

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

07 Febrero 2020

Dra Marta Vázquez del Campo
Médico Adjunto Servicio Medicina Interna CAULE

JAMA

Spotlight: Hypertension

JAMA®

The Journal of the
American Medical
Association

JAMA

Issue 4 2019



CONTENIDOS

- **Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant**
- **Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia**
A Nested Case-control Study
- **Use and Discontinuation of Insulin Treatment Among Adults Aged 75 to 79 Years With Type 2 Diabetes**
- **Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression**

Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant

James D. Doukakis, MD; Alex C. Spyropoulos, MD; Joanne Duncan, BSc; Marc Carrier, MD, MSc; Gregoire Le Gal, MD; Alfonso J. Tafur, MD; Thomas Vasilios, MD; Peter Verhaar, MD; Sudheep Shivakumar, MD; Peter L. Gross, MD, MSc; Agnes Y. K. Lee, MD, MSc; Erik Yee, MD; Susan Solymoss, MD; Jeannine Kassis, MD; Genevieve Le Tremptier, MD; Stephen Kowaluk, MD; Mark Blotstein, MD; Vinay Shrivastava, MD; Elizabeth MacKay, MD; Cynthia Vav, MD; Nathan P. Clark, PharmD; Shannon M. Bates, MD, MSc; Frederick A. Spencer, MD; Elani Aronson, MD, PhD; Michael Coppens, MD, PhD; Donald M. Arnold, MD, MSc; Joseph A. Caprini, MD; Na Li, PhD; Karen A. Moffat, MLT; Summel Syed, MD, MSc; Sam Schulman, MD, PhD



- El uso de **Anticoagulantes orales directos (ACoD)** en pacientes con FA esta cada vez más extendido, siendo frecuente que precisen de **cirugía o procedimiento invasivo programado**, estimado en 1 de cada 6 pacientes con FA a lo largo de 1 año (aproximadamente 6 millones de pacientes en el mundo)
- **El manejo de los ACoD en el perioperatorio** es aún incierto, con guías de manejo basadas en subanálisis retrospectivos de ECA realizados para evaluar ACoD en prevención de ictus o bien en registros de pacientes
- Con el inicio de ACoD en 2010, no había estudios para evaluar el momento idóneo de **interrumpir el fármaco en el perioperatorio evitando eventos TE**, del momento adecuado de su **reintroducción con seguridad de mínimo riesgo hemorrágico**, si era necesario el uso de **HBPM como terapia “puente”** durante su interrupción o si era necesario realizar **estudio de coagulación preoperatorios**

OBJETIVO

- Evaluar si el **PROTOCOLO ESTANDAR actual determinado para cada ACOd**, que indica el manejo perioperatorio del fármaco en pacientes con FA que van a ser sometidos a cirugía o procedimiento invasivo programado, es **SEGURO** por presentar:

- Tasa perioperatoria de hemorragia mayor a los 30 días **<2%**
- Tasa de TE arterial perioperatorio a los 30 días **<1.5%**
- Nivel del fármaco indetectable en **>90%** pacientes en el momento del procedimiento

VARIABLES

Variable PRINCIPAL

- HEMORRAGIA MAYOR
- TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL:
 - ACV isquémico -AIT - Embolia sistémica

Variables SECUNDARIAS

- Hemorragia no mayor pero clínicamente relevante
- Hemorragia menor
- Muerte
- IAM
- TVP
- TEP
- Trombosis arterial asociada a catéter

DISEÑO

- Estudio **PROSPECTIVO, MULTICÉNTRICO** (23 centros Canadá, USA y Europa)
- Pacientes >18 años con FA tratados con **APIXABAN** (2.5 ó 5 mg/12h), **DABIGATRÁN** (115 ó 150 mg/12h) ó **RIVAROXABAN** (15 ó 20 mg/24h) que precisan interrupción del tratamiento para cirugía o procedimiento invasivo programado
- *Periodo del estudio: 1-Agosto-2014 a 31-Julio-2018*

CRITERIOS EXCLUSIÓN

- **CrCl<25 ml/min** en el uso de Apixabán
- **CrCl<30 ml/min** en el uso de Dabigatrán ó Rivaroxabán
- Deterioro cognitivo o enfermedad Psiquiátrica
- Más de 1 procedimiento invasivo en 30 días

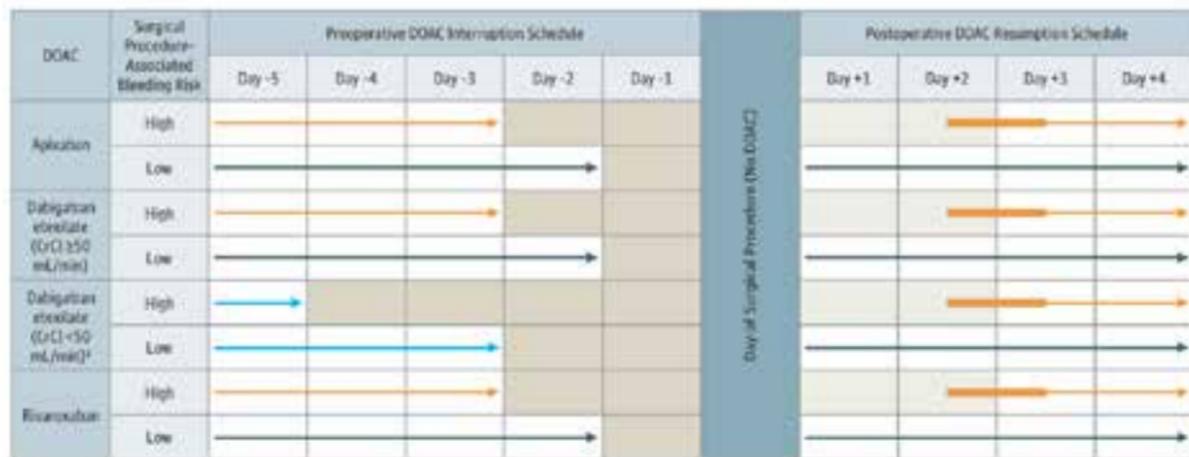
N=3.007

pacientes

- Se realizó determinación del nivel de **ACoD residual en sangre previo a la intervención**
- Seguimiento desde el 1º día de la interrupción del fármaco y hasta los **30 días tras la intervención**
- **ANÁLISIS SECUNDARIO: pacientes con ADHERENCIA TOTAL AL PROTOCOLO ESTÁNDAR** para la interrupción-reanudación propuesto en cada ACoD y sin uso de **TERAPIA PUENTE con HBPM**

N=2.624
pacientes

Figure. Perioperative Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Management Protocol



No DOAC was taken on certain days (shaded) and on the day of the elective surgery or procedure. The light blue arrows refer to an exception to the basic management, a subgroup of patients taking dabigatran with a creatinine clearance (CrCl) less than 50 ng/mL. The orange arrows refer to patients having a high-bleed-risk surgical procedure. Dark blue arrows refer to patients having a

low-bleed-risk surgical procedure. The thickened orange part of arrows refer to flexibility in the timing of DOAC resumption after a procedure.

* Cancer diagnosed within 3 months or has been treated within 6 months or metastatic.

High Blood Risk Surgery/Procedures

- 1) any surgery requiring neuraxial anesthesia
 - neuraxial anesthesia/injection
 - epidural anesthesia/injection
- 2) major intracranial or neuraxial surgery
 - brain cancer resection
 - laminectomy or neuraxial tumour resection
 - intracranial (subdural, epidural) blood evacuation
- 3) major thoracic surgery
 - lobectomy, pneumonectomy
 - esophagectomy
- 4) major cardiac surgery
 - coronary artery bypass
 - valve replacement or repair
- 5) major vascular surgery
 - aortic aneurysm repair
 - aortobifemoral bypass, popliteal bypass
 - carotid endarterectomy
- 6) major abdominopelvic surgery
 - hepatobiliary cancer resection
 - pancreatic cancer or pseudocyst resection
 - colorectal and gastric cancer resection
 - diverticular disease resection
 - inflammatory bowel disease resection
 - renal cancer resection
 - bladder cancer resection
 - endometrial cancer resection
 - ovarian cancer resection
 - radical prostatectomy
- 7) major orthopedic surgery
 - hip arthroplasty or hip fracture repair
 - knee arthroplasty or tibial osteotomy
 - shoulder arthroplasty
 - metatarsal osteotomy
- 8) other major cancer or reconstructive surgery
 - head and neck cancer surgery
 - reconstructive facial, abdominal, limb surgery

Low Bleeding Risk Surgery/Procedures

- 1) gastrointestinal procedures
 - colonoscopy
 - gastroscopy
 - sigmoidoscopy
 - endoscopic retrograde pancreaticocholangiography
 - capsule endoscopy
 - push enteroscopy
 - Barrett's esophagus ablation
- 2) cardiac procedures
 - permanent pacemaker implantation or battery change
 - internal cardiac defibrillator implantation or battery change
 - arteriovenous node ablation
 - coronary artery angiography (radial approach)
- 3) dental procedures
 - tooth extraction (up to two extractions)
 - endodontic (root canal) procedure
- 4) skin procedures
 - skin biopsy
- 5) eye procedures
 - phacoemulsification (cataract)

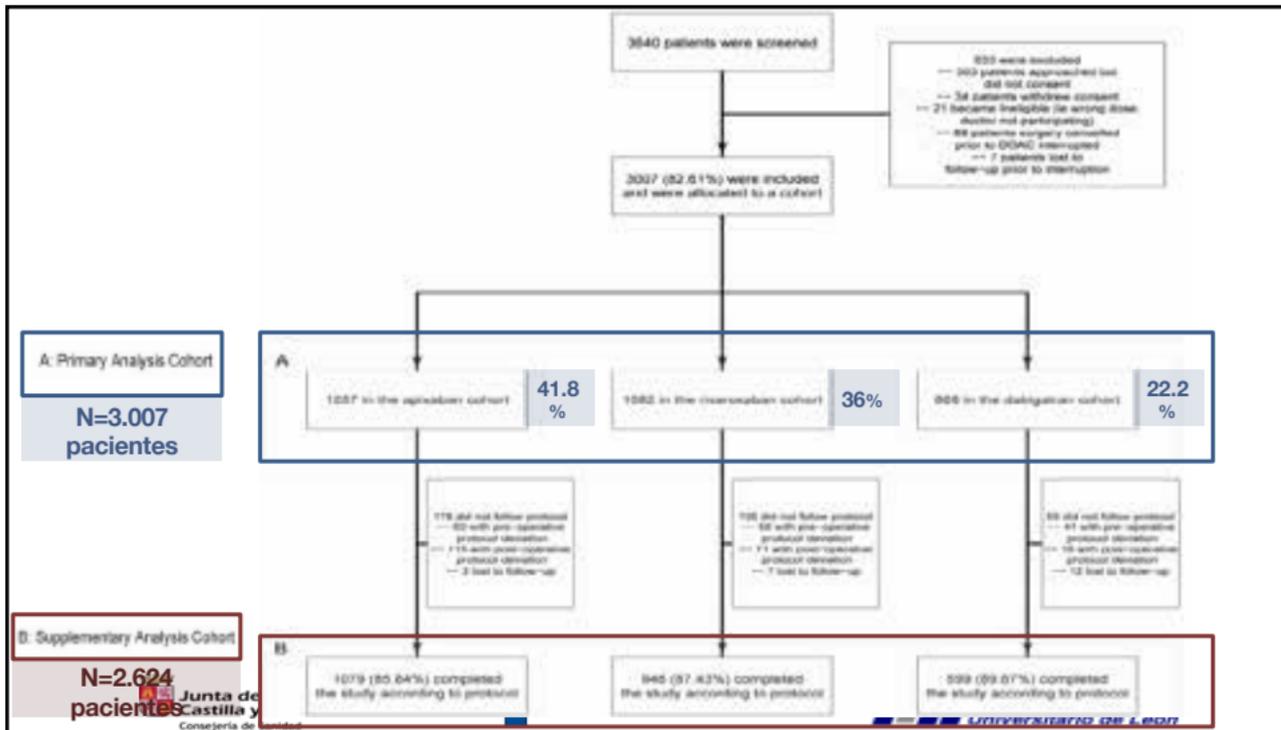


Table 1. Baseline Patients Characteristics

Variable	Apixiban Cohort (n = 1257)	Dabigatran Cohort (n = 668)	Rivaroxaban Cohort (n = 1082)
Age, mean (SD), y	73.1 (9.15)	72.4 (9.9)	72.0 (9.3)
Male	805 (64.0)	458 (68.5)	725 (67.0)
BMI, mean (SD)	29.49 (6.2)	30.24 (6.8)	29.8 (6.5)
Race/ethnicity			
White	1204 (95.8)	654 (97.9)	1045 (96.6)
Non-white	43 (3.4)	12 (1.8)	25 (2.3)
Unknown	10 (0.8)	2 (0.3)	12 (1.1)
Risk stratification scores, mean (SD)			
CHADS ₂ ^a	2.1 (1.3)	2.2 (1.3)	2.0 (1.3)
CHADS ₂ -VA, S _c ^b	3.5 (1.7)	3.5 (1.6)	3.3 (1.6)
Modified HAS-BLED ^c	2.0 (0.9)	1.9 (0.9)	1.8 (0.9)
Medical condition			
Congestive heart failure	243 (19.3)	111 (16.6)	140 (12.9)
Hypertension	933 (74.2)	504 (75.4)	784 (72.5)
Diabetes	337 (26.8)	185 (27.7)	273 (25.2)
Stroke	98 (7.8)	64 (9.6)	77 (7.1)
Transient ischemic attack	117 (9.3)	93 (13.9)	99 (9.1)
Coronary artery disease	232 (18.5)	113 (16.9)	177 (16.4)
Peripheral arterial disease	8 (0.6)	6 (0.9)	13 (1.2)
Bioprosthetic heart valve	35 (2.8)	10 (1.5)	20 (1.8)
Mitral valve disease	125 (9.9)	51 (7.6)	86 (7.9)
Venous thromboembolism	77 (6.1)	40 (6.0)	85 (7.9)
Active cancer ^d	105 (8.3)	57 (8.5)	107 (9.9)

Edad media 72.5 años
Predominio varones: 66.1%
Raza blanca (96.7%)

- IMC medio 29.8
- Media CHADS2-VA2SC: 3.4
- Media HAS-BLED: 1.9

Comorbilidades más
frecuentes:

- HTA (74%)
- Diabetes (26%)
- Enf. coronaria (17%)
- ICC (16%)

Table 1. Baseline Patients Characteristics

Variable	No. (%)		
	Apixaban Cohort (n = 1257)	Dabigatran Cohort (n = 668)	Rivaroxaban Cohort (n = 1082)
Laboratory values, mean (SD)			
Hemoglobin, g/L	134.4 (17.8)	140.1 (50.0)	136.8 (31.6)
Platelets <100 × 10 ⁹ /L	8 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.3)
Serum creatinine, μmol/L	94.1 (28.8)	87.7 (21.6)	90.3 (22.5)
Creatinine clearance, ml/min ^a	77.9 (32.0)	85.9 (35.7)	82.2 (32.8)
Medication use			
Lower-dose DOAC regimen ^b	252 (20.0)	248 (37.1)	181 (16.7)
Aspirin	156 (12.4)	98 (14.7)	99 (9.1)
P2Y ₁₂ inhibitor ^c	12 (0.9)	7 (1.0)	11 (1.0)
P-glycoprotein or cytochrome P450 3A4 inhibitor or inducer ^d	76 (6.0)	53 (7.9)	55 (5.1)
Elective surgery or procedure type			
High bleeding risk	406 (32.3)	228 (34.1)	373 (34.5)
Low bleeding risk	851 (67.7)	440 (65.9)	709 (65.5)
Anesthesia type			
General	410 (32.6)	193 (28.9)	384 (35.5)
Neuraxial	103 (8.2)	57 (8.5)	70 (6.5)
Other	689 (54.8)	369 (55.2)	584 (54.0)

CrCl medio 81.8 ml/min

-La mayoría de pacientes con dosis plena de ACOd

-Uso concomitante de AAS: 12%

Alrededor del 30 % pacientes sometidos a procedimiento de **ALTO RIESGO DE SANGRADO**

N= 3.007 pacientes

A: Primary Analysis Cohort

Table 3. Primary Study Outcomes

Outcome	DOAC Cohort		
	Apixaban (n = 1257)	Dabigatran Etexilate (n = 668)	Rivaroxaban (n = 1082)
Primary			
Major bleeding^a			
No. (%)	17 (1.35)	6 (0.90)	20 (1.85)
1-Sided 95% CI	0-2.00	0-1.73	0-2.65
P value	.051	.02	.36
Arterial thromboembolism^{b,c}			
No. (%)	2 (0.16)	4 (0.60)	4 (0.37)
1-Sided 95% CI	0-0.48	0-1.33	0-0.82
P value	<.001	.03	.001

- Tanto la tasa de sangrado mayor a 30-d como la tasa de TE arterial FUERON BAJAS EN LAS 3 COHORTES
- LA TASA MAS ELEVADA DE SANGRADO MAYOR OCURRIÓ CON **RIVAROXABAN** Y LA MAS BAJA CON **DABIGATRÁN**
- Conseguir significativamente una **"TASA SEGURA" DE SANGRADO MAYOR a 30 días <2%** solo ocurrió con **DABIGATRÁN**
- Los 43 eventos hemorrágicos mayores ocurrieron de forma temprana tras la intervención: mediana de 2 días (IQR 0-6)
- LA TASA MAS ALTA DE TE ARTERIAL EN EL PERIOPERATORIO OCURRIÓ CON **DABIGATRÁN** Y LA MAS BAJA CON **APIXABÁN**
- Conseguir significativamente una **"TASA SEGURA" DE TE ARTERIAL <1.5%** ocurrió en las 3 cohortes
- 9 de los 10 eventos de TE arterial ocurrieron de forma temprana tras la intervención: mediana de 2 días (IQR 0-6)

B: Supplementary Analysis Cohort

N=2.624 pacientes

eAppendix 6. Study Outcomes in Patients Adhering to DOAC Interruption and Resumption Protocols*

Outcome	DOAC Cohort		
	Apixaban n=1079	Dabigatran n=599	Rivaroxaban n=946
Primary - number, % (1-sided 95% CI)			
Major bleeding†	13, 1.2 (0-1.89); p=0.031	6, 1.0 (0-1.93); p=0.04	16, 1.69 (0-2.53); p=0.249
Arterial thromboembolism‡§	2, 0.19 (0-0.56); p<0.001	3, 0.50 (0-1.25); p=0.022	4, 0.42 (0-0.94); p=0.003

- RESULTADOS SIMILARES A LOS DEL ANÁLISIS PRIMARIO
- Conseguir significativamente una “TASA SEGURA” DE SANGRADO MAYOR a 30 días <2% ocurrió con DABIGATRÁN pero también con APIXABAN en el caso de una correcta adherencia al protocolo
- Conseguir significativamente una “TASA SEGURA” DE TE ARTERIAL <1.5% también ocurrió con los 3 ACOd en el caso de una correcta adherencia al protocolo del uso del fármaco

Table 4. Incidence of Major Bleeding by Elective Surgery or Procedure-Associated Bleeding Risk

Procedure-Associated Bleeding Risk	Apixaban Cohort (n = 1257)	Dabigatran Etexilata Cohort (n = 668)	Rivaroxaban Cohort (n = 1082)
Low bleeding risk			
No. (%)	851 (67.7)	440 (65.9)	709 (65.5)
30-d Postoperative rate of major bleeding, % (95% CI)	0.59 (0-1.20)	0.91 (0-2.01)	1.27 (0-2.17)
High bleeding risk			
No. (%)	406 (32.3)	228 (34.1)	373 (34.5)
30-d Postoperative rate of major bleeding, % (95% CI)	2.96 (0-4.68)	0.88 (0-2.62)	2.95 (0-4.76)

- En caso de **PROCEDIMIENTO CON ELEVADO RIESGO** la tasa de sangrado mayor aumentó y además se igualó entre Apixaban y Rivaroxabán pero **NO AUMENTÓ CON DABIGATRAN**
- Conseguir significativamente una “TASA SEGURA” DE SANGRADO MAYOR a 30 días <2% NO SE DIO CON NINGÚN FÁRMACO en caso de ser procedimientos asociados a elevado riesgo de Sangrado

Table 3. Primary Study Outcomes

Outcome	DOAC Cohort		
	Apixaban (n = 1257)	Dabigatran (hexilate) (n = 668)	Rivaroxaban (n = 1082)
Secondary			
Death			
No. (%)	3 (0.24)	3 (0.45)	3 (0.28)
2-Sided 95% CI	0.08-0.70	0.15-1.31	0.09-0.81
Myocardial infarction			
No. (%)	1 (0.08)	0 (0)	0 (0)
2-Sided 95% CI	0.01-0.45	0-0.57	0-0.35
Deep vein thrombosis			
No. (%)	2 (0.16)	1 (0.15)	0 (0)
2-Sided 95% CI	0.04-0.58	0.03-0.84	0-0.35
Pulmonary embolism			
No. (%)	4 (0.32)	1 (0.15)	1 (0.09)
2-Sided 95% CI	0.12-0.82	0.03-0.84	0.02-0.52
Arterial catheter thrombosis^a			
No. (%)	1 (0.08)	1 (0.15)	0 (0)
2-Sided 95% CI	0.01-0.45	0.03-0.84	0-0.35
Clinically relevant nonmajor bleeding			
No. (%)	21 (1.67)	13 (1.95)	26 (2.4)
2-Sided 95% CI	1.10-2.54	1.14-3.30	1.65-3.50
Minor bleeding			
No. (%)	54 (4.3)	38 (5.69)	62 (5.73)
2-Sided 95% CI	3.31-5.56	4.17-7.71	4.5-7.28

RESULTADO VARIABLES 2ª:

-Muerte: 0.24-0.45%
 -IAM: 0-0.8%
 -TVP: 0-0.16%
 -TEP: 0.09-0.32%
 -Trombosis arterial asociada a catéter: 0-0.15%

-Sangrado no Mayor pero clínicamente relevante:
 1.6-2.4%

-Sangrado Menor: 4.3%-5.7%

MENOR TASA EN LA COHORTE DE APIXABÁN

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- ❑ En pacientes con FA que van a ser sometidos a cirugía o procedimiento invasivo programado y que realizan una **estrategia de interrupción-reanudación del ACOd según el protocolo estándar y sin terapia puente con HBPM**, tanto la **tasa de sangrado mayor como de TE arterial en el perioperatorio son bajas, siendo fármacos seguros en este ámbito:**

-LA TASA MAS ALTA DE SANGRADO MAYOR OCURRIÓ CON **RIVAROXABAN** Y LA MAS BAJA CON **DABIGATRÁN**.

-EN **PROCEDIMIENTO CON ELEVADO RIESGO DE SANGRADO** LA TASA DE SANGRADO MAYOR **AUMENTÓ Y ADEMÁS SE**

- ❑ En caso de una **adherencia total al protocolo estándar** de interrupción-reanudación marcado para cada ACOd, **ENTRE APIXABAN Y RIVAROXABAN PERO NO AUMENTO CON DABIGATRAN**

- LA TASA MAS ALTA DE TE ARTERIAL OCURRIÓ CON **DABIGATRÁN** Y LA MAS BAJA CON **APIXABÁN** se consigue de forma significativa una **"TASA SEGURA" DE SANGRADO MAYOR a 30-d <2%** con **DABIGATRÁN**

y una **"TASA SEGURA" DE TE ARTERIAL <1.5%** con el uso de los 3 ACOd

- ❑ La gran mayoría de los pacientes tenía niveles del ACOd indetectables antes de la intervención (90.5% en la

Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia A Nested Case-Control Study

Carol A. C. Coupland, PhD; Trevor Hill, MSc; Tom Dening, MD; Richard Morris, MD;
Michael Moore, MSc; Julia Hippisley-Cox, MD



- La demencia afecta a aproximadamente **47 millones** de personas en el mundo, existiendo **factores de riesgo modificables**: HTA, DM, Tabaquismo, Depresión, Inactividad física, Pérdida auditiva...etc que se estima están implicados en el 35% de los casos de demencia, de ahí la importancia de intervenir sobre ellos
- Los **FARMACOS ANTICOLINÉRGICOS** bloquean el neurotransmisor acetilcolina en el SNC y SNP y están descritos **efectos adversos cognitivos a corto plazo** en pacientes mayores (confusión, pérdida de memoria...), por lo que su **uso acumulativo a largo plazo en personas mayores podría estar asociado al desarrollo de demencia**,
- Existe una amplia lista de fármacos con propiedades anticolinérgicas de uso frecuente y quizá algunos estén asociados a un mayor riesgo de desarrollo de demencia que otros

OBJETIVO

- Evaluar la asociación del **uso a largo plazo de diferentes fármacos anticolinérgicos** y el **riesgo de demencia en pacientes mayores de 55 años**

DISEÑO

- Estudio **PROSPECTIVO DE CASOS Y CONTROLES**
- BASE DE DATOS: *Q-Research*: base de datos de A. Primaria Inglesa que incluye a más de 30 millones de personas y recoge datos epidemiológicos, demográficos, procesos médicos, resultados analíticos, prescripción farmacéutica, etc

COHORTE: pacientes ≥ 55 años registrados en la base de datos del 01-01-04 al 31-01-08 **sin diagnóstico de demencia** al inicio del estudio N=3.638.582 pacientes

58.769
casos

CASOS

- **Pacientes diagnosticados de demencia** durante el estudio (fecha de diagnóstico=fecha índice)
- **Excluida** demencia asociada a ciertas enfermedades: **Huntington, Parkinson, VIH, EM, Creutzfeldt-Jakob**
- **Sólo pacientes con ≥ 11 años de datos registrados** previamente a la fecha del diagnóstico de demencia

225.574
controles

CONTROLES

- Cada 1 caso se comparó con **5 controles** emparejados por edad, sexo, comorbilidad, etc
- Sólo controles con ≥ 11 años de datos registrados previamente a la *fecha índice* del caso

- Evaluados **56 Fármacos con propiedades anticolinérgicas**
- Mediante la prescripción de recetas se estimó la **exposición acumulativa al fármaco calculando la *dosis diaria total estandarizada (TSDD)* recibida en cada paciente**
- **Sólo se incluyó para el cálculo los fármacos anticolinérgicos de uso diario a dosis plena durante ≥ 3 años**
- La TSDD fue la **VARIABLE EXPOSICIÓN** del estudio
- **5 categorías de exposición** al fármaco en función de la *TSDD calculada*
 - No uso
 - **TSDD 1-90 (EXPOSICION A DOSIS BAJA)**
 - TSDD 91-365
 - TSDD 366-1095
 - **TSDD>1095 (EXPOSICIÓN A DOSIS ALTA)**
- Se excluyeron los fármacos prescritos en el año previo al diagnóstico de demencia, **solo se incluyeron para el estudio los prescritos en los 1 a 11 años previos al diagnóstico para evaluar la EXPOSICIÓN A FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS DURANTE UN PERÍODO SUPERIOR A 10 AÑOS**

Table 1. Demographic Characteristics of Case Patients and Matched Controls

Characteristic	Study Participants, No. (%)	
	Case Patients (n = 58 769)	Controls (n = 225 574)
Age at diagnosis of dementia/index date, mean (SD), y	82.4 (7.0)	82.1 (6.8)
Age at diagnosis/index date, y		
55-64	685 (1.2)	2577 (1.1)
65-74	8983 (15.3)	26952 (12.0)
75-84	26430 (45.3)	106705 (47.3)
85-94	23075 (39.3)	86148 (38.2)
≥95	1436 (2.4)	3302 (1.4)
Sex		
Men	21 664 (36.9)	83 338 (36.9)
Women	37 105 (63.1)	142 236 (63.1)
Ethnicity recorded	45 008 (76.6)	174 660 (77.4)
Ethnicity		
White/East recorded	57 064 (97.0)	220 081 (97.6)
Indian	341 (0.6)	1302 (0.6)
Pakistani	138 (0.2)	431 (0.2)
Bangladeshi	107 (0.2)	271 (0.1)
Other Asian	110 (0.2)	444 (0.2)
Caribbean	629 (1.1)	1726 (0.8)
Black African	99 (0.2)	292 (0.1)
Chinese	43 (0.1)	217 (0.1)
Other	298 (0.5)	810 (0.4)
Townsend deprivation score, 1995 ^a		
1 (least deprived)	15 802 (26.9)	65 507 (29.0)
2	14 420 (24.6)	57 835 (25.6)
3	13 060 (22.3)	48 452 (21.5)
4	9558 (16.3)	34 310 (15.2)
5 (most deprived)	5703 (9.7)	19 244 (8.5)

Edad media de **82.4 años** al diagnóstico de demencia:

- ALZHEIMER 60.1%
- VASCULAR 36.3%
- Otros tipos 3.6%

-Predominio de mujeres (63.1%)
-Raza blanca 97%

El 26% de los casos diagnosticados de demencia tenían elevado índice de privación económica

 Sacyl

Table 1. Demographic Characteristics of Case Patients and Matched Controls

Characteristic	Study Participants, No. (%)	
	Case Patients (n = 58 769)	Controls (n = 225 574)
BMI recorded	53 518 (91.1)	204 264 (90.8)
BMI, mean (SD)	26.5 (4.4)	26.8 (4.8)
Smoking status		
Never smoker	33 936 (57.7)	132 732 (58.8)
Ex-smoker	16 285 (27.7)	61 368 (27.1)
Light smoker (1-9 cigarettes/d)	4455 (7.6)	15 295 (6.7)
Moderate smoker (10-19 cigarettes/d)	1795 (3.1)	6448 (2.8)
Heavy smoker (≥20 cigarettes/d)	1069 (1.8)	3734 (1.7)
Not recorded	1729 (2.9)	5722 (2.5)
Alcohol intake		
Abstinent	20 193 (34.4)	73 287 (32.5)
Trivial (<1 G/d)	19 253 (32.8)	75 320 (33.4)
Light (1-3 G/d)	8928 (15.3)	27 494 (12.2)
Moderate (3-6 G/d)	6117 (10.4)	24 443 (10.8)
Heavy (7-9 G/d)	468 (0.8)	1530 (0.7)
Very heavy (≥9 G/d)	124 (0.2)	356 (0.2)
Not recorded	3686 (6.3)	23 154 (10.3)
Missing values for BMI, smoking status, or alcohol intake	7770 (13.2)	30 758 (13.6)

- Pacientes con **Sobrepeso**: Media IMC 26.5
- El **42.3%** eran fumadores o exfumadores
- El **23.2%** tenían **algún consumo de alcohol**

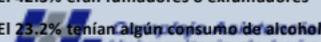
 Universidad de León

Table 2. Prevalence of Comorbidities and Prescribed Medications in Case Patients and Matched Controls

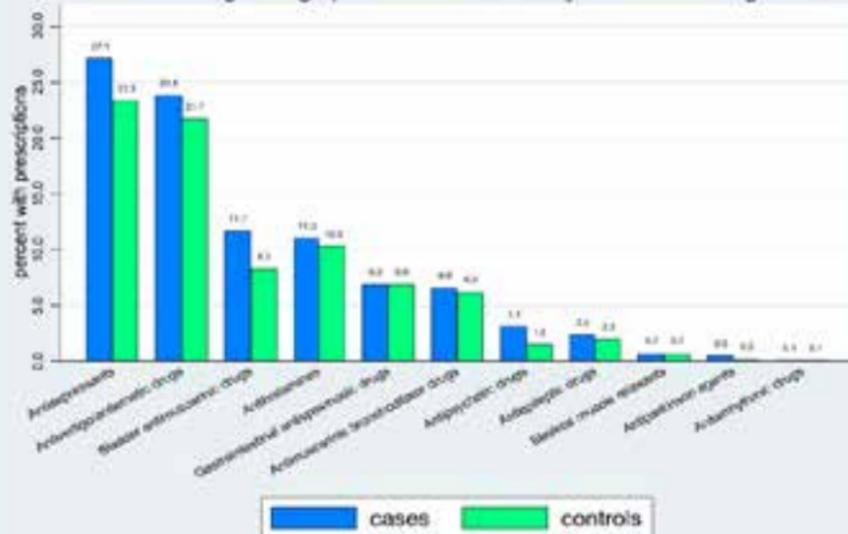
Characteristic	Study Participants, No. (%)	
	Case Patients (n = 58 769)	Controls (n = 225 574)
Comorbidity*		
Hypertension	19 907 (33.9)	73 267 (32.5)
Stroke	1483 (2.5)	3936 (1.7)
Transient ischemic attack	1717 (2.9)	5110 (2.3)
Subarachnoid hemorrhage	177 (0.3)	453 (0.2)
Coronary heart disease	7778 (13.2)	25 872 (11.5)
Heart failure	990 (1.7)	3149 (1.4)
Atrial fibrillation	1774 (3.0)	5900 (2.6)
Hypertlipidemia	4123 (7.0)	13 986 (6.2)
Diabetes	4612 (7.9)	12 929 (5.7)
Anxiety	3693 (6.3)	12 348 (5.5)
Depression	8106 (13.8)	26 086 (11.6)
Bipolar disorder	152 (0.3)	262 (0.1)
Schizophrenia	265 (0.5)	559 (0.3)
Severe head injury	211 (0.4)	689 (0.3)
Severe learning difficulties	6 (0.0)	5 (0.0)
Down syndrome	54 (0.1)	2 (0.0)
Cognitive decline	184 (0.3)	364 (0.2)
Asthma	4482 (7.6)	18 243 (7.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	1558 (2.7)	5228 (2.3)
Renal disease	176 (0.3)	594 (0.3)
Medications*		
Aspirin	12 162 (20.7)	40 329 (17.9)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	21 222 (36.1)	79 412 (35.2)
Antihypertensives	25 372 (43.2)	92 708 (41.1)
Statins	7804 (13.3)	25 218 (11.2)
Anxiolytic	2756 (4.7)	8822 (3.9)
Hypnotic	4749 (8.1)	15 855 (7.0)

* Comorbidities and medications assessed at index date minus 11 years.

**COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN LOS CASOS
DIAGNOSTICADOS DE DEMENCIA:**

- Hipertensión 33.9%
- Depresión 13.8%
- Enfermedad coronaria 13.2%

Anticholinergic drugs prescribed in 1 to 11 years before diagnosis



Al 56.6% de los casos y el 51% de los controles se les prescribió al menos 1 fármaco anticolinérgico en los 1-11 años previos a la fecha del diagnóstico, los más frecuentes:

- ANTIDEPRESIVOS
- ANTIVERTIGINOSOS/
ANTIEMÉTICOS
- ANTIMUSCARÍNICOS
VESICALES
- ANTIHISTAMÍNICOS

Table 4. Risk of Dementia Associated With Total Cumulative Use of Any Type of Anticholinergic Drugs Among Study Patients

Exposure Category	Study Participants, No (%)		OR (95% CI)	
	Case Patients	Controls	Unadjusted	Adjusted*
Exposure in the 1 to 11 Years Before Index Date				
Patients, No.	58 769	225 574	NA	NA
Cumulative use (TSDOs)				
Nonuse	25 516 (43.4)	110 478 (49.0)	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	12 546 (21.4)	50 220 (22.3)	1.09 (1.06-1.11)	1.06 (1.03-1.09)
91-365	6370 (10.8)	23 302 (10.3)	1.20 (1.16-1.24)	1.17 (1.13-1.21)
366-1095	4537 (7.7)	14 138 (6.3)	1.40 (1.35-1.46)	1.36 (1.30-1.41)
>1095	9800 (16.7)	27 436 (12.2)	1.58 (1.53-1.62)	1.49 (1.44-1.54)

Abbreviations: OR, odds ratio; NA, not applicable; TSDO, total standardized daily dose.

* Adjusted for body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; smoking status; alcohol consumption; Townsend deprivation score; ethnic group; coronary heart disease; atrial fibrillation; heart failure; hypertension; hyperlipidemia; diabetes (type 1 and type 2); stroke; transient ischemic attack; subarachnoid hemorrhage; renal disease; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; anxiety; depression; bipolar disorder; schizophrenia; severe head injury; cognitive-behavioral therapy; benzodiazepines; drugs; aspirin; hypnotics; anxiolytic drugs; nonsteroidal antiinflammatory drugs; statins; and with matching by age, sex, general practice, and calendar time.

- El riesgo de demencia aumenta de forma significativa con la toma de anticolinérgicos en comparación con su NO uso en los 1-11 años previos.
- La **OR ajustada** asociada a demencia **aumentó de 1.06 categoría de baja exposición a anticolinérgicos a 1.49 en la categoría de más alta exposición** en comparación con el NO uso de estos fármacos en los 1-11 años anteriores al inicio de demencia

Table 4. Risk of Dementia Associated With Total Cumulative Use of Any Type of Anticholinergic Drugs Among Study Patients

Exposure Category	Study Participants, No (%)		OR (95% CI)	
	Case Patients	Controls	Unadjusted	Adjusted*
Exposure in the 3 to 13 Years Before Index Date				
Patients, No.	45 621	169 020	NA	NA
Cumulative use (TSDOs)				
Nonuse	20 545 (45.0)	84 676 (50.1)	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	9749 (21.4)	37 553 (22.2)	1.07 (1.05-1.10)	1.05 (1.02-1.08)
91-365	5079 (11.1)	17 470 (10.3)	1.22 (1.17-1.26)	1.18 (1.13-1.23)
366-1095	3286 (7.2)	10 423 (6.2)	1.32 (1.27-1.38)	1.25 (1.19-1.31)
>1095	6962 (15.3)	18 898 (11.2)	1.55 (1.50-1.60)	1.46 (1.41-1.52)
Exposure in the 5 to 20 Years Before Index Date				
Patients, No.	8283	27 200	NA	NA
Cumulative use (TSDOs)				
Nonuse	3335 (40.3)	12 281 (45.2)	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	1924 (23.2)	6531 (24.0)	1.09 (1.02-1.16)	1.07 (1.00-1.15)
91-365	1003 (12.1)	3278 (12.1)	1.15 (1.06-1.25)	1.11 (1.01-1.21)
366-1095	699 (8.4)	1811 (6.7)	1.44 (1.31-1.59)	1.33 (1.20-1.48)
>1095	1322 (16.0)	3299 (12.1)	1.52 (1.40-1.64)	1.44 (1.32-1.57)

El RIESGO DE DEMENCIA en la exposición a altas dosis de anticolinérgicos aumentó de forma significativa con respecto al NO USO incluso en el subgrupo de pacientes en los que se prescribieron de 5-20 años previos al diagnóstico

(OR= 1.44)

Table S. ORs for Total Cumulative Use of Different Types of Anticholinergic Drugs in the 1 to 15 Years Before the Index Date

Drug Type	Study Participants, No. (%)		Odds Ratio (95%CI)		
	Case Patients (n = 58 769)	Controls (n = 325 574)	Unadjusted	Adjusted for the Other Drug Types ^a	Fully Adjusted ^b
Antidepressants, TSDs					
None	42 831 (72.0)	173 014 (76.7)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	5098 (8.7)	19 460 (8.6)	1.08 (1.04-1.11)	1.04 (1.01-1.08)	1.02 (0.98-1.06)
91-365	1463 (2.5)	11 933 (5.3)	1.30 (1.19-1.44)	1.14 (1.10-1.19)	1.12 (1.07-1.17)
366-1095	2227 (3.8)	8749 (3.8)	1.35 (1.29-1.42)	1.27 (1.20-1.33)	1.25 (1.18-1.33)
>1095	5150 (8.8)	14 476 (6.4)	1.47 (1.42-1.52)	1.34 (1.29-1.39)	1.29 (1.24-1.34)
Antiparkinson Agents, TSDs					
None	58 477 (99.5)	225 047 (99.8)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	88 (0.1)	179 (0.1)	1.43 (1.08-1.90)	1.04 (0.78-1.38)	1.01 (0.75-1.35)
91-365	50 (0.1)	99 (0.1)	3.29 (2.25-4.81)	2.07 (1.40-3.03)	1.48 (1.09-2.04)
366-1095	39 (0.1)	71 (0.1)	3.08 (1.48-6.08)	1.29 (0.86-1.94)	1.01 (0.66-1.61)
>1095	135 (0.2)	318 (0.1)	3.19 (1.93-5.20)	1.81 (1.29-2.61)	1.53 (1.16-2.00)
Antipsychotics, TSDs					
None	56 957 (96.9)	222 174 (98.5)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	388 (0.7)	882 (0.4)	1.71 (1.51-1.93)	1.34 (1.28-1.39)	1.44 (1.25-1.66)
91-365	333 (0.6)	695 (0.3)	1.90 (1.68-2.17)	1.67 (1.46-1.91)	1.41 (1.21-1.63)
366-1095	304 (0.5)	490 (0.2)	2.45 (2.12-2.83)	2.15 (1.85-2.48)	2.09 (1.76-2.47)
>1095	788 (1.3)	1333 (0.6)	2.29 (2.09-2.50)	1.89 (1.72-2.07)	1.70 (1.53-1.90)
Blocker Antimuscarínicos, TSDs					
None	51 903 (88.3)	306 796 (91.7)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	3139 (5.4)	7005 (3.1)	1.21 (1.15-1.27)	1.18 (1.12-1.24)	1.19 (1.13-1.24)
91-365	1417 (2.4)	4078 (1.8)	1.39 (1.30-1.47)	1.33 (1.25-1.41)	1.35 (1.27-1.43)
366-1095	1244 (2.1)	3941 (1.3)	1.71 (1.59-1.83)	1.63 (1.52-1.74)	1.65 (1.53-1.78)
>1095	2064 (3.5)	4754 (2.1)	1.73 (1.64-1.82)	1.61 (1.52-1.74)	1.65 (1.56-1.75)
Antispasmodics, TSDs					
None	17 116 (29.1)	221 082 (98)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1-90	630 (1.1)	2459 (1.1)	0.98 (0.90-1.07)	0.89 (0.81-0.97)	0.88 (0.80-0.97)
91-365	202 (0.3)	592 (0.3)	1.31 (1.12-1.54)	1.17 (1.00-1.36)	1.14 (0.95-1.36)
366-1095	135 (0.2)	359 (0.2)	1.42 (1.16-1.74)	1.25 (1.02-1.53)	1.23 (0.96-1.61)
>1095	444 (0.8)	1082 (0.5)	1.58 (1.41-1.77)	1.44 (1.29-1.61)	1.39 (1.22-1.57)

El RIESGO DE DEMENCIA en la exposición a altas dosis de anticolinérgicos **aumento de forma significativa** en comparación con el NO uso en el caso de:

- ANTIPICÓTICOS (OR=1.70)
- ANTIMUSCARÍNICOS VESICALES (OR=1.65)
- ANTIPARKINSONIANOS (OR=1.52)
- ANTIEPILÉPTICOS (OR=1.39)
- ANTIDEPRESIVOS (OR= 1.29)

NO HUBO AUMENTO SIGNIFICATIVO DEL RIESGO DE DEMENCIA con el uso a altas dosis de:

- Antivertiginosos: OR=1.09 (0.94-1.24)
- Antihistamínicos: OR=1.14 (0.98-1.34)
- Relajantes ms esquelético: OR=1.10 (0.47-2.5)
- Antiespasmódicos GI: OR=1.04 (0.90-1.20)
- Antiarrítmicos: OR=0.94 (0.56-1.55)
- Broncodilatadores: OR=0.97 (0.90-1.05)

Exposure category	Aged <80 at index date: Cases= 18,302 Controls= 72,000		Aged ≥80 at index date: Cases= 40,467 Controls= 153,574	
	Adjusted ^a		Adjusted ^a	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Cumulative use: all drugs				
Non-use	1.00		1.00	
1-90 TSDDs	1.07	(1.02 to 1.13)	1.05	(1.02 to 1.08)
91-365 TSDDs	1.32	(1.24 to 1.41)	1.10	(1.05 to 1.14)
366-1095 TSDDs	1.63	(1.42 to 1.85)	1.28	(1.22 to 1.35)
>1095 TSDDs	1.81	(1.71 to 1.91)	1.35	(1.30 to 1.40)

Mayor riesgo de demencia
 en la exposición a altas dosis de anticolinérgicos
 para los **pacientes ≤80 años**
 en comparación con los pacientes ≥ 80 años
 (OR=1.81 vs 1.35)

Category	Men: Cases= 21,664 Controls= 83,314		Women: Cases= 37,105 Controls= 142,260	
	Adjusted ^a		Adjusted ^a	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Cumulative use: all drugs				
Non-use	1.00		1.00	
1-90 TSDDs	1.11	(1.06 to 1.16)	1.03	(1.00 to 1.07)
91-365 TSDDs	1.28	(1.19 to 1.34)	1.12	(1.07 to 1.18)
366-1095 TSDDs	1.44	(1.35 to 1.55)	1.31	(1.24 to 1.37)
>1095 TSDDs	1.58	(1.49 to 1.67)	1.44	(1.39 to 1.50)

Riesgo de demencia SIMILAR
 en la exposición a altas dosis de anticolinérgicos
ENTRE HOMBRES Y MUJERES
 (OR=1.58 vs 1.44)

Category	Alzheimer's Cases=22,834 Controls=85,595		Vascular dementia Cases=13,313 Controls=51,535		Other/unspecified dementia types Cases=23,422 Controls=88,444	
	Adjusted ^a		Adjusted ^a		Adjusted ^a	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Cumulative use: all drugs						
Non-use	1.00		1.00		1.00	
1-90 TSDDs	1.05	(1.01 to 1.10)	1.09	(1.03 to 1.16)	1.05	(1.01 to 1.10)
91-365 TSDDs	1.11	(1.05 to 1.16)	1.22	(1.14 to 1.32)	1.18	(1.12 to 1.25)
366-1095 TSDDs	1.27	(1.19 to 1.36)	1.54	(1.43 to 1.67)	1.36	(1.26 to 1.43)
>1095 TSDDs	1.37	(1.30 to 1.44)	1.68	(1.57 to 1.79)	1.51	(1.44 to 1.59)

Mayor riesgo de demencia
 en la exposición a altas dosis de anticolinérgicos
 para la **DEMENCIA VASCULAR**
 en comparación con ALZHEIMER
 (OR=1.68 vs 1.37)

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- En este estudio de casos y controles se observó un **aumento significativo del riesgo de demencia asociado** al uso de fármacos anticolinérgicos entre 1-11 años previos al diagnóstico en **pacientes ≥ 55 años**:
 - Mayor riesgo con **ANTIDEPRESIVOS, ANTIPARKINSONIANOS, ANTIMUSCARÍNICOS VESICALES, ANTIPSICÓTICOS Y ANTIEPILÉPTICOS**. No hubo un aumento de riesgo significativo con otros anticolinérgicos
 - Mayor riesgo para pacientes con diagnóstico de demencia **antes de los 80 años**
 - Mayor riesgo en casos de **demencia vascular**
- Hubo cerca de **un 50% más de probabilidad de demencia** en los casos de exposición a altas dosis de fármacos anticolinérgico con respecto a su no uso
- CONSIDERAR EFECTOS ADVERSOS/BENEFICIO** al prescribir fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores de 55 años, valorando si es posible otras alternativas terapéuticas en subgrupos de riesgo y con ciertos fármacos

Use and Discontinuation of Insulin Treatment Among Adults Aged 75 to 79 Years With Type 2 Diabetes

Jonathan Z. Weiner, MD, MPH; Anjali Gopalan, MD, MS; Pranita Mishra, MPP; Kasia J. Lipska, MD, MHS; Elbert S. Huang, MD, MPH; Neda Laiteerapong, MD; Andrew J. Karter, PhD; Richard W. Grant, MD, MPH



- Alrededor del **20% de los adultos mayores de 75 años son diabéticos**, suponiendo un grupo numeroso de pacientes en el cual el manejo puede plantear dudas, sobre todo en pacientes con **“mala calidad de vida”** - La mayoría de los EC realizados para establecer recomendaciones en el tratamiento de la diabetes, **excluyen a pacientes mayores de 75 años.**
 - El beneficio obtenido de un buen control glucémico puede no reflejarse hasta **5-9 años posteriores**, tiempo que puede exceder las expectativas de vida de muchos de estos pacientes mayores.
 - El **riesgo de hipoglucemia** es más elevado en mayores de 75 años, particularmente con insulina
- En pacientes **mayores de 75 años con comorbilidad elevada y expectativa de vida limitada el mayor riesgo de hipoglucemia** y el **menor beneficio a largo plazo** que se obtiene de un control glucémico estricto **implicarían un menor uso de insulina**

OBJETIVO

- Evaluar si la **Insulina** se usa con menos frecuencia y se suspende con mayor frecuencia en pacientes **≥75 años con mal estado de salud** en comparación con aquellos con buena calidad y expectativa de vida

DISEÑO

- **COHORTE LONGITUDINAL**
- **BASE DE DATOS:** *Registro electrónico Kaiser Permanente del Norte de California (KPNC)*: base de datos que incluye a más de 4.2 mill de personas y recoge datos epidemiológicos, demográficos, procesos médicos, prescripción farmacéutica, etc.
- Pacientes con **Diabetes tipo 2 que cumplieran 75 años de edad entre el 1-1-2009 y el 31-12-2010** contarán con registro de datos de **2 años anteriores** y con **seguidores posteriores durante 4 años (hasta su muerte)**.
- Se establecieron **3 categorías** en cuanto a estado de salud

Status	Cohort Health Status Definition
Good Health	0-1 Comorbidities 2 Comorbidities + any reported weekly exercise (comorbidities include CVD, stroke, retinopathy, CKD stage II-IV, COPD, and CHF)
Intermediate Health	2 Comorbidities + reported no weekly exercise >2 Comorbidities Use of a walker
Poor Health	Any indicator of end-stage disease, including home oxygen use, metastatic cancer, and CKD stage V, including patients on hemodialysis Dementia

N=21.531
pacientes

ADL, indicator of activity of daily living;
CHF, congestive heart failure;
CKD, chronic kidney disease;
COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease;
HTN, hypertension; IADL, instrumental activity of daily living;
MI, myocardial infarction.

VARIABLES

- PREVALENCIA DE USO DE INSULINA A LOS 75 AÑOS
- INTERRUPCIÓN DE INSULINA ENTRE LOS USUARIOS ≥ 75 AÑOS EN LOS SIGUIENTES 4 AÑOS (o bien 6 meses antes en el caso de su muerte si esta ocurría antes de los 4 años del seguimiento)

- Se evaluó el uso de Insulina a la entrada del paciente en la Cohorte (75 años) y luego en cada periodo de 6 meses durante los 4 años de seguimiento
- Se consideró INTERRUPCIÓN DE INSULINA cuando hubo periodos **> 6 meses sin su prescripción farmacéutica**
- El KPNC tiene un sistema de farmacia cerrado que garantiza la detección de todas las prescripciones
- Se evaluó también la SIMPLIFICACIÓN EN EL USO DE INSULINA definida como paso de usar combinación de insulina de acción lenta y rápida a solo usar insulina de acción lenta

Table 1. Individual Characteristics by Insulin Use at Age 75 Years*

Characteristic	No (%)		P Value
	Total (N = 21 531)	Insulin Users (n = 4076)	
Women	10 396 (48.3)	2022 (49.6)	0.12
Race			
White	10 628 (49.4)	2064 (50.7)	0.564 (49.2)
Latino	3850 (17.9)	829 (20.4)	3021 (17.3)
Asian	3091 (14.4)	403 (9.9)	2688 (15.4)
Black	2035 (9.5)	491 (9.8)	1544 (9.4)
Other	1880 (8.8)	376 (9.2)	1504 (8.7)
Neighborhood Deprivation Index quartile ^b			
Q3 or Q4 (most deprived)	10 051 (47.3)	1963 (48.9)	8088 (47.0)
BMI ≥ 30 kg/m ²	9453 (44.9)	2316 (57.0)	7137 (41.3)
Diabetes duration, mean (SD), y	9.4 (6.0)	14.5 (5.4)	8.2 (5.5)
Diabetes duration <10 y	11871 (55.1)	658 (21.1)	11 013 (63.1)
HbA _{1c} at age 75 y; mean (SD)	7.0 (1.1)	7.6 (1.3)	6.8 (1.0)
HbA _{1c} strata at age 75 y			
$<7.0\%$	12 522 (58.4)	1330 (32.9)	11 192 (63.8)
7.0%-8.4%	6835 (31.6)	1957 (48.2)	4898 (28.8)
$\geq 8.5\%$	1487 (6.9)	766 (18.9)	921 (5.4)
Medication use			
Insulin use	4076 (18.9)	4076 (100)	0
Long acting and short acting	2205 (10.0)	2205 (54.1)	0
Long acting	1702 (7.9)	1702 (41.8)	0
Short acting	169 (0.9)	169 (4.1)	0
Metformin	9619 (44.7)	1413 (34.7)	8205 (47.0)
Sulfonylurea	8499 (39.5)	1487 (36.5)	7012 (40.2)

Consejería de Sanidad

COHORTE: 21.531 pacientes con DM-2 edad ≥ 75 años

- Mujeres 48.3%
- Predominio raza blanca
- **IMC ≥ 30** en el 44.9%
- Tiempo medio de duración de Diabetes: **9.4 años**
- **HbA_{1c} media 7%:**
 - $<7\%$: 59%
 - 7-8.4%: 32%
 - $>8.5\%$: 8%
- **EL 18.9% USABAN INSULINA**
 - El 54% lenta+rápida
 - El 41% lenta
 - El 4% rápida
 - El 34% asociaban Metformina

EL USO DE INSULINA SE ASOCIO DE FORMA SIGNIFICATIVA CON:

- **Obesidad**
- **Mayor duración de Diabetes**
- **HbA_{1c} $\geq 7\%$**

 Complejo Asistencial Universitario de León

Table 1. Individual Characteristics by Insulin Use at Age 75 Years*

Characteristic	No (%)			P Value
	Total (N = 21 531)	Insulin Users (n = 4026)	Insulin Nonusers (n = 17 455)	
Diabetic retinopathy	4884 (22.7)	2121 (52.0)	2763 (15.8)	<.01
Diabetic neuropathy	6811 (31.6)	2196 (53.9)	4615 (26.4)	<.01
Chronic kidney disease				
Stage 0-2	14 810 (69.4)	2078 (51.1)	12 732 (73.7)	
Stage 3a-3b	5712 (26.8)	1612 (39.5)	4100 (23.8)	<.01
Stage 4-5 (including ESRD)	826 (3.9)	381 (9.4)	445 (2.5)	
Cardiovascular disease	10 714 (49.8)	2667 (65.3)	8052 (46.1)	<.01
Stroke	1463 (6.8)	420 (10.3)	1043 (6.0)	<.01
Congestive heart failure	3199 (14.9)	1080 (26.5)	2119 (12.1)	<.01
COPD	2758 (12.8)	642 (15.8)	2116 (12.1)	<.01
Depression	3094 (14.4)	802 (19.7)	2292 (13.1)	<.01
Dementia	652 (3.1)	129 (3.2)	533 (3.1)	.71
Functional status				
Prescription for a walker	1658 (7.7)	464 (11.1)	1194 (6.8)	<.01
Self-reported weekly exercise	9439 (49.9)	1468 (41.9)	7971 (51.1)	<.01

EL USO DE INSULINA SE ASOCIO DE FORMA SIGNIFICATIVA CON:

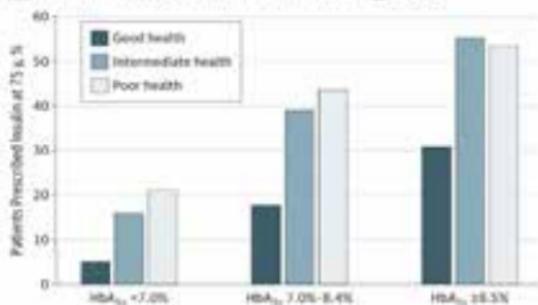
- Presencia de comorbilidades relacionadas con la diabetes (retinopatía, neuropatía, nefropatía, ECV...)
- Depresión
- Peor estado funcional

CATEGORIAS ESTADO DE SALUD EN LA COHORTE DEL ESTUDIO= 21.531 pacientes con DM-2 edad ≥75 años

Status	Cohort Health Status Definition
Good Health	0-1 Comorbidities 2 Comorbidities + any reported weekly exercise Exclusion criteria include CVD, stroke, pulmonary CVD stage II-IV, COPD, and CHF
Intermediate Health	2 Comorbidities + reported no weekly exercise >2 Comorbidities Use of a walker
Poor Health	Any indicator of end-stage disease, including heart organ use, metastatic cancer, and CVD stage V, including patients on hemodialysis treatment

- BUENA SALUD: 51.3% → USO INSULINA 10.5%
- SALUD INTERMEDIA: 40.1% → USO INSULINA 27.5%
- MALA SALUD: 8.6% → USO INSULINA 29.4%

A Insulin use at age 75 years by health status and HbA_{1c} category



SE PRESCRIBE INSULINA CON MÁS FRECUENCIA A LOS PACIENTES CON **PEOR ESTADO DE SALUD EN CUALQUIER CATEGORÍA DE HBA1c (Incluso con control glucémico óptimo)**

Table 1.
Log-binomial Regression Results Modeling the Probability of Insulin Use at Age 75

Variable	Category	aRR (95% CI)	P-value
Health Status (ref=Healthy)	Intermediate Health	1.85 (1.74 - 1.97)	<0.001
	Poor Health	2.03 (1.87 - 2.20)	<0.001

LOS PACIENTES CON **PEOR ESTADO DE SALUD** TENIAN DE FORMA SIGNIFICATIVA UNA **MAYOR PROBABILIDAD DE UTILIZAR INSULINA** COMPARADO CON LOS DE BUEN ESTADO DE SALUD:

RR 2.03 (categoría de mala salud)

INTERRUPCION DE USO DE INSULINA DENTRO DE LOS 4 AÑOS SIGUIENTES:

- Se discontinuó el uso en **32.7%** pacientes (1.335)
- Tiempo medio hasta la interrupción: **1.6 años**
- **SIMPLIFICACION** del régimen de insulina: 7.9% pacientes

eTable 2.

Log-binomial Regression Results Modeling the Probability of Discontinuing Insulin

Variable	Category	aRR (95% CI)	P-value
Last-Measured HbA1c (ref=7.0-8.4)	<7.0	1.48 (1.35 - 1.63)	<0.01
	≥8.5	0.99 (0.87 - 1.12)	0.87
Insulin Type (ref=Combination)	Long Acting Insulin	1.28 (1.17 - 1.40)	<0.01
Diabetes Duration (ref= 10+ years)	0-10 years	1.19 (1.08 - 1.30)	<0.01
Hypoglycemia (ref=No)	Yes	1.02 (0.83 - 1.25)	0.84

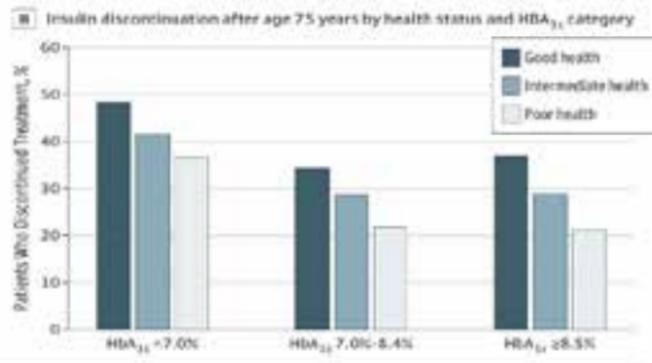
Consejería de Sanidad

LA INTERRUPCIÓN DE INSULINA SE ASOCIO DE FORMA SIGNIFICATIVA CON:

- **PACIENTES CON MEJOR CONTROL GLUCEMICO (HbA1c <7%)**
- Usuarios de Insulina de **ACCIÓN LENTA** frente los usuarios de combinación (lenta+rápida)
- Duración **DIABETES <10 AÑOS**
- **NO MAYOR INTERRUPCION EN PACIENTES CON HIPOGLUCEMIA**

 Complejo Asistencial
Universitario de León

SE INTERRUMPE EL USO DE INSULINA CON
MÁS FRECUENCIA A LOS PACIENTES CON
MEJOR ESTADO DE SALUD
EN CUALQUIER CATEGORÍA DE HBA1c
(Incluso con glucémico óptimo)



eTable 2.

Log-binomial Regression Results Modeling the Probability of Discontinuing Insulin

Variable	Category	aRR (95% CI)	P-value
Last-Measured Health Status (ref=Good Health)	Intermediate Health	0.86 (0.77 - 0.95)	0.04
	Poor Health	0.68 (0.60 - 0.79)	<0.01

LOS PACIENTES CON **PEOR ESTADO DE SALUD**
TENIAN DE FORMA SIGNIFICATIVA UNA
MENOR PROBABILIDAD DE INTERRUMPIR LA INSULINA
COMPARADO CON LOS DE BUEN ESTADO DE SALUD:

RR 0.68
(categoría de mala salud)

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- ❑ Uno de cada cinco pacientes diabéticos mayores de 75 años están tratados con **insulina** siendo más frecuente su uso en pacientes con **peor estado de salud**, independientemente de la HbA1c
- ❑ La interrupción de insulina en pacientes diabéticos después de los 75 años solo se hace en un tercio de los pacientes y de forma significativa en aquellos con **mejor estado de salud**, incluso con buen control glucémico
- ❑ La **presencia de hipoglucemia no asocio una mayor interrupción de insulina** en pacientes diabéticos mayores de 75 años
- ❑ La **simplificación del régimen de insulina en pacientes diabéticos después de los 75 años se hace con poca frecuencia (7.9%)** pero si se hace de forma significativa en aquellos

Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study

Chi-guan Hsu, MD, MSc; Vernon M. Chinchilli, PhD; Steven Coca, DO, MS; Prasad Devorajan, MD; Nasroллаh Ghahramani, MD; Alan S. Go, MD; Raymond K. Hsu, MD, MAS; T. Alp Biróler, MD; James Kaufman, MD; Kathleen D. Liu, MD, PhD; Chirag R. Parikh, MD, PhD; W. Brian Reeves, MD; Mark Wurfel, MD, PhD; Michael Zappitelli, MD, MSc; Paul L. Kimmel, MD; Edward D. Siew, MD, MSc; for the ASSESS-AKI Investigators



- Un episodio de **Insuficiencia renal aguda (IRA)** esta asociado en muchos casos con una **pérdida posterior acelerada de función renal** y desarrollo de una **enfermedad renal establecida**, por lo que es importante contar con HERRAMIENTAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO para identificar pacientes que han sufrido IRA y que se conoce la eficacia pronóstica tanto de la **CREATININA EN PLASMA** como la **TASA DE FILTRADO GLOMERULAR post-IRA** como predictores de riesgo.
- El **NIVEL DE PROTEINURIA** aumenta tras un episodio de IRA y refleja una lesión residual del parénquima renal, lo cual podría convertirla en un **HERRAMIENTA PARA ESTRATIFICAR POBLACIONES DE RIESGO** para desarrollar una enfermedad renal establecida posterior y que por tanto, precisaran de mayor vigilancia

OBJETIVO

- Evaluar la asociación del nivel de **proteinuria posterior a un episodio de IRA** con el **riesgo de tener una pérdida acelerada posterior de función renal**

DISEÑO

- **COHORTE PROSPECTIVA MULTICÉNTRICA** (4 hospitales América del Norte)
- **Población del estudio:** pacientes adultos reclutados a los 3 meses tras ingreso hospitalario (UCI, Cirugía, Medicina Interna) entre Diciembre-09 y Febrero-15

CRITERIOS EXCLUSIÓN:

- Trasplante de órgano sólido/Trasplante de células hematopoyéticas
- Cáncer metastásico o neoplasia con tratamiento activo
- Supervivencia estimada <12 meses
- ICC en CF IV NYHA
- Ingreso hospitalario durante >90 días
- Embarazo
- TFGe<15 ml/min al ingreso
- Terapia de reemplazo renal crónico antes del ingreso
- Necesidad de terapia de reemplazo renal 3 meses tras el alta
- GN aguda
- Obstrucción del tracto urinario

Ausencia de determinación de Creatinina en plasma previa al ingreso (7-365 días antes)

1.603
pacientes

1.603
Pacientes

769 pacientes **con IRA**
durante el ingreso
(47.9%)

769 pacientes **sin IRA**
durante el ingreso
EMPAREJAMIENTO 1:1

DEFINICIÓN DE IRA DURANTE EL INGRESO

- Aumento $\geq 50\%$ de Creatinina plasma ó
 - Aumento ≥ 0.3 mg/dl
- Con respecto a la creatinina basal previa
(determinación 7-365 previos al ingreso)

ESTADIOS DE IRA:

- **ESTADIO 1:** Incremento [Cr] 1.5-1.9 veces
- **ESTADIO 2:** Incremento [Cr] 2-2.9 veces
- **ESTADIO 3:** Incremento ≥ 3 veces ó
inicio de terapia de reemplazo renal

N=1.538 Pacientes

- Determinación de **Creatinina, FG y ACRO** a los **3 meses tras el alta=VISITA INDICE**
- Nueva determinación **cada 6 meses**
- Seguimiento hasta Nov-18: media de seguimiento 4.7 años

VARIABLES

Variable EXPOSICIÓN	➤ ACRO cuantificado a los 3 meses tras el alta hospitalaria (= visita índice)
Endpoint PRIMARIO	➤ PROGRESIÓN A ENFERMEDAD RENAL definida como: -Reducción a la mitad de la tasa de FG con respecto al valor previo de la visita índice -Enfermedad renal en etapa terminal que precise diálisis crónica ó Tx renal

ANÁLISIS SECUNDARIOS

- Se realizó análisis por subgrupos: - **IRA/no IRA**
- **Etapa IRA/no IRA**
- Se analizó la asociación de un **MODELO INTEGRAL** compuesto por ACRO, FG y otros factores de riesgo de enfermedad renal (DM, HTA, edad, sexo, DM...) como predictor de riesgo de progresión a enfermedad renal

Table 1. Baseline Characteristics of Adult ASSESS-AKI Study Participants With and Without Acute Kidney Injury During Index Hospitalization Prior to Baseline Study Visit

Characteristic	AKI, No. (%) With (n = 76/9)	Without (n = 76/9)	P Value
Serum creatinine concentration, mean (SD) mg/dL			
Preindex hospitalization	1.28 (0.55)	1.11 (0.44)	<.001
Peak inpatient Scr	2.48 (1.77)	1.11 (0.41)	<.001
ASSESS-AKI baseline study after index hospitalization*	1.30 (0.70)	1.07 (0.43)	<.001
Estimated GFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²			
Preadmission	67.2 (23.8)	70.2 (24.1)	<.001
ASSESS-AKI baseline study*	65.7 (26.3)	72.7 (24.2)	<.001
Age, mean (SD), y			
Women	250 (32.5)	324 (42.1)	<.001
Race			
White	607 (78.8)	853 (84.8)	
Black	117 (15.2)	78 (10.1)	.007
Other	45 (5.8)	30 (4.9)	
Hispanic ethnicity			
Smoking status	21 (2.7)	17 (2.2)	.62
Never	308 (40.0)	326 (42.4)	
Former	344 (44.7)	345 (44.8)	
Current	112 (14.6)	90 (11.7)	.17
Unknown	5 (0.7)	6 (1.0)	
Prior cardiovascular disease			
Prior diabetes mellitus	172 (48.4)	321 (41.7)	<.001
Prior diabetes mellitus	287 (50.5)	273 (35.5)	<.001
During admission			
Treated as AKI	545 (70.9)	471 (61.5)	<.001
Vasopressor use	270 (35.1)	215 (28.0)	<.001
Septic	118 (15.3)	26 (3.4)	<.001
ASSESS-AKI baseline measurements, mean (SD)*			
BMI, mean (SD) ^a	31.8 (8.3)	30.5 (7.0)	.01
Blood pressure, mean (SD), mm Hg			
Systolic	129 (22)	127 (19)	.18
Diastolic	71 (14)	72 (14)	.29
Plasma cystatin C, median (IQR), mg/L	1.23 (0.93-1.59)	1.00 (0.83-1.30)	<.001
Urine PCR, median (IQR), μ g	0.15 (0.08-0.31)	0.12 (0.07-0.22)	<.001
Urine A β , median (IQR), mg/g	31 (8-118)	11 (6-32)	<.001
90-100, No. (%)	211 (27.4)	149 (19.4)	<.001
>100, No. (%)	118 (15.3)	60 (8.0)	

CARACTERÍSTICAS DE LOS 1.538 PACIENTES AL INGRESO HOSPITALARIO

Los pacientes que tuvieron episodio de **IRA** durante el ingreso tenían un **mayor nivel de Creatinina** y un **menor FG** tanto **antes del ingreso** como a los 3 meses posteriores al alta

- Edad media **63-65 años**
- Predominio **varones** y **raza blanca**
- Predominio **fumadores/exfumadores**
- Con ECV previa 41-48%
- Más **Diabetes (50%)** en los que sufrieron **IRA** comparados con los que no (35%)
- Media **IMC 30-31**

La mayoría (60-70%) procedentes de ingreso en el **UCI**

El valor de **ACRO** al ingreso fue **mayor en el grupo con IRA** frente al grupo si IRA durante el ingreso (**21 mg/g vs 11 mg/g**)

RIESGO DE PROGRESION A ENFERMEDAD RENAL en pacientes **con IRA** /sin IRA

Table 2. Urine ACR, AKI Stage, and Risk of Kidney Disease Progression Among Those With AKI and Those Without AKI

Predictors in Model:	ASSESS-AKI Enrollers					
	With AKI 3 mo Prior to Baseline Visit (n = 769)			Without AKI 3 mo Prior to Baseline Visit (n = 769)		
	HR (95% CI)	P Value	C Statistic	HR (95% CI)	P Value	C Statistic
Unadjusted models:						
Higher urine ACR (per doubling), mg/g	1.53 (1.43-1.64)	<.001	0.82	1.45 (1.31-1.61)	<.001	0.70
Lower eGFR (per 10 mL/min/1.73 m ² decrease)	1.50 (1.36-1.66)	<.001	0.77	1.42 (1.22-1.66)	<.001	0.71
Stage 2 vs stage 1 AKI	0.86 (0.45-1.63)	.64		NA		
Stage 3 vs stage 1 AKI	1.59 (0.93-2.72)	.09	0.26			

La potencia estadística para discriminar el riesgo fue mayor con un ACRO elevado que con descenso del FG (0.82 vs 0.77)

Un **ACRO más elevado** se asoció de forma significativa con **mayor riesgo de progresión de enfermedad renal en pacientes con episodio de IRA** en hospitalización previa, comparado con los que no tuvieron IRA:

HR 1.53 vs 1.45 (potencia estadística 0.82 vs 0.70)

Un **FG menor** se asoció de forma significativa con **mayor riesgo de progresión de enfermedad renal en pacientes con episodio de IRA** en hospitalización previa, comparado con los que no tuvieron IRA:

HR 1.50 vs 1.42 (potencia estadística 0.77 vs 0.71)

RIESGO DE PROGRESION A ENFERMEDAD RENAL en pacientes **con IRA** /sin IRA

Table 2. Urine ACR, AKI Stage, and Risk of Kidney Disease Progression Among Those With AKI and Those Without AKI

Predictors in Model	ASSESS-AKI Evaluation					
	With AKI 3 mo Prior to Baseline Visit (n = 763)			Without AKI 3 mo Prior to Baseline Visit (n = 769)		
	HR (95% CI)	P Value	C Statistic	HR (95% CI)	P Value	C Statistic
Adjusted models						
Higher urine ACR (per doubling, mg/d)	1.37 (1.26-1.48)	<.001		1.24 (1.10-1.40)	.005	
Female vs male	1.43 (0.93-2.22)	.10		1.41 (0.72-2.74)	.32	
Black vs nonblack	0.84 (0.50-1.42)	.51		1.82 (0.82-4.04)	.14	
Hispanic vs non-Hispanic	0.81 (0.25-2.63)	.73		1.64 (0.22-12.32)	.63	
Diabetic vs nondiabetic	1.62 (0.95-2.75)	.08	0.85	2.08 (1.06-4.08)	.03	0.76
Older age (per 5-y increase)	0.88 (0.80-0.97)	.01		0.78 (0.67-0.92)	.003	
Higher systolic BP (per 10 mm Hg increase)	1.03 (0.93-1.14)	.54		1.06 (0.91-1.25)	.43	
Higher BMI (per 5 kg/m ² increase)	0.98 (0.85-1.13)	.79		0.95 (0.79-1.14)	.55	
Lower eGFR (per 10 mL/min/1.73 m ² decrease)	1.27 (1.15-1.40)	<.001		1.41 (1.20-1.65)	<.001	

Un **MODELO INTEGRAL** compuesto por ACRO elevado, un descenso de FG y otros factores de riesgo de enfermedad renal (DM, HTA...) se asoció **CON MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN A ENFERMEDAD RENAL** en **pacientes con episodio de IRA** en hospitalización previa, comparado con los que no tuvieron IRA

Potencia estadística
0.85 vs 0.76

Table 3. Urine ACR, AKI/Stage of AKI and Risk of Kidney Disease Progression Among All ASSESS-AKI Adult Matched Cohort Study Participants (N = 1538)

Predictors in Model	HR (95% CI)	P Value	C Statistic
Adjusted model with interaction terms (AKI vs no AKI)			
Higher urine ACR (per doubling), mg/g	1.25 (1.11-1.43)	<.001	
Female vs male	1.57 (1.00-2.48)	.05	
Black vs nonblack	1.18 (0.68-2.04)	.55	
Hispanic vs non-Hispanic	1.14 (0.32-3.98)	.84	
Diabetic vs nondiabetic	2.27 (1.35-3.83)	.002	
Older age (per 5 y increase)	0.89 (0.80-0.99)	.03	0.79
Higher systolic BP (per 10 mm Hg increase)	1.12 (1.00-1.24)	.04	
Higher BMI (per 5 kg/m ² increase)	1.02 (0.88-1.18)	.77	
Lower eGFR (per 10 mL/min/1.73 m ² decrease)	1.17 (1.06-1.30)	.002	
AKI vs no AKI	1.46 (0.51-4.13)	.48	
AKI vs no AKI urine ACR*	1.04 (0.90-1.20)	.63	
Adjusted model with interaction terms (stage of AKI vs no AKI)			
Higher urine ACR (per doubling), mg/g	1.25 (1.10-1.43)	<.001	
Female vs male	1.62 (1.02-2.57)	.04	
Black vs nonblack	1.15 (0.66-2.01)	.62	
Hispanic vs non-Hispanic	1.14 (0.32-4.01)	.84	
Diabetic vs nondiabetic	2.33 (1.37-3.91)	.002	
Older age (per 5 y increase)	0.89 (0.80-1.00)	.04	
Higher systolic BP (per 10 mm Hg increase)	1.13 (1.01-1.26)	.03	
Higher BMI (per 5 kg/m ² increase)	1.02 (0.88-1.18)	.83	0.79
Lower eGFR (per 10 mL/min/1.73 m ² decrease)	1.18 (1.07-1.31)	.001	
AKI stage 1 vs no AKI	1.54 (0.50-4.72)	.45	
AKI stage 2 vs no AKI	0.56 (0.07-4.84)	.50	
AKI stage 3 vs no AKI	2.24 (0.33-15.29)	.41	
AKI stage 1 vs no AKI urine ACR*	1.02 (0.87-1.18)	.80	
AKI stage 2 vs no AKI urine ACR*	1.18 (0.88-1.57)	.29	
AKI stage 3 vs no AKI urine ACR*	1.07 (0.82-1.40)	.61	

COMPARADOR IRA/no IRA

De todos los predictores de riesgo solo el ACRO elevado fue factor de riesgo INDEPENDIENTE para progresión a enfermedad renal

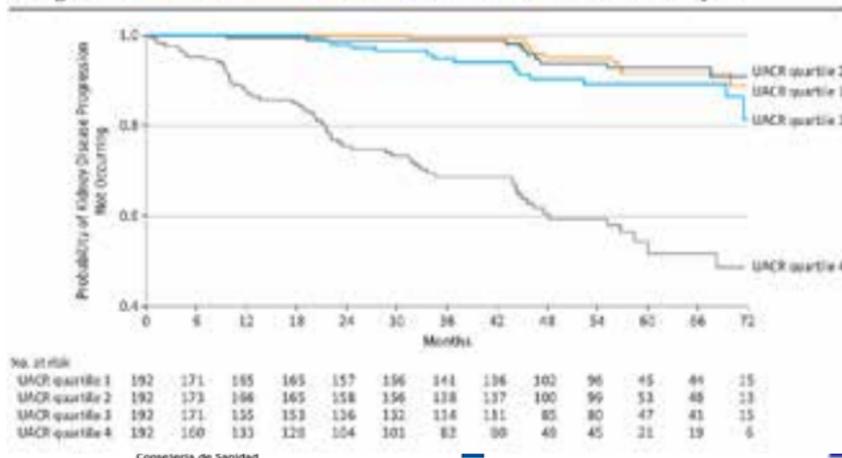
COMPARADOR etapa IRA/no IRA

De todos los predictores de riesgo solo el ACRO elevado y el descenso de FG fueron factores de riesgo INDEPENDIENTES para progresión a enfermedad renal

- Del total de 1.538 pacientes, el 9% presentó progresión a enfermedad renal (138)
- Dentro del grupo con IRA durante el ingreso (769) el 12% presentó progresión a enf. Renal (97)

2.9 eventos /persona/año

Figure. Kaplan-Meier Curves Showing Time to Kidney Disease Progression (Defined as Halving of eGFR or ESRD) by Quartiles of Urine ACR (UACR) Among the 769 ASSESS-AKI Enrollees With AKI 3 Months Prior to Baseline ASSESS-AKI Study Visit



Un ACRO más elevado a los 3 meses del ingreso se asoció con mayor riesgo de progresión de enfermedad renal

DISCUSIÓN y CONCLUSIONES:

- ❑ La **presencia de proteinuria tras un episodio de IRA** se asocia de forma significativa con **mayor riesgo de progresión posterior a enfermedad renal** en comparación con los pacientes sin IRA
-La potencia estadística para discriminar el riesgo en pacientes con IRA **fue mayor con un ACRO elevado**
- ❑ La presencia de un **MODELO INTEGRAL** compuesto por un ACRO elevado, un descenso de FG y otro factores de riesgo de enfermedad renal (DM, HTA,...) se asoció de forma significativa con **mayor riesgo de progresión a enfermedad renal** en pacientes con episodio de IRA previo :
-De todos los predictores de riesgo **solo un ACRO elevado fue factor de riesgo INDEPENDIENTE** para progresión a enfermedad renal tanto en pacientes con IRA previa como en los que no
- ❑ Debería generalizarse la determinación de ACRO tras un episodio de IRA, la cual se realiza solo en el **6-17% de los**