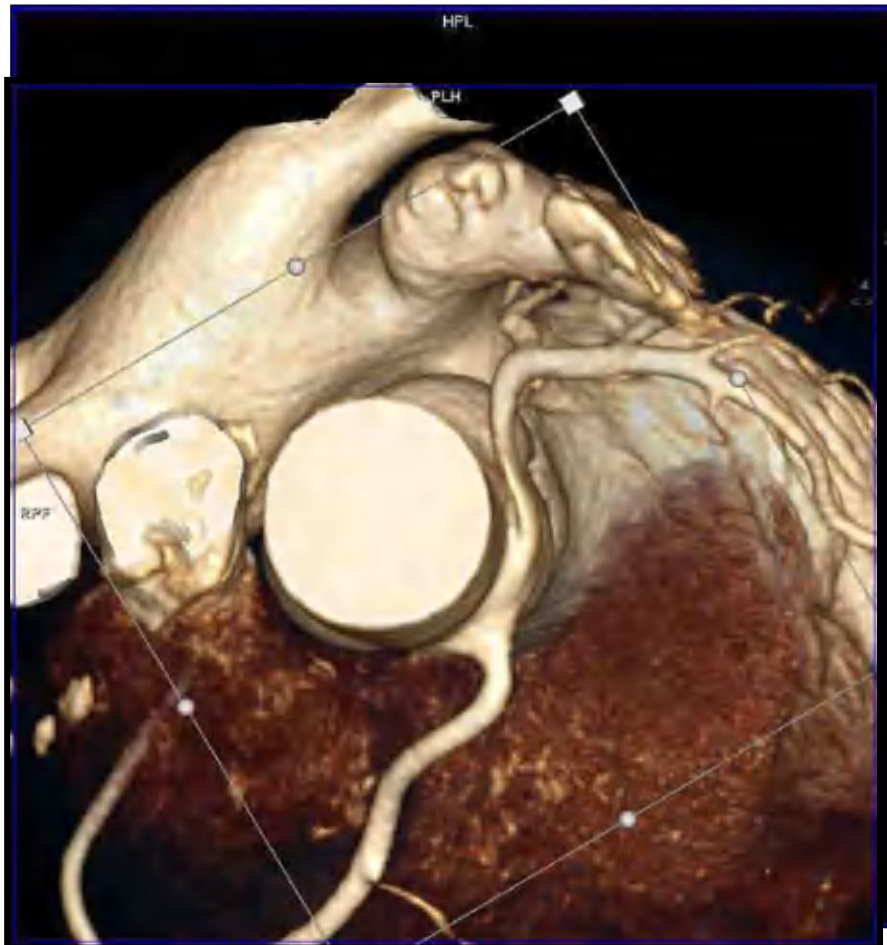
TCI saliendo de seno Valsalva derecho



Evaluación correcta
del recorrido vaso
anómalo

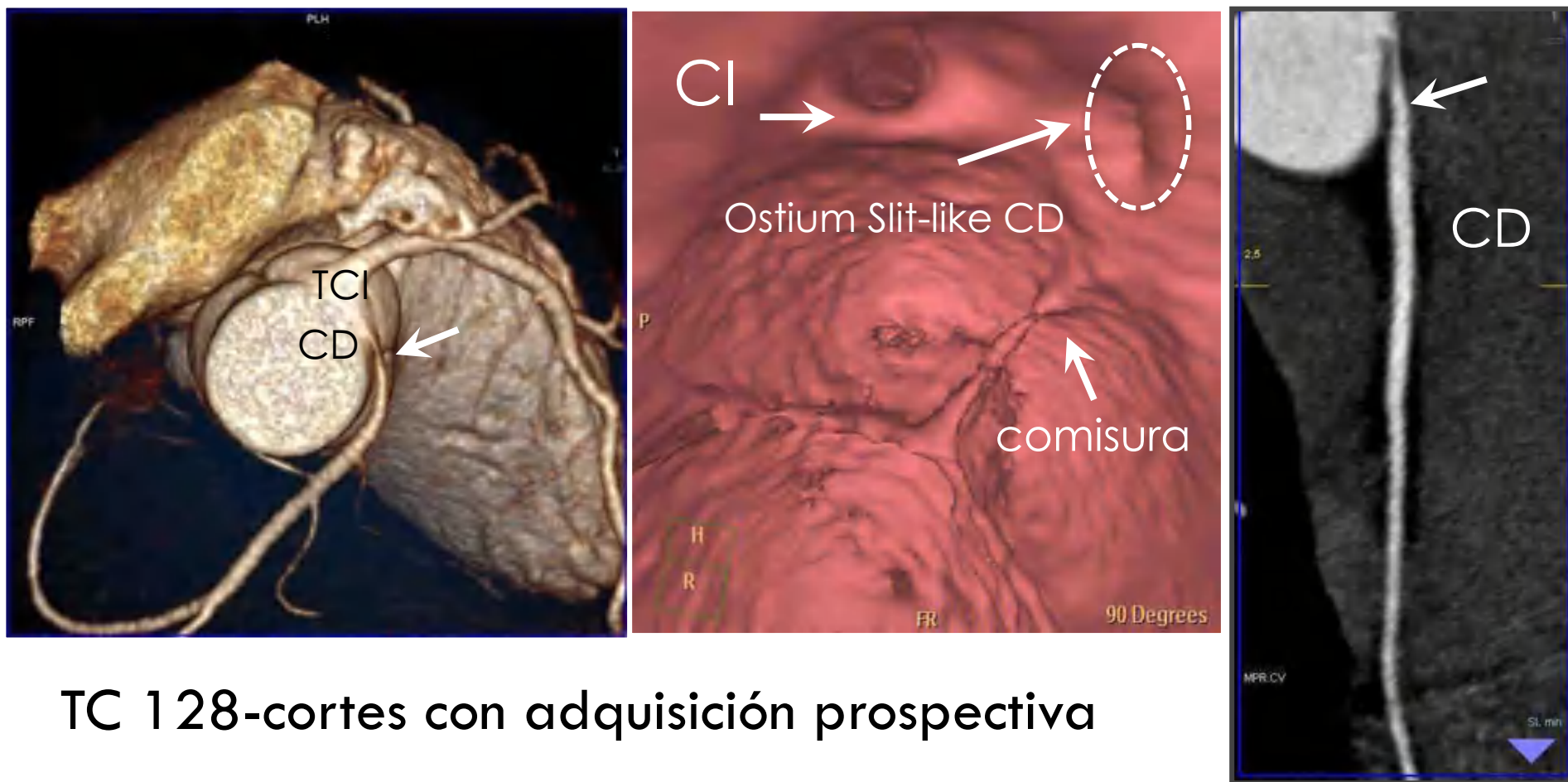
ALCA inter-arterial

Origen anómalo de TCI en seno Valsalva dcho
Trayecto inter-arterial



ARCA alto riesgo

- Varón 42 años, deportista. DT esfuerzos. PE simple dudosa
- Origen anómalo de coronaria dcha en seno izdo

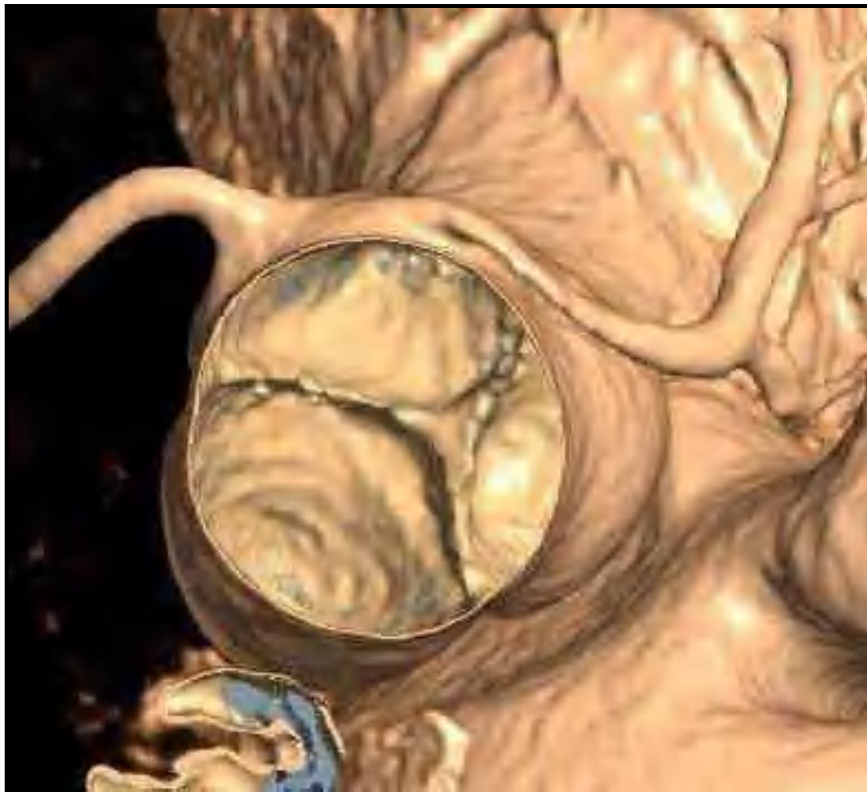


TC 128-cortes con adquisición prospectiva

ALCA interarterial

Origen anómalo de TCI en seno Valsalva dcho

Pre-quirúrgico



Post-quirúrgico



DT en URG: Triple estudio

Posibilidad de estudio de:

Arterias pulmonares

Aorta

Coronarias

Único estudio

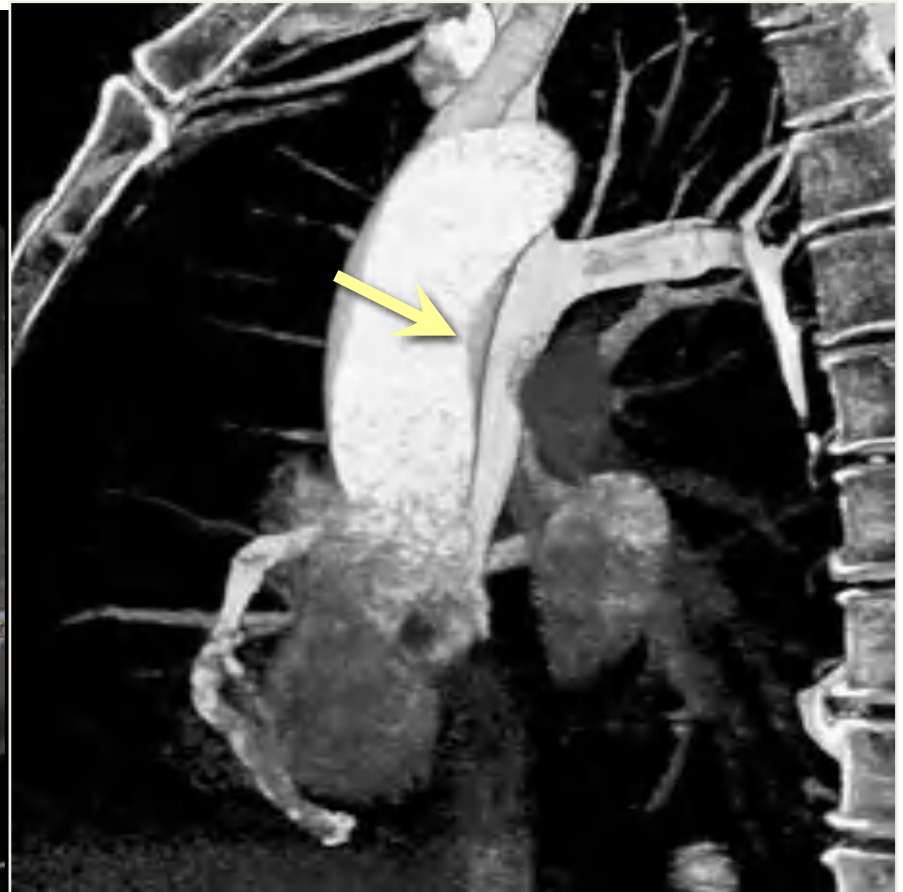
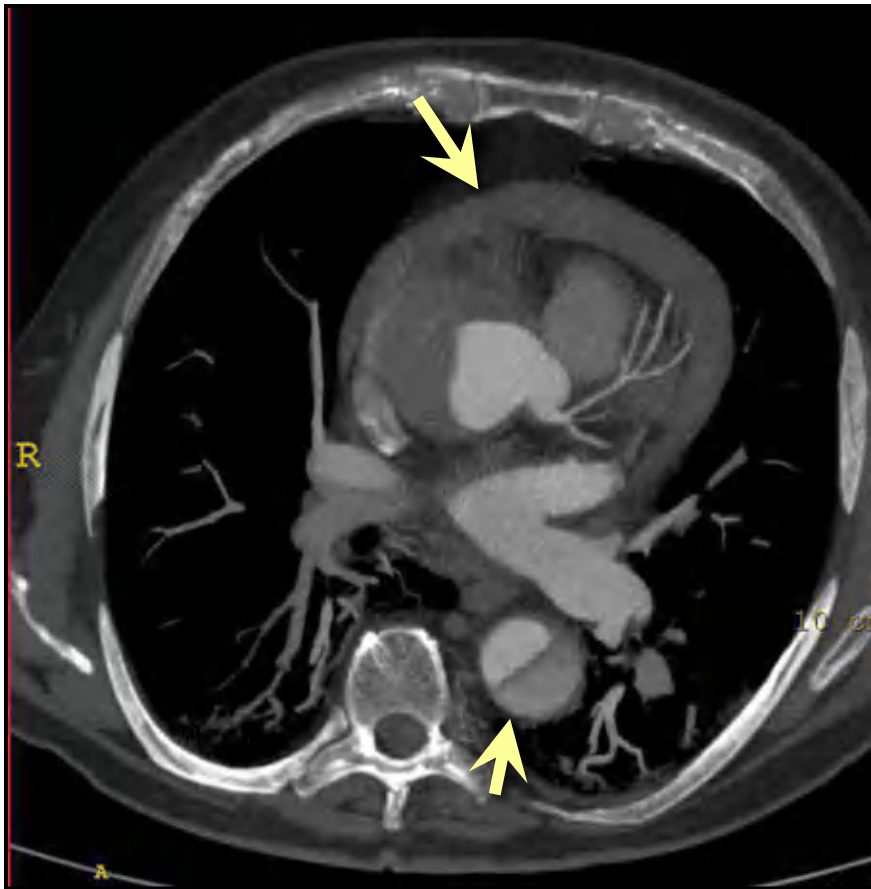


Dissección Aórtica

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Fundación
Jiménez Díaz
Instituto de Investigación Biomédica

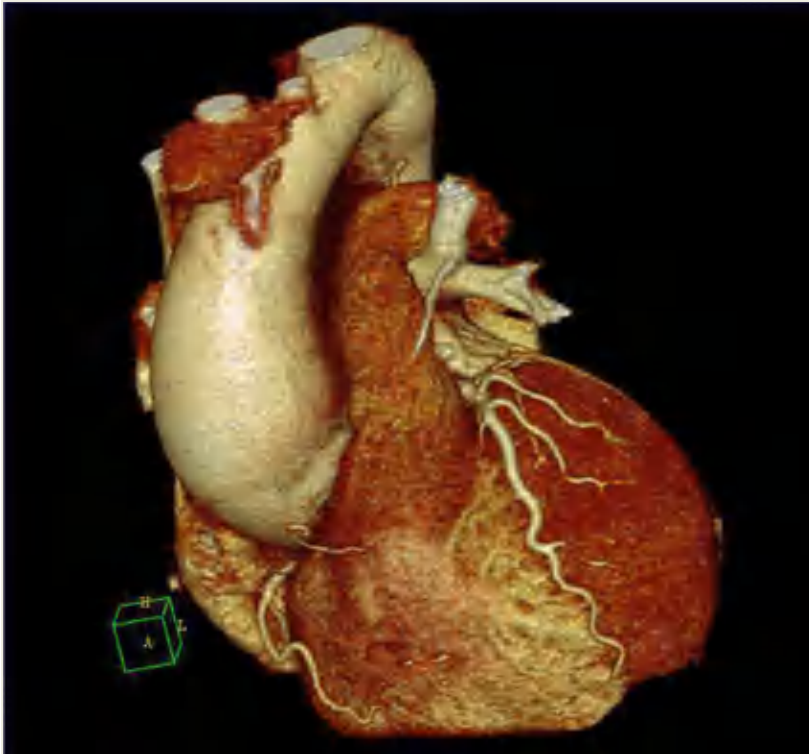


Estudio Pre-TAVI

IV CURSO VIRTUAL DE
ACTUALIZACIÓN CARDIOVASCULAR
PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN
PRIMARIA

JUEVES, 25 FEBRERO 2021

Fundación
Jiménez Díaz
Instituto de Investigación Biomédica



**2-4
mSv**

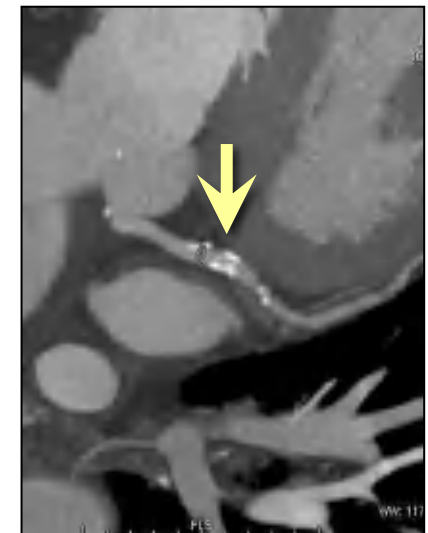
Calcio coronario

- Presencia de calcificaciones: mayor riesgo de enf coronaria
- Score cálcico: suma área total de placa calcio (Agatston)
número de pixeles > 130 U Hounsfield

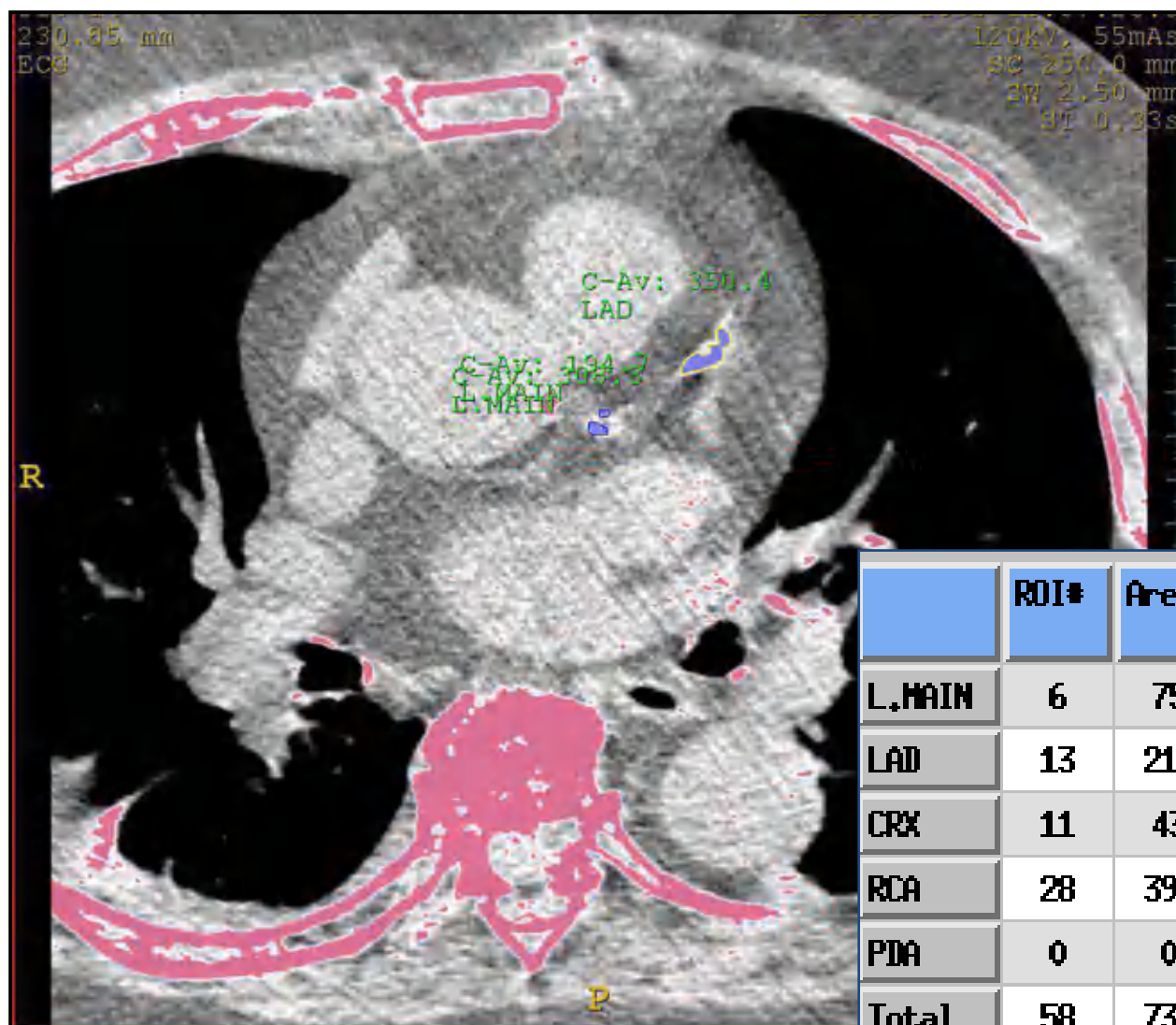
Score alto: marcador sensible pero inespecífico de estenosis signific

Sc cero: muy baja prob enf coronaria

Sc >500: Calcificación severa



Agatstong Score



	ROI#	AreaSq.	Score	Score CDI	Mass*	Mass CDI
L,MAIN	6	75.6	241.0	40.2	43.2	7.2
LAD	13	219.6	694.2	53.4	127.4	9.8
CRX	11	43.4	81.3	7.4	17.0	1.5
RCA	28	399.1	1130.3	40.4	187.5	6.7
PDA	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Total	58	737.7	2146.8	37.0	375.1	6.5

Utilidad Screening calcio

- Ca Score en pacientes con **Riesgo intermedio**
 - CS positivos **indican Riesgo incrementado**
 - Modificación objetivos terapéuticos (LDL, TA)
- **Identificar pacientes** que NO necesitan futuras revisiones cardíacas (CS Cero)
- Seguimiento NO invasivo de enf arteriosclerótica
- **Mejorar adherencia a los ttos**

¿A quién realizar Angio TAC coronario?

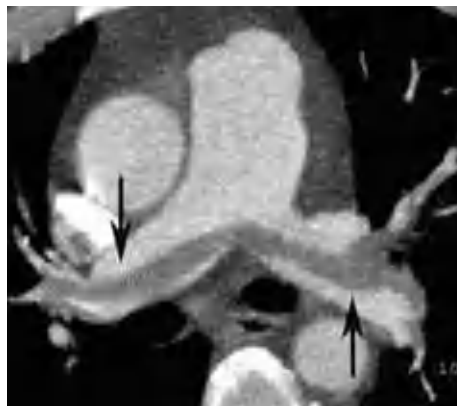
Diferentes escenarios....

- 1.- Paciente con **dolor torácico** y prob pre-test **intermedia**
Descartar enfermedad coronaria
- 2.- Dolor torácico **en paciente con By- Pass**
- 3.- Preoperatorio valvulares
- 4.- Sospecha de **malformación coronaria**
- 5.- **Dolor torácico en Urgencias:** Aorta, Pulmonares y Coronarias.
- 6.- Pacientes seleccionados para **cuantificación de score cálcico**
- 7.- TAC cardiaco: **Pre-TAVI, pre- CCV**



Paciente **ideal** para TAC

- 1.- Pac con prob baja-intermedia, edad ?
- 2.- Frecuencia cardiaca 60-90 lpm (regular)
- 3.- Si FA: FC controlada (estudio retrospec)
- 4.- Peso menor de 100 Kg
- 5.- Posibilidad apneas de 10 segundos
- 6.- Dolor torácico **en URG**: Aorta, coronarias y pulm (dímero D elevado...)



Limitaciones TAC coronario

- 1.- Obesidad mórbida y FC alta
- 2.- FC mayores de 90-100 lpm
- 3.- Imposibilidad apneas
- 4.- FC muy irregular (FA rápida)
- 5.- Calcificaciones coronarias
- 6.- Stents coronario previo ?
- 7.- En coronaria previa mod o severa



¿A quién **NO** Angio TAC coronario?

- 1.- DT con probabilidad **pre-test alta o muy baja**
- 2.- Pacientes con **obesidad mórbida (rad)**
- 3.- Pac con **enf coronaria previa mod-sev**
- 4.- Pac con **calcificaciones severas** coronarias
- 5.- Pac con **DT** y portador de **Stent coronario**
- 6.- Pac con **FC muy rápidas** no controlables
- 7.- Imposibilidad de **apneas**



¿Qué hacer en la práctica clínica?

1.- **Entorno de trabajo** y disponibilidad de las técnicas

2.- En nuestro entorno:

- **DT urgencias** (paciente edad intermedia probabilidad intermedia y **anatomía coronaria no conocida**): **TAC coronario (Ao y Pulm?)**

- **Consulta:** individualizar. Personalidad paciente, valoración TA, FC, GF...

Muchas gracias
por su atención