

Sesión bibliográfica

18 de Marzo



ÍNDICE

- Clortalidona en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica
- Tratamiento de la HTA en pacientes ingresados
- Pauta sliding scale para el tratamiento de la hiperglucemia durante el ingreso

- Prevalencia de intolerancia a estatinas
- Estatinas y efecto nocebo
- Prealtas y estancia media

- Sacubitril/valsartan en pacientes con IAM
- Sacubitril/valsartan y utilidad en reducir proBNP y mejorar la capacidad del ejercicio en pacientes con FEVI preservada
- EMPEROR Reduced y Preserved. Comentarios sobre estudios post-hoc sobre calidad de vida y beneficio en pacientes con dosis bajas de fármacos para insuficiencia cardiaca
- Breve repaso a la guía SEC 2021 de prevención de riesgo cardiovascular en la práctica clínica

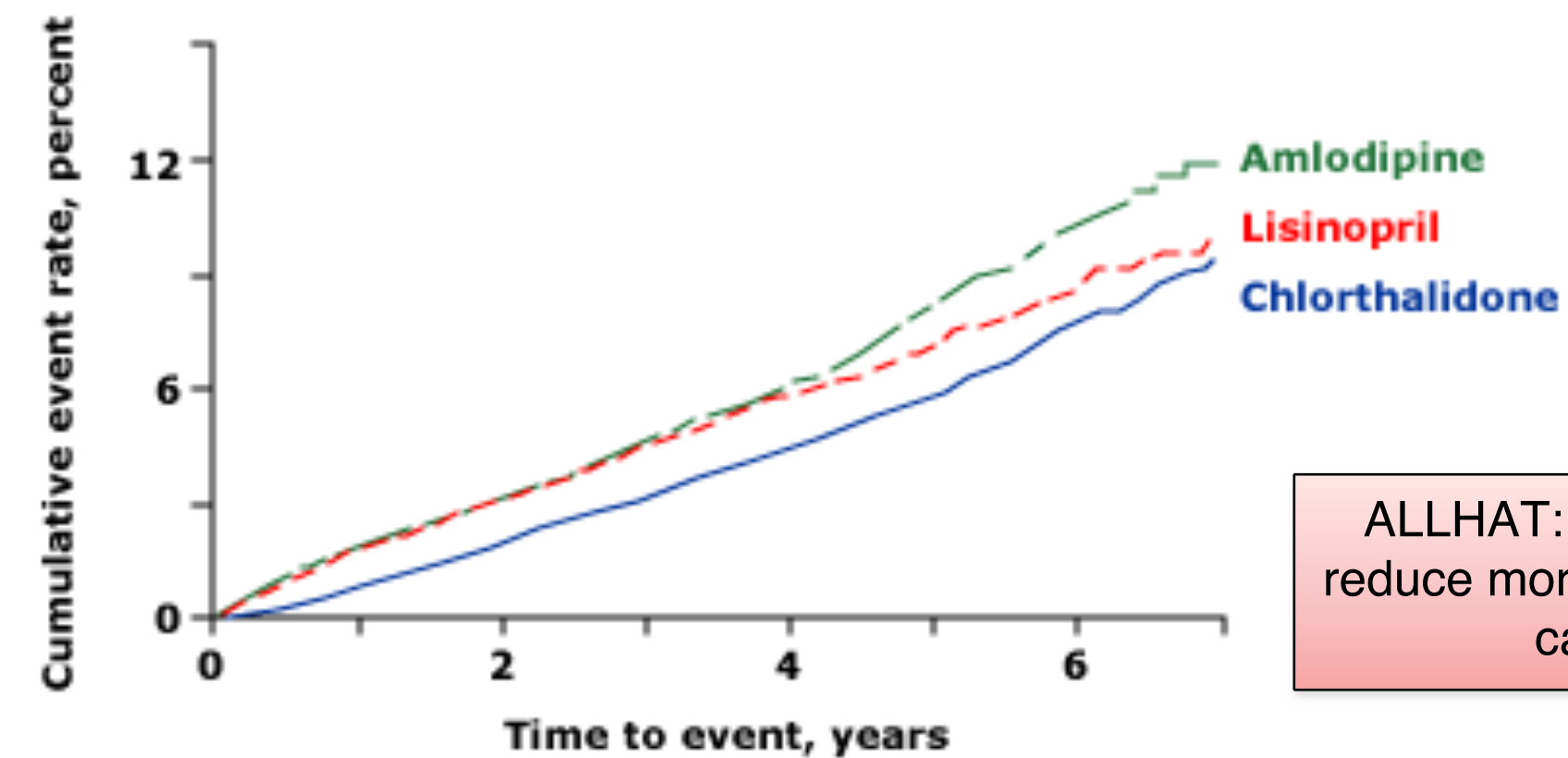
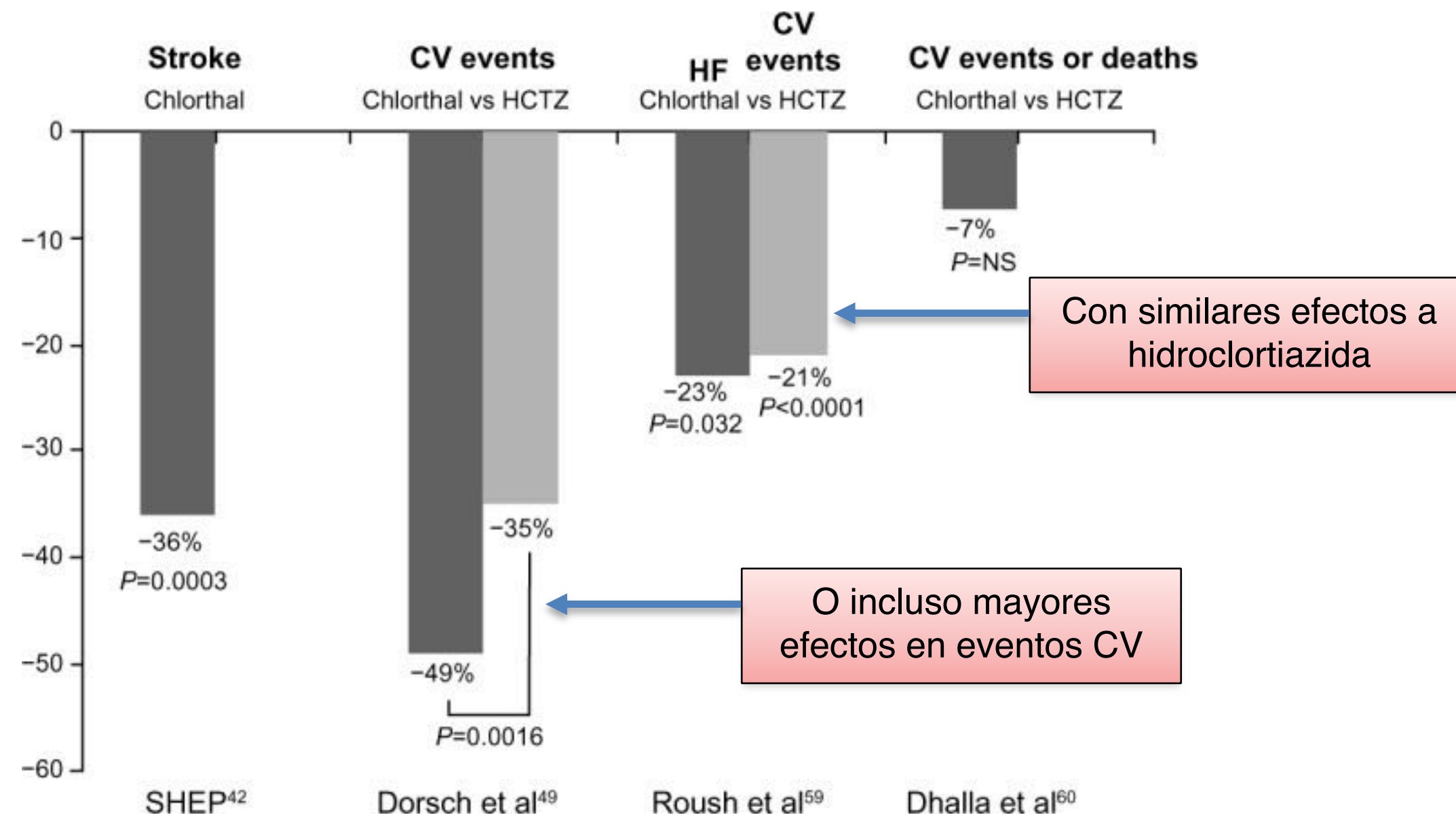
- Utilidad de la búsqueda activa de ETEV en pacientes ingresados por agudización de EPOC
- Escala YEARS para el diagnóstico de ETEV

Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna

Chlortalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease

Agarwal R, et al. NEJM 2021; 385: 2507-19

Estudios previos señalan que la clortalidona podría ser un diurético con impacto sobre variables de comorbilidad cardiovascular



Régimen terapéutico



Fuente: Sociedad Europea de hipertensión

Algunos estudios señalan que podría ser eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica

Hipótesis de los autores:

¿Puede ser útil para controlar la TA en pacientes con ERC avanzada?

¿Puede reducir la albuminaria y por tanto tener efecto neuro/cardioprotector?

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio randomizado, doble ciego con chlortalidona vs placebo
Pacientes con ERC estadio 4 (FG 15-30 ml/min) y HTA mal controlada
Se encontraban en tratamiento con IECA/ARA2 o betabloqueantes previamente

MAPA: TA media superior a 130 o 80 mmHg
Excluyen pacientes con TA media superior a 160 mmHg o 100 mmHg

Otros criterios de exclusión:

- IAM o ingreso previo por IC en los últimos 3 meses
- Uso de diuréticos de asa a dosis altas (200 mg Furosemida) o tiazidas en los últimos 3 meses

1ª Visita: instrucciones para AMPA

2ª Visita (una semana después)

- Dieta baja en sal (<100 mmol/día).
- Inicio tratamiento con placebo durante 2 semanas.
- Estandarización del tratamiento antihipertensivo previo (se pasaba a Lisinopril - Losartan - Amlodipino - Atelonolol - Torasemida) en función del previo

3ª Visita (dos semanas después): Analítica de control y niveles de albuminuria y medición de volumen corporal total por pletismografía

Ahora sí... RANDOMIZACIÓN: Ratio 1:1

AJUSTE DE DOSIS: Se titula (x2) cada 4 semanas si no se consigue objetivo por AMPA (135/85 mmHg), salvo mala tolerancia (hipotensión, hipopotasemia...)

Endpoint primario: cifras de TA por MAPA a las 12 semanas

Variables secundarias: niveles de CAC, proBNP, Renina, Aldosterona y cambios en volumen corporal total

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

403 pacientes incluidos de los que se randomizan 160 (40%)

Tamaño muestral: 160 pacientes —> 81 grupo chlortalidona vs 79 grupo placebo. Características similares en ambos grupos

88% de los pacientes completan el estudio

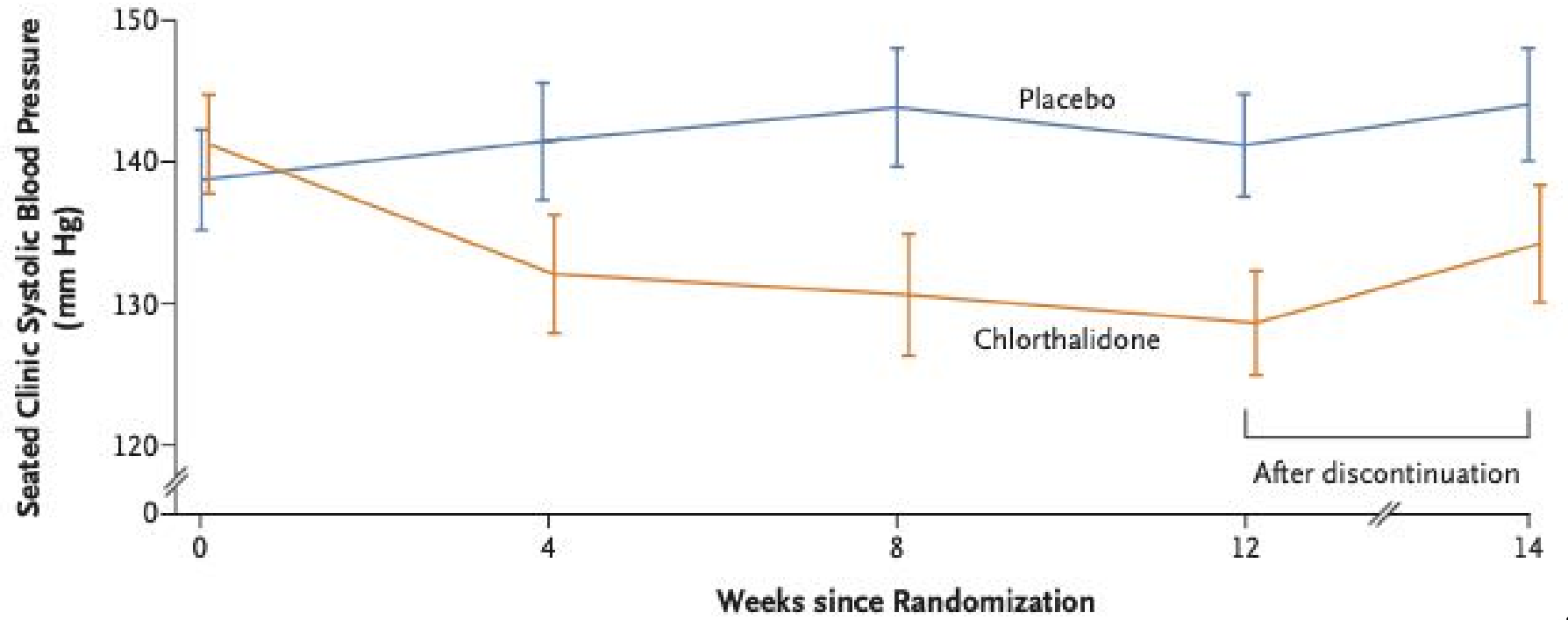
Tomaban de media 3.4 fármacos antihipertensivos

FG medio de 23.2 ml/min. CAC>300 en el 65% de los pacientes

IMC medio 33

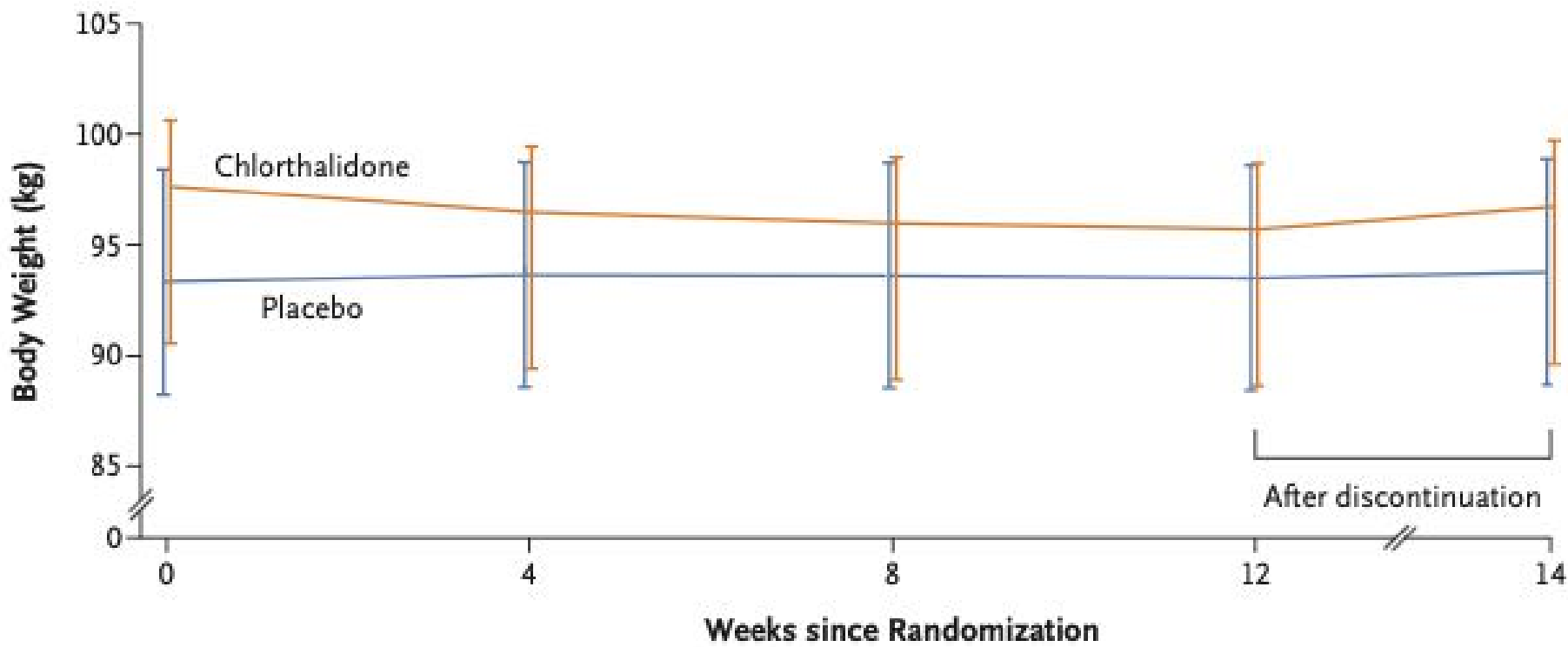
Amplia comorbilidad: más del 70% diabéticos, más del 40% SAHS, 32% con enfermedad coronario, otro 32% con IC...

RESULTADOS



TA sistólica -10.6 mmHg vs +2.7 mmHg

ENDPOINT PRIMARIO



Peso -1.2 kg vs +0.3 kg

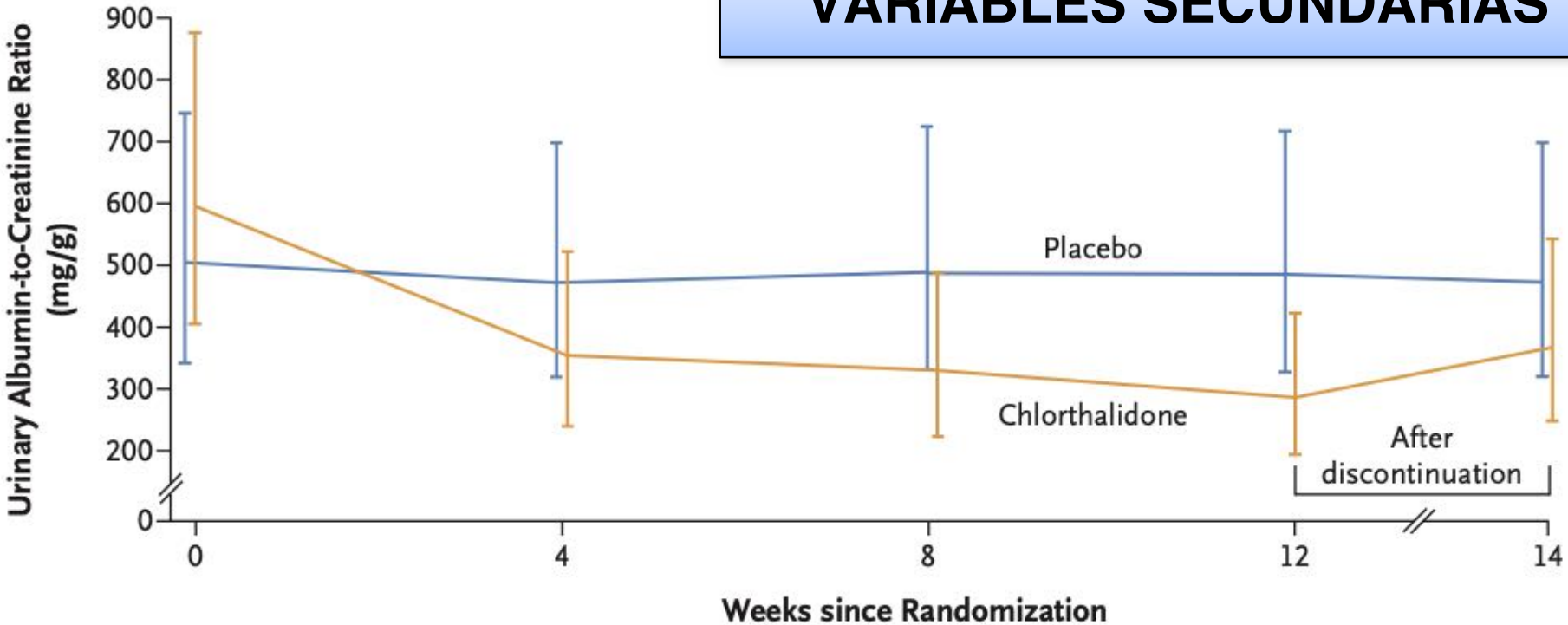
Sin diferencias en el período día/noche

Table 2. Ambulatory Blood Pressure at Randomization and at 12 Weeks (End of the Assigned Regimen).*

Variable	Chlorthalidone (N=81)	Placebo (N=79)	Treatment Effect (95% CI)†
Systolic blood pressure			
24-hr blood pressure — mm Hg			
At randomization	142.6±8.1	140.1±8.1	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-11.0 (-13.9 to -8.1)	-0.5 (-3.5 to 2.5)	-10.5 (-14.6 to -6.4)‡
Daytime blood pressure — mm Hg			
At randomization	145.2±8.8	142.7±8.8	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-11.3 (-14.4 to -8.3)	-0.7 (-3.9 to 2.5)	-10.6 (-15.0 to -6.3)
Nighttime blood pressure — mm Hg			
At randomization	138.0±10.0	135.4±10.2	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-10.5 (-15.2 to -5.8)	0.6 (-3.0 to 4.2)	-11.1 (-16.6 to -5.6)
Diastolic blood pressure			
24-hour blood pressure — mm Hg			
At randomization	74.6±10.1	72.8±9.3	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-4.9 (-6.6 to -3.2)	-1.0 (-2.8 to 0.7)	-3.9 (-6.3 to -1.5)
Daytime blood pressure — mm Hg			
At randomization	77±10.6	75.1±9.5	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-5.4 (-7.3 to -3.6)	-1.3 (-3.1 to 0.6)	-4.2 (-6.8 to -1.6)
Nighttime blood pressure — mm Hg			
At randomization	70.4±10.5	68.9±10.2	
Adjusted change at 12 wk (95% CI)	-4.7 (-7.5 to -2.0)	-0.6 (-2.8 to 1.6)	-4.1 (-7.4 to -0.9)
Patients with a nocturnal dip in systolic blood pressure§			
At randomization — no./total no. (%)	14/79 (18)	18/79 (23)	
At 12 wk — no./total no. (%)	14/65 (22)	13/72 (18)	1.15 (0.72 to 1.84)

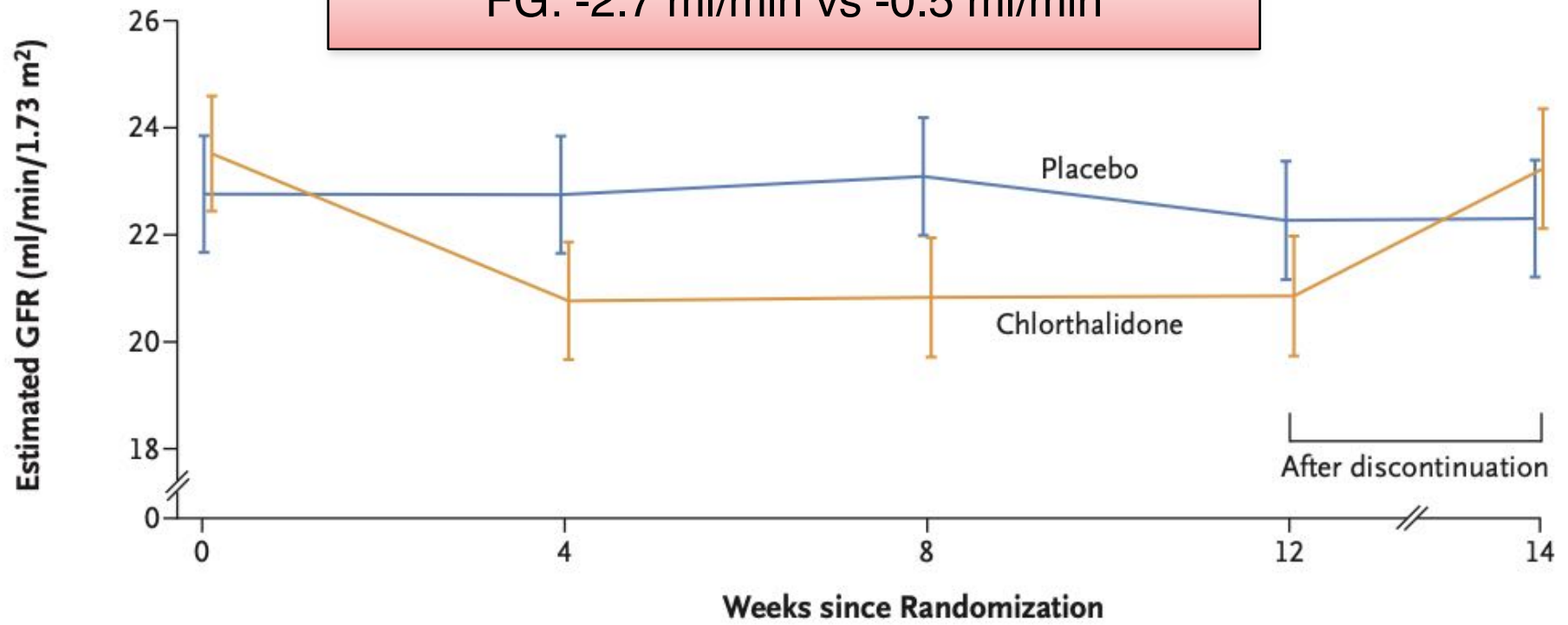
RESULTADOS

VARIABLES SECUNDARIAS



CAC -52% vs -4% a las 12 semanas

FG: -2.7 ml/min vs -0.5 ml/min



EFFECTOS SECUNDARIOS

Table 3. Adverse Events and Serious Adverse Events That Occurred during the Treatment Period.

Event	Chlorthalidone (N=81)		Placebo (N=79)	
	no. of patients with event (%)	no. of events	no. of patients with event (%)	no. of events
Adverse events				
Total	74 (91)	330	68 (86)	219
Infection	6 (7)	6	10 (13)	10
Cardiovascular event	2 (2)	2	3 (4)	3
Other	42 (52)	57	39 (49)	64
Event of interest	69 (85)	265	56 (71)	142
Hypokalemia	8 (10)	10	0	0
Hypomagnesemia	19 (23)	35	13 (16)	26
Hyponatremia	9 (11)	12	6 (8)	6
Hypocalcemia	1 (1)	1	1 (1)	3
Hypercalcemia	2 (2)	3	2 (3)	3
Hyperglycemia	13 (16)	18	4 (5)	5
Hyperuricemia	16 (20)	32	7 (9)	9
Hyperkalemia	5 (6)	5	7 (9)	8
Hypernatremia	0	0	1 (1)	1
Acute gout	2 (2)	2	3 (4)	3
Syncope	2 (2)	2	1 (1)	1
Orthostatic hypotension*	8 (10)	12	5 (6)	8
Dizziness†	20 (25)	33	13 (16)	24
Asymptomatic orthostatic hypotension†	21 (26)	39	18 (23)	33
Acute kidney injury	33 (41)	61	10 (13)	12
Serious adverse events‡				
Infection	2 (2)	3	1 (1)	1
Cardiovascular event	3 (4)	3	5 (6)	7
Renal event	1 (1)	1	1 (1)	1
Event of interest	3 (4)	4	0	0
Other	3 (4)	3	5 (6)	6
Total	8 (10)	14	11 (14)	15

DISCUSIÓN

¿Mecanismo efecto hipotensor? Descenso del volumen arterial efectivo

¿Cambios en FG? Mejor control de la tensión arterial.

Al suspender el fármaco el FG vuelve a su valor previo en 2 semanas posiblemente por feedback túbuloglomerular

¿Y la reducción de la albuminuria? Efectos hemodinámicas en el túbulo y también inhibición del sistema renina-angiotensina.

LIMITACIONES

Tamaño muestral pequeño.

Infrarrepresentación de las mujeres (22% del total)

Igualmente muy pocos asiáticos o latinos en la muestra

FORTALEZAS

Incluyeron un 40% de pacientes de raza negra

Porcentaje elevado de pacientes con registros de TA completos

CONCLUSIONS

Among patients with advanced chronic kidney disease and poorly controlled hypertension, chlorthalidone therapy improved blood-pressure control at 12 weeks as compared with placebo. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Indiana Institute of Medical Research; CLICK ClinicalTrials.gov number, NCT02841280.)

EDITORIAL

Tenemos claro que IECA/ARA2 son los fármacos de primer escalón a nivel renoprotector

¿Y cuál sería el siguiente escalón?

El estudio es pequeño para obtener beneficio cardiorenal significativo.

Efectos hemodinámicas por reducción de la presión intraglomerular (IECA/ARA2/iSGLT2)

Y además un fármaco muy barato....

These results should dispel concerns that chlorthalidone is “ineffective” as an antihypertensive agent in patients with stage 4 chronic kidney disease, but what are the clinical benefits? The CLICK trial was too small and too short

Treatment and outcomes of inpatient hypertension among adults with non cardiac admissions

Rastogi R et al. JAMA Int Med 2021; 181: 345-52

Prevalencia de HTA estimada en pacientes hospitalizados por cualquier causa por encima del 50%.

A menudo tratamos cifras elevadas en ausencia de síntomas durante el ingreso:

¿beneficios?, ¿riesgos?, ¿se continúa a nivel ambulatorio con el ajuste hospitalario?

MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo en 10 hospitales de pacientes ingresados en servicios médicos en 2017.

Excluyen ingresos por patología cardiovascular, cerebrovascular, embarazo y estancia superior a 14 días.

Definen como HTA *sistólicas por encima de 140 mmHg*.

Outcome: administración de nuevo tratamiento antihipertensivo.

Segundo análisis: eventos cardiovasculares durante el ingreso en estos pacientes (ictus, IAM, daño renal).

Tercer outcome: valoran tratamiento antihipertensivo al alta y seguimiento durante el año posterior.

RESULTADOS

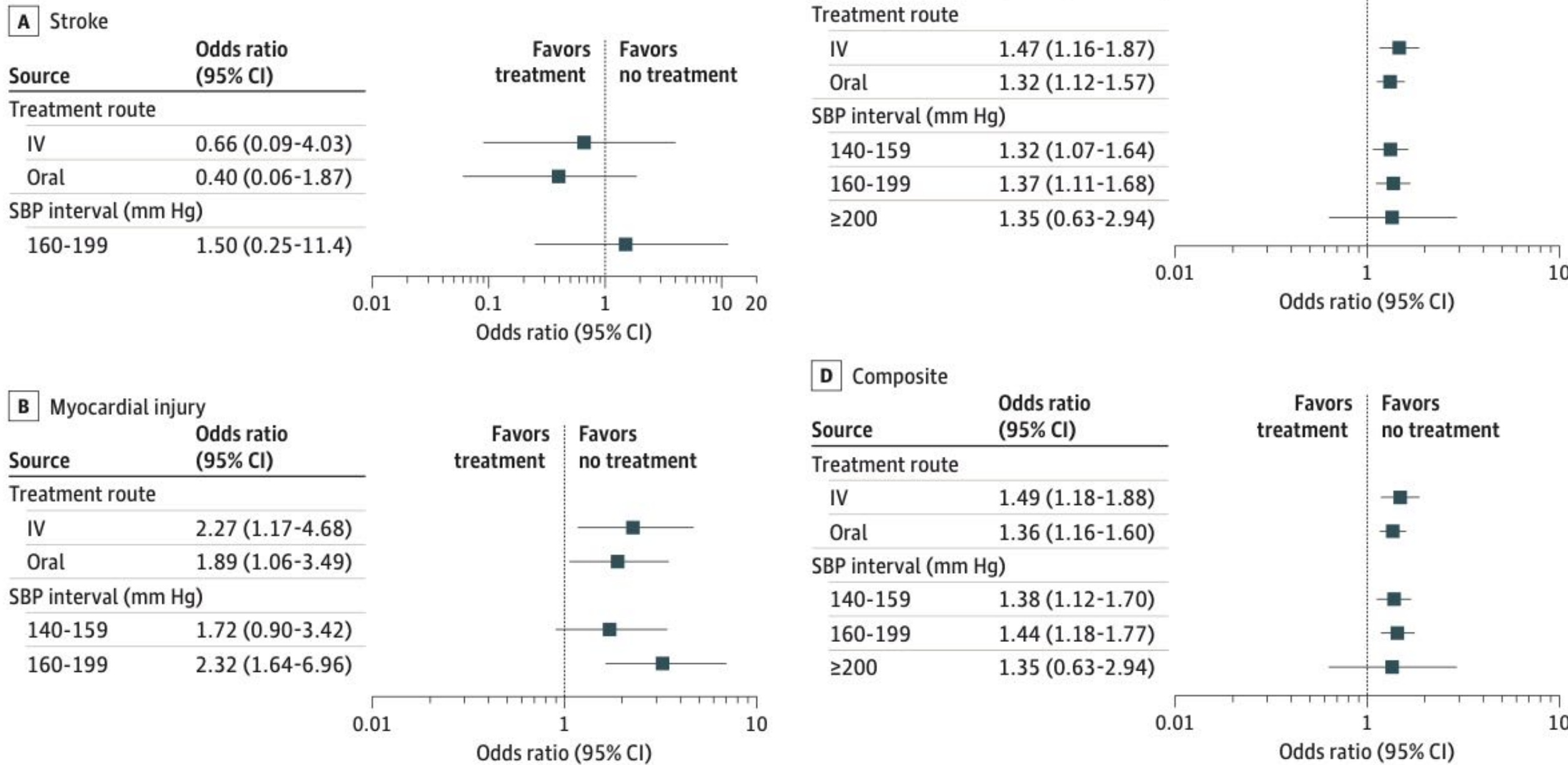
Cohorte de 22834 pacientes con edad media de 65 años y predominio de mujeres (56.9%).

78% tenían cifras elevadas de TA (>140 mmHg). 25% reciben tratamiento endovenoso

A más cifra de sistólica más probabilidad de que se pauta tratamiento antihipertensivo en el ingreso.

Characteristic	No treatment (n = 11 917)	Treatment (n = 5904)	P value
Demographic			
Age, mean (SD), y	66.5 (17.2)	70.8 (15.4)	<.001
Male	5137 (43.1)	2558 (43.3)	.79
Race/ethnicity			
White	8301 (69.7)	3972 (67.3)	<.001
Black	2927 (24.6)	1634 (27.7)	
Other	279 (2.3)	109 (1.8)	
Unknown	410 (3.4)	189 (3.2)	
BMI, mean (SD)	29.8 (8.7)	29.9 (8.6)	.16
Smoking status			
Current smoker	2306 (19.4)	1018 (17.2)	<.001
Nonsmoker	9278 (77.9)	4685 (79.4)	
Unknown	333 (2.8)	201 (3.4)	
Length of stay, mean (SD), d	5.0 (2.6)	5.2 (2.7)	<.001
Length of stay after index BP, mean (SD), d	2.7 (2.2)	4.0 (2.5)	<.001
Comorbidities			
Atrial fibrillation	1428 (12)	679 (11.5)	.61
Aortic dissection	20 (0.2)	10 (0.2)	>.99
Asthma	1191 (10)	412 (7)	<.001
Coronary artery disease	1565 (13.1)	823 (13.9)	.05
Carotid stenosis	198 (1.7)	97 (1.6)	>.99
Chronic kidney disease	1604 (13.5)	854 (14.5)	<.001
COPD	2334 (19.6)	899 (15.2)	<.001
Diabetes	2964 (24.9)	1540 (26.1)	.01
Heart failure	1137 (9.5)	533 (9)	.46
Hyperlipidemia	3929 (33)	1822 (30.9)	.02
Hypertension	5749 (48.2)	3100 (52.5)	<.001
Myocardial infarction	203 (1.7)	87 (1.5)	.35
Peripheral vascular disease	825 (6.9)	408 (6.9)	.79
Cerebrovascular disease	882 (7.4)	402 (6.8)	.27

Figure. Inpatient Outcomes for Treated vs Untreated Patients by Treatment Route and SBP Interval



Characteristic	No treatment (n = 11 917)	Treatment (n = 5904)	P value
Composite outcome	728 (6.1)	738 (12.5)	<.001
Stroke	10 (0.1)	6 (0.1)	.92
AKI	690 (5.8)	690 (11.7)	<.001
Myocardial injury	51 (0.4)	76 (1.3)	<.001
Length of stay after index BP, mean (SD), d	2.69 (2.2)	4.00 (2.53)	<.001

Sin diferencias significativas en eventos a 1 mes después del alta

Table 4. Outpatient Cardiovascular Outcomes and BP Characteristics of Patients With Hypertension by Antihypertensive Treatment Intensification at Discharge

Characteristic	No intensification (n = 1367)	Intensification (n = 1367)	P value
No. of BP measurements, mean (SD)	11.1 (13.8)	10.8 (13.0)	.53
At least 1 SBP >139 mm Hg, No. (%)	1105 (80.8)	1092 (79.9)	.56
At least 1 DBP >89 mm Hg, No. (%)	520 (38)	563 (41.2)	.10
At least 1 SBP >139 mm Hg or 1 DBP >89 mm Hg, No. (%)	1133 (82.9)	1129 (82.6)	.88
Proportion of SBP >139 mm Hg, mean (SD)	0.40 (0.32)	0.41 (0.32)	.86
Proportion of DBP >89 mm Hg, mean (SD)	0.12 (0.22)	0.13 (0.23)	.05
Highest measurement, mean (SD), mm Hg			
SBP	157.8 (22.2)	157.2 (23.3)	.54
DBP	86.1 (13.4)	86.5 (14.6)	.49
Lowest measurement, mean (SD), mm Hg			
SBP	116.1 (19.5)	116.5 (19.5)	.58
DBP	61.6 (12.7)	61.7 (13.2)	.91
Change from discharge BP, mean (SD), mm Hg	-2.3 (21.2)	-2.5 (21.2)	.83
Myocardial infarction, No. (%)	3 (0.2)	2 (0.1)	>.99
Stroke, No. (%)	6 (0.4)	7 (0.5)	>.99

Al alta en el 9.2% se añadió un nuevo antihipertensivo (28% del grupo tratado)
Se observó más frecuentemente en:

- Con diagnóstico previo de HTA (55.1% vs 45.7%)
- Cardiopatía isquemia (15% vs 11.1%)
- Cifras más elevadas de TA

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this cohort study, hypertension was common among medical inpatients, but antihypertensive treatment intensification was not. Intensification of therapy without signs of end-organ damage was associated with worse outcomes.

Retinopathy in malignant hypertension

Poli F, et al. NEJM 2021; 385: 1994



Mujer de 55 años con cuadro de 1 semana de evolución consistente en cefalea y visión borrosa. Cifras de TA de 250/170.
Agudeza visual 20/120 en ojo echo y 20/80 en ojo ido.

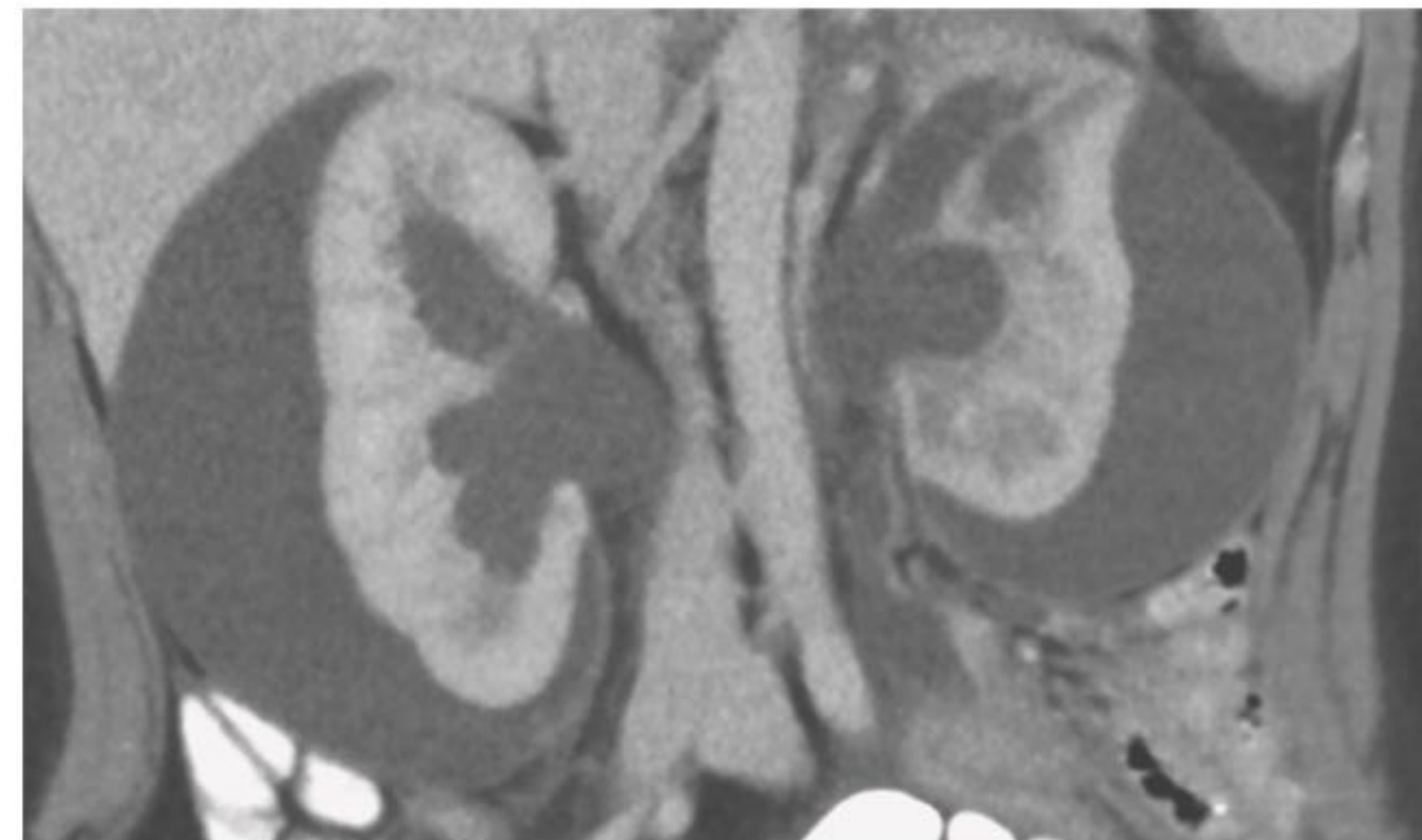
Analítica al ingreso: Creatinina 4.4 mg y proteinuria/hematuria en SSO
Fondo de ojo compatible con retinopatía grado 4

- Edema de papila
- Hemorragias y exudados duros

Tras 5 meses con buen control de cifras de TA se resolvió la pérdida de agudeza visual

Page kidneys

Min A, et al. NEJM 2021; 385: 673



Mujer de 21 años que presenta dolor abdominal y estreñimiento de 6 semanas de evolución.

TA 160/110

Analíticas con Creatinina de 3.6 mg.

TC: Urinomas bilaterales e hidronefrosis por obstrucción distal del ureter por masa rectal.

La compresión produce un exceso de presión que impide el flujo renal con aumento en la secreción de resina y elevación de cifras de TA
Se realizó drenaje percutáneo de los urinomas y la tensión arterial se normalizó.
Después colocación de catéter doble y biopsia de la masa rectal (compatible con ADC) con posterior tratamiento quirúrgico

Inpatient glycemic control with sliding scale insulin in noncritical patients with type 2 diabetes: who can slide?

Migdal AL, et al. Journal of Hospital Medicine 2021; 16: 462-68

Propuesta en 1934 y muy utilizada durante décadas, pero desde 2004 las guías ADA recomiendan la pauta basal-bolus. Sin embargo sigue utilizándose mucho en el hospital. ¿Miedo a la hipoglucemia? ¿Inercias? ¿Controversias de otras revisiones - Cochrane?

MÉTODOS

Estudio retrospectivo sobre pacientes ingresados entre 2010 y 2018 (n=8095) tratados con pauta sliding scale. Excluyen ingresos por patología cardiovascular, cerebrovascular, embarazo y estancia superior a 14 días. Outcome primario: pacientes que consiguen objetivo glucémico con sliding scale (70-180 mg/dl).

TABLE 1. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Treated With SSI by Continuous SSI vs Transitioned to Basal Insulin

Variable	All patients (N = 8,095)	Continuous SSI (n = 5,002)	Transitioned to basal (n = 1,182)	P value
Age, mean (SD), y	65.3 (13.3)			
Sex, No. (%)				
Female	4,176 (52)			
Male	3,919 (48)			
Race, No. (%)				
Black	4,398 (56)			
White	3,168 (41)			
Other	247 (3)			
BMI, mean (SD), kg/m ²	31.6 (8.4)			
Admission setting, No. (%)				
Medicine	5,514 (68)			
Surgery	2,581 (32)			
Admission BG, mean (SD), mg/dL	161.6 (70.3)	156.4 (65.4)	191.8 (88.2)	<.001
Admission HbA1c, mean (SD), %	7.3 (1.7)	7.0 (1.5)	8.1 (2.0)	<.001
Admission eGFR, mean (SD), mL/min	64.3 (37.8)	64.2 (37.1)	64.7 (41.4)	.62
Comorbidities, No. (%)				
Dyslipidemia	4,160 (51)	3,566 (52)	594 (50)	.24
Congestive heart failure	2,632 (33)	2,283 (33)	349 (29)	.010
Coronary artery disease	2,956 (37)	2,563 (37)	393 (33)	.006
COPD	2,194 (27)	1,913 (28)	281 (24)	.003
Chronic kidney disease	1,430 (18)	1,171 (17)	259 (22)	<.001
Stroke	1,558 (19)	1,322 (19)	236 (20)	.60
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	4.1 (2.5)	4.1 (2.5)	4.4 (2.5)	<.001

CONCLUSION: Most non-intensive care unit patients with admission BG <180 mg/dL treated with SSI alone achieve target glycemic control during hospitalization, suggesting that cautious use of SSI may be a viable option for certain patients with mild hyperglycemia. *Journal of Hospital Medicine* 2021;16:462-468. © 2021 Society of Hospital Medicine

TABLE 3. Glycemic Data of Patients on Continuous SSI by Admission Blood Glucose Concentration and Admission HbA1c

n-intensive care unit patients with IL treated with SSI alone achieve during hospitalization, suggesting may be a viable option for certain glycemia. *Journal of Hospital* 8. © 2021 Society of Hospital

¿Cuándo no utilizar una sliding scale?

Variable	Admission BG, mg/dL (N = 8,095)				P value
	140-180	180-250	≥250		
Hospital blood glucose, mean (SD) mg/dL	151.2 (25.9)	175.9 (33.0)	223.8 (53.2)	<.001	
Patients with mean BG <180 mg/dL, No. (%)	1,450 (87)	752 (57)	120 (20)	<.001	
Patients with mean BG <180 mg/dL without hypoglycemia, No. (%)	1,390 (83)	702 (53)	104 (18)	<.001	
Patients with BG <70 mg/dL, No. (%)	60 (4)	53 (4)	35 (6)	<.001	
Patients with BG <40 mg/dL, No. (%)	5 (0)	7 (1)	3 (1)	.30	

Variable	Admission HbA1c, % (n = 2,560)				P value
	<7	7-8	8-9	≥9	
Hospital blood glucose, mean (SD) mg/dL	132.2 (28.2)	148.7 (30.8)	169.1 (37.9)	194.9 (53.4)	<.001
Patients with mean BG <180 mg/dL, No. (%)	970 (94)	676 (85)	264 (67)	144 (44)	<.001
Patients with mean BG <180 mg/dL without hypoglycemia, No. (%)	879 (85)	639 (80)	241 (61)	126 (38)	<.001
Patients with BG <70 mg/dL, No. (%)	95 (9)	38 (5)	27 (7)	27 (8)	.004
Patients with BG <40 mg/dL, No. (%)	6 (1)	5 (1)	1 (0)	2 (1)	.86

¿Cuándo no utilizar una sliding scale?

Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis

Bytyci I, et al. European Heart Journal 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>

INTRODUCCIÓN

Los síntomas musculares son la causa más frecuente de suspensión del tratamiento con estatinas.

Otros problemas: trastornos neurocognitivos, hepatotoxicidad, ictus hemorrágico, toxicidad renal...

Criterios sintomáticos de intolerancia a las estatinas: dolor/debilidad muscular con o sin elevación de CK en los 3 primeros meses de tratamiento/aumento de dosis.

Con estos criterios tenemos un **30% de casos en la práctica clínica, pero en los ensayos clínicos la prevalencia es del 5-7%**

¿Efecto nocebo?

PACIENTES Y MÉTODOS

Revisión de bases de datos seleccionando estudios con al menos 100 pacientes y en los que figura la prevalencia de intolerancia a estatinas (IS).

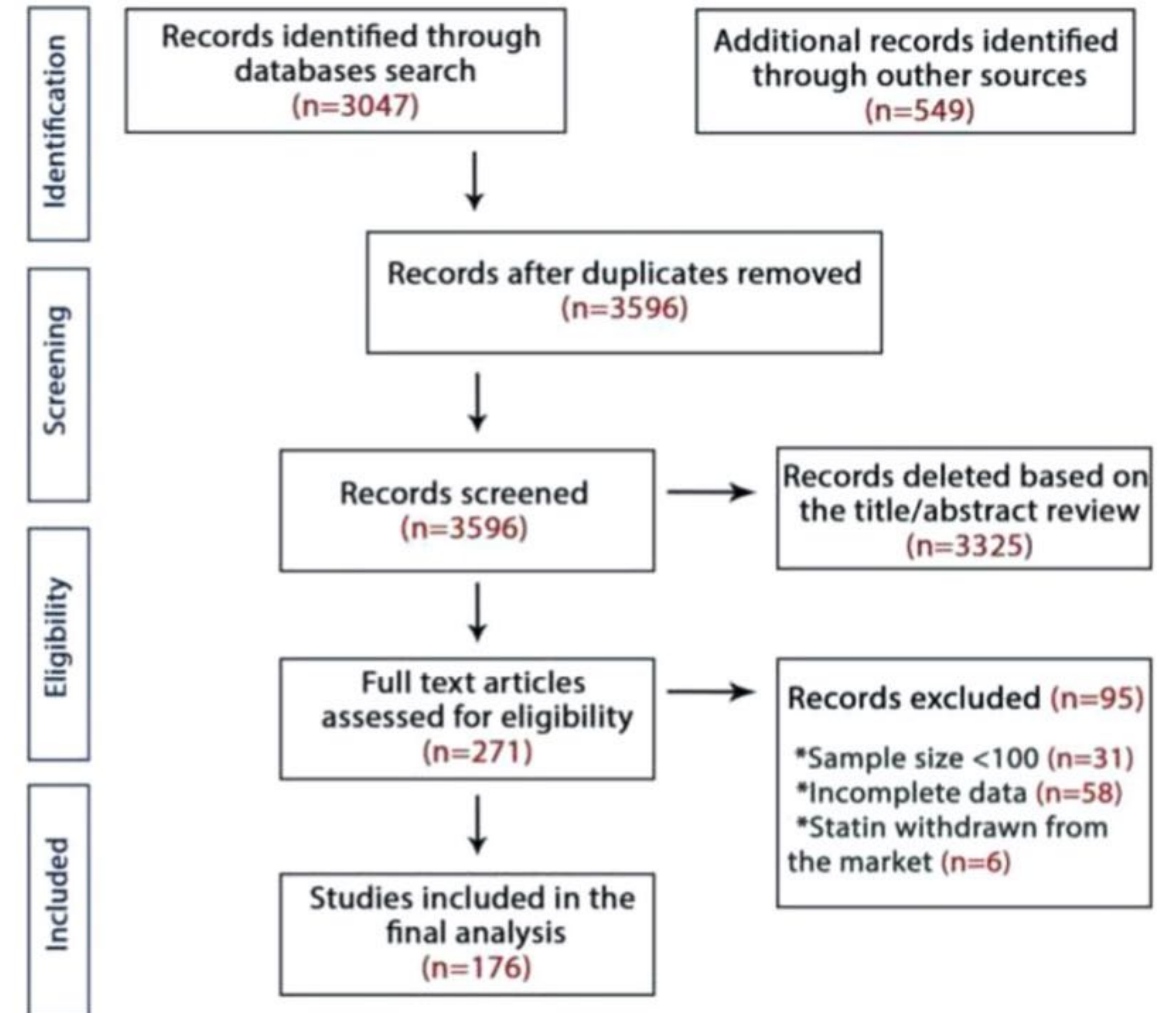
Endpoint primario: prevalencia global de IS.

¿Definición? Efectos adversos que afectan a la calidad de vida del paciente y llevan a disminuir/suspender el tratamiento

Seguimiento medio de 19 meses

112 ensayos clínicos (195575 pacientes) y el resto estudios de cohortes

Edad Media: 60 años. 41% mujeres.



¿Qué definición utilizan como intolerancia a estatinas?

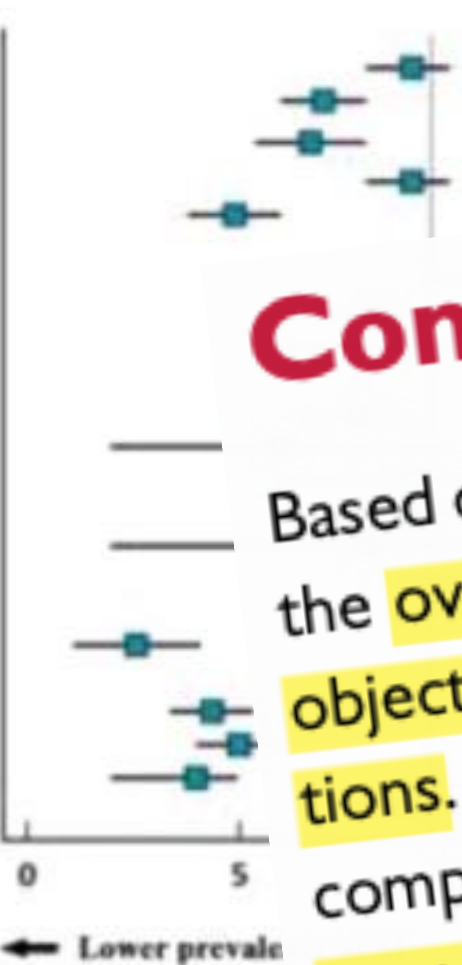
Síntomas y alteraciones analíticas documentadas al utilizar dos o más estatinas diferentes que no se deben a interacciones farmacológicas o mal control de otros factores de riesgo

Prevalencia 4.9% en ECA
vs 17% en estudios de cohortes

Sin diferencias en función del tipo de estatinas o de estudios de prevención primaria/secundaria

Summary of SI prevalence

SI definition	No. of studies	Population
*NLA	122	1,102,559
*ILEP	109	457,009
*EAS	108	407,509
Type of studies	176	4,143,517
*RCTs	112	195,575
*Cohort	62	3,947,942
Disease prevention	176	4,143,517
*Primary	93	1,726,384
**Primary hypercholesterolemia	21	14,663
**Hypercholesterolemia	22	114,585
**Dyslipidemia	27	744,169
**DM	14	331,061
*Secondary	54	1,166,745
**Coronary artery disease	36	1,008,567
sCAD	13	51,5581
ACS	11	146,788
MI	12	346,198
**Stroke/TIA	9	158,178
*Combined (Primary and Secondary)	35	1,251,039
Liposolubility	126	226,863
*Lipophilic	82	158,924
*Hydrophilic	44	67,939
Overall prevalence	176	4,143,517



Conclusion

Based on the data from >4 million patients, we demonstrated that the overall prevalence of SI is relatively low, especially when SI is objectively determined using the recognized international definitions. These results support the concept that the prevalence of complete SI is often overestimated and highlights the need for a very careful assessment of patients with SI, to decrease the risk of unnecessary statin discontinuation, and suboptimal lipid-lowering therapy. Clinicians should use these results to encourage adherence to statin therapy in their patients.

176 studies
4,143,517 patients

Asian race
↑25.4%

Black race
↑29.3%

Age
↑33.1%

Age ≥ 65 years
↑31.2%

Female
↑47.9%

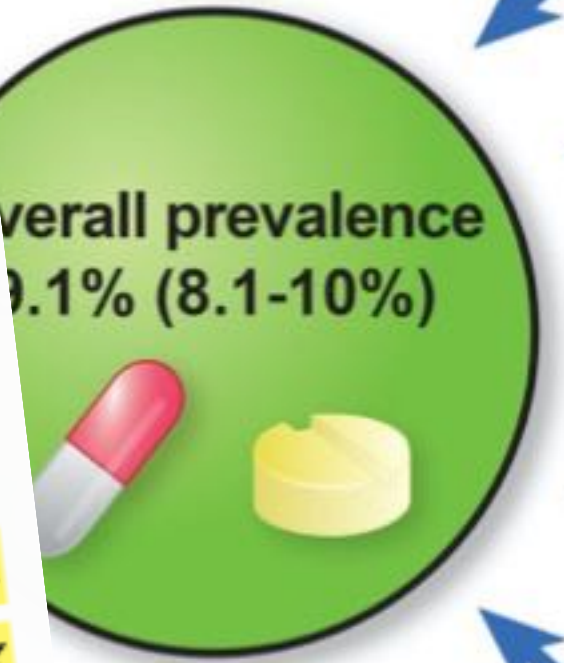
Depression
↓12.2%

Chronic liver disease
↑24.3%

Chronic renal failure
↑25.2%

Calcium channel blockers
↑35.5%

High statin dose
↑37.5%



Overall prevalence
9.1% (8.1-10%)



Smoking

Arterial hypertension

Duration of statin therapy

White race

Caucasian race

Hispanic race

Warfarin

DISCUSIÓN

Sobreestimación de la prevalencia de intolerancia a estatinas. Es posible que en los ensayos clínicos se infravalore la prevalencia al excluir pacientes ancianos o pluripatológicos con amplia polifarmacia. Limitación del estudio: no se tiene en cuenta el efecto nocebo (se supone responsable del 50% de casos)

Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo and no treatment

Howard PJ, et al. JACC 2021; 78: 1210-22

INTRODUCCIÓN

Alta frecuencia de abandono del tratamiento por efectos adversos.
Suspendemos el fármaco y mejora el paciente, lo volvemos a introducir y aparecen los efectos adversos... *¿seguro que es el fármaco?*

PACIENTES Y MÉTODOS

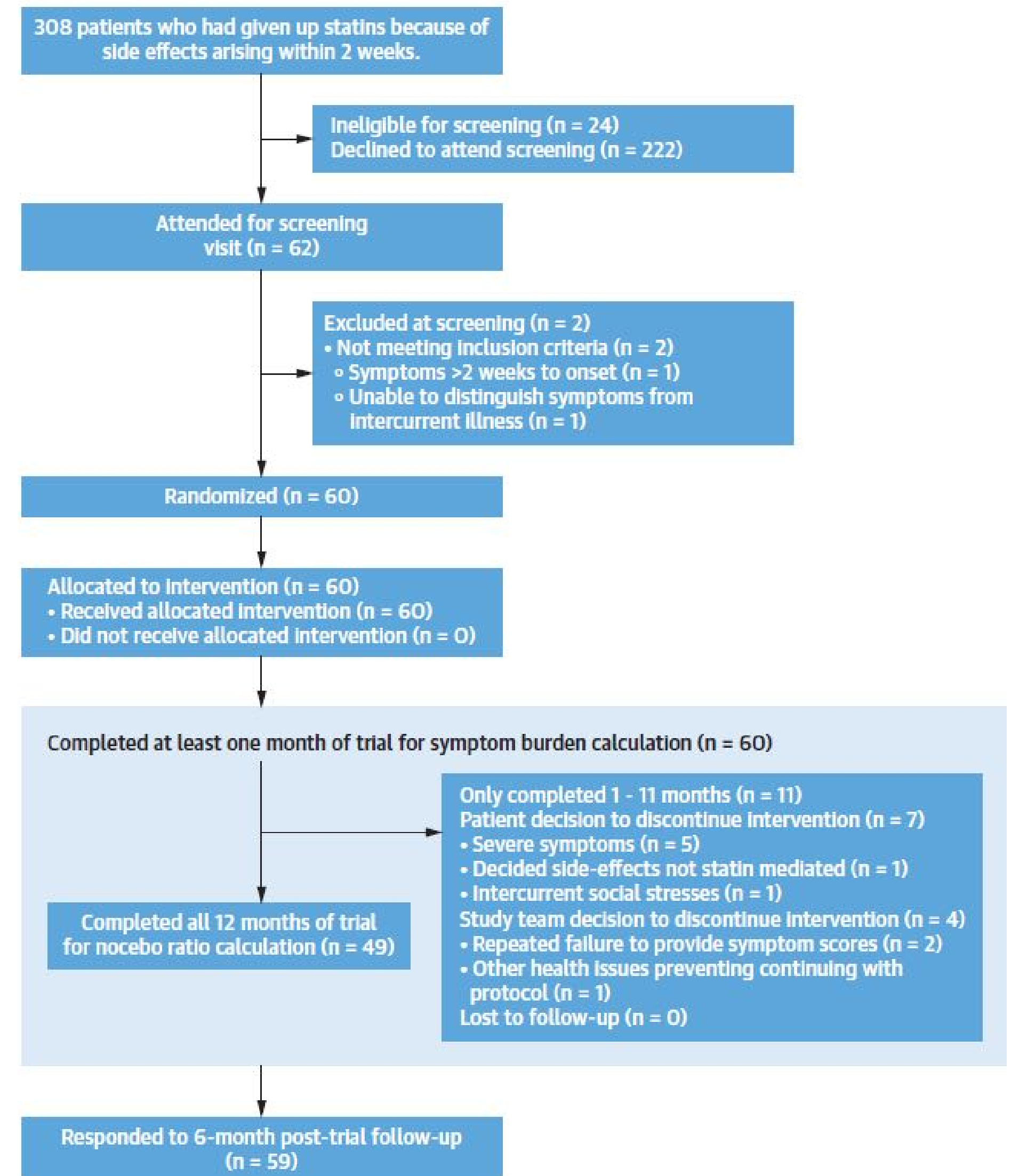
Estudio SAMSON: doble ciego, randomizado y tres "entrecruzamientos".
Se incluyen pacientes con intolerancia a estatinas a los que se pautaron de nuevo estos fármacos y tuvieron efectos adversos de cualquier tipo en las 2 primeras semanas y NO quieren continuar con fármacos.

Criterios de exclusión: toma de fibratos o rabdomiolisis documentada por analíticas.
Solo dos visitas a consultas; el resto telefónicas y sin analíticas de control.
Los participantes podían suspender el fármaco si tenían síntomas en cualquier momento; al mes siguientes continuaban con la siguiente medicación.

Randomización: 4 meses con cada producto (estatina / placebo / cápsula vacía)

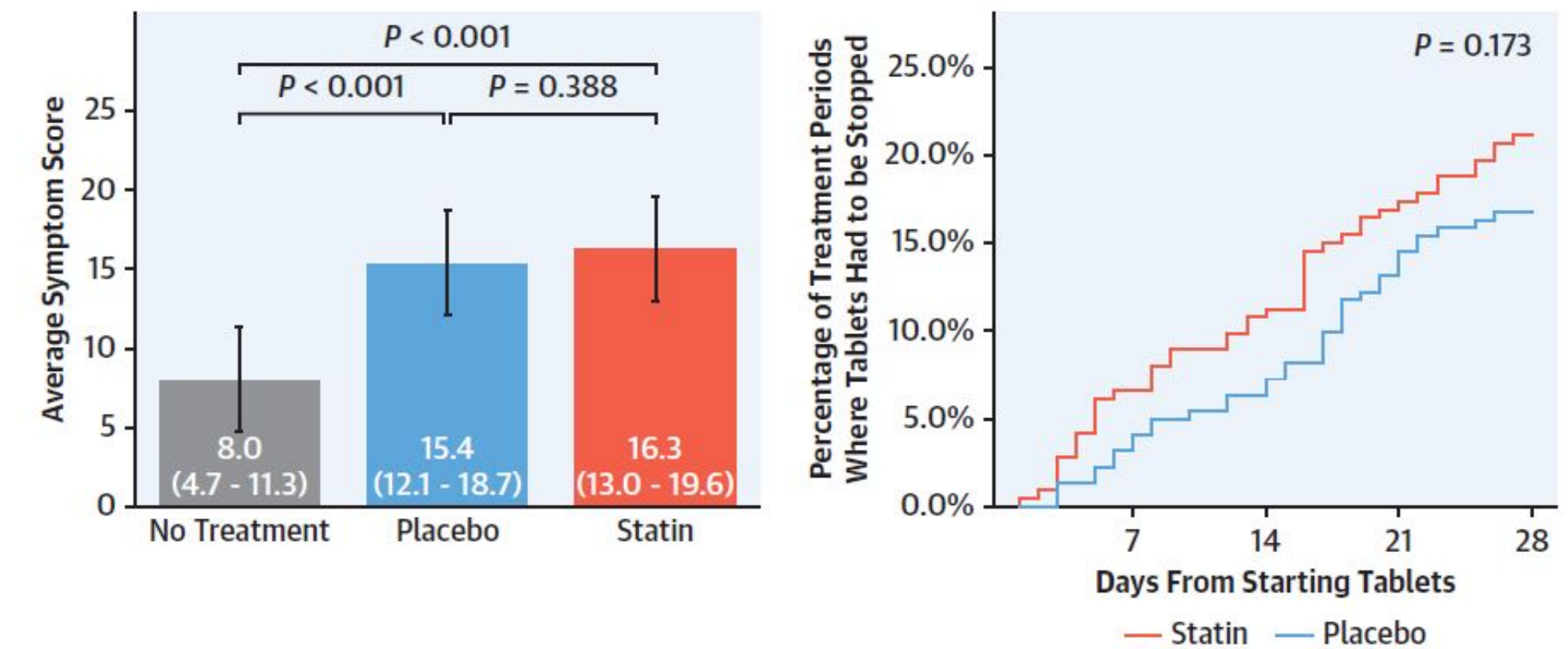
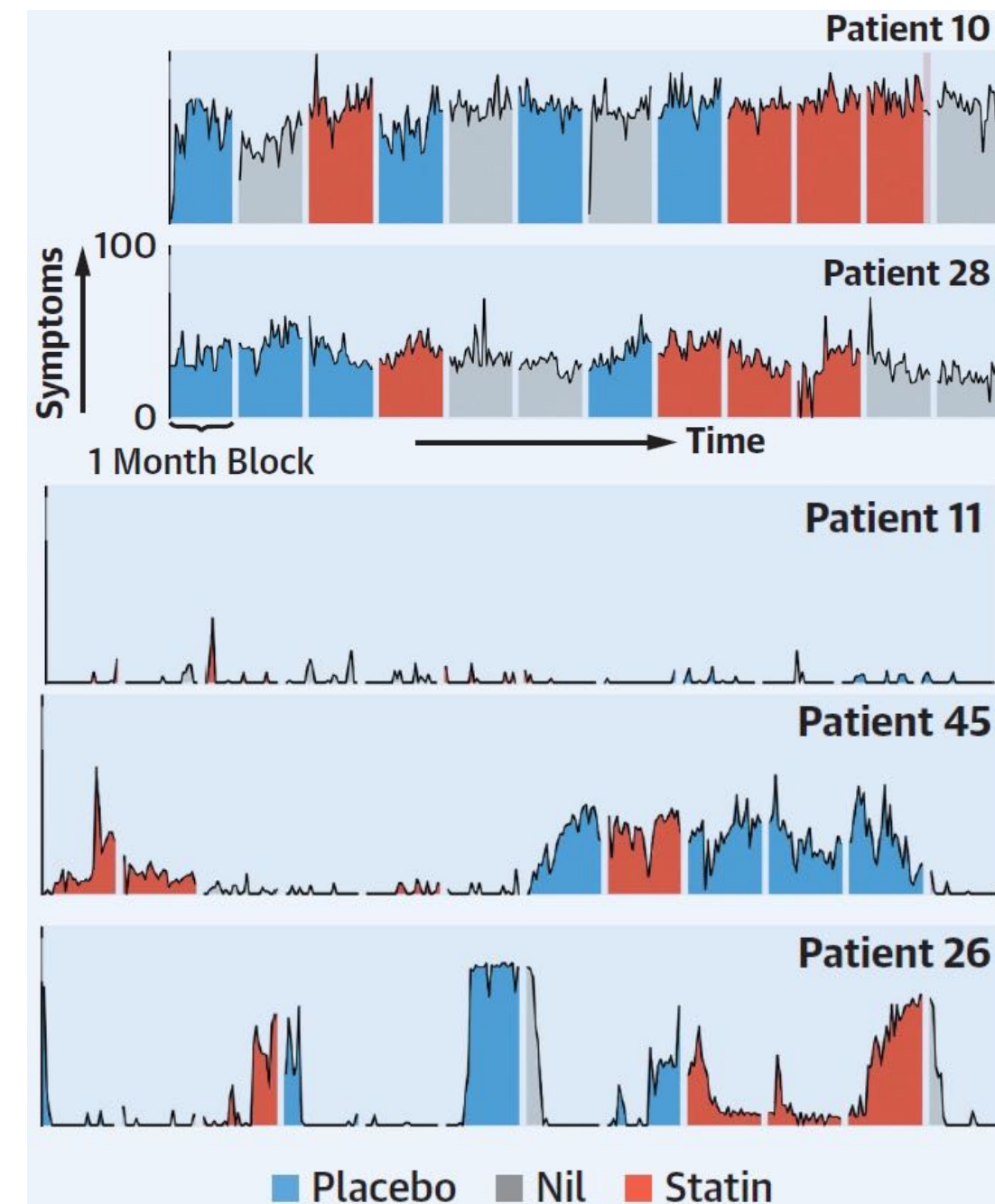
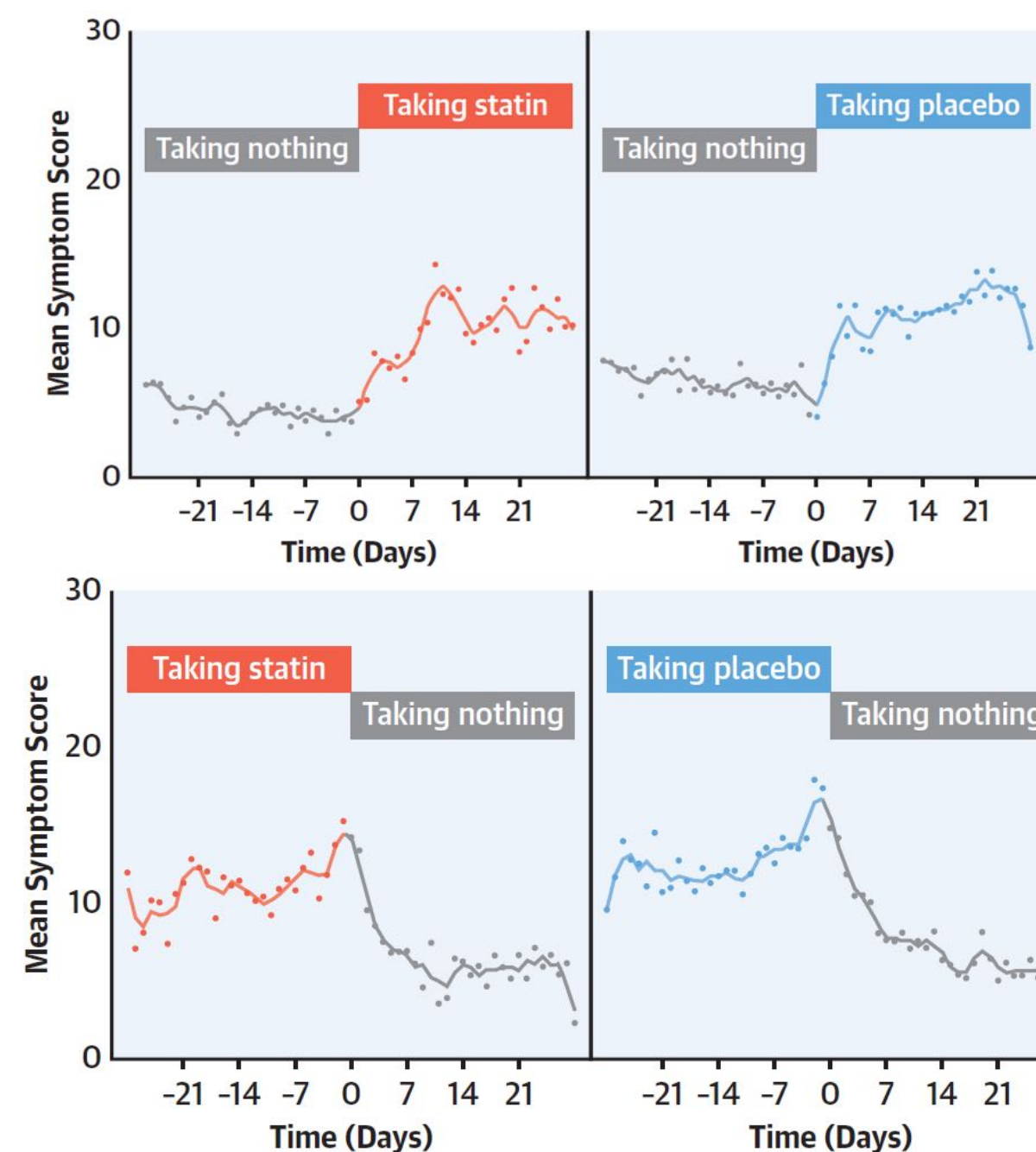
Endpoint primario

$$\text{Nocebo ratio} = \frac{\text{Symptom intensity on placebo} - \text{Symptom intensity on no tablets}}{\text{Symptom intensity on statins} - \text{Symptom intensity on no tablets}}$$



RESULTADOS

60 pacientes randomizados con edad media de 65 años. Todos ellos habían probado al menos dos ciclos de tratamiento con estatinas durante al menos 1 año.
Síntoma más frecuente previo: debilidad y cansancio.
49 pacientes van a completar el protocolo.



Suspensión de estatinas 21.6% vs placebo 17.2% (pNS)

month early. It is clear that this cohort were indeed intolerant of statin tablets, but also that the source of the intolerance was primarily the tablet, not the statin.

DISCUSIÓN

Similar frecuencia de suspensión del producto (placebo vs estatina) por efectos adversos y también de intensidad de dichos efectos.

¿Por qué se dan estos datos?

- Empeoramiento de síntomas previos que el paciente ahora relaciona con el fármaco
- Expectativas del paciente: conocen los efectos adversos, han oído de casos en conocidos, etc...
- El paciente o los médicos asocian el efecto con el fármaco al observar que mejora con la suspensión y reaparece con la introducción del mismo.

FORTALEZAS

Al utilizar un período de 4 meses de lavado se puede observar mejor el efecto nocebo y también dar tiempo de "lavado" de las estatinas para no solaparse sus efectos con los del placebo.

LIMITACIONES:

- Escaso número de pacientes.
- Solo 4 meses de tratamiento en cada bloque

Morning discharges and patient length of stay in inpatient general internal medicine

Kirubarajan A, et al. Journal of Hospital Medicine 2021; 16: 333-9

Posible mejora en el flujo de pacientes: se reducen los tiempos de estancia en Urgencias para pacientes que ingresan y también hay más disponibilidad de camas para cirugía programada.
Pero... podría tener un impacto negativo

Se incentiva que el paciente quede ingresado una noche para facilitar el alta matutina al día siguiente

MÉTODOS

Estudio retrospectivo con pacientes hospitalizados entre 2010 y 2017 en planta de Medicina Interna en 7 hospitales canadienses.

Outcome	Multivariable adjustment ^a			
	P value	aRR	95% CI	P value
Hospital LOS	<.001	1.000	0.996-1.000	.997
ED LOS	<.001	0.999	1.000	.307
In-hospital mortality	.001	0.967	0.920-1.020	.183
Readmission	.448	1.010	1.020	.471

N=115630 pacientes ingresados.
Edad Media 73 años y 50.3% mujeres
Charlson elevado en 44% de pacientes
Estancia media 4.6 días
19% fueron “prealtas”

LIMITACIONES

Solo se incluyeron pacientes de Medicina Interna (40% del total de ingresos)
Reingresos: sólo tienen en cuenta los que se producen en el primer mes
No entran a valorar otras cuestiones: camas disponibles para evitar periféricos o mejoras en el tratamiento pautado

Effect of sacubitril/valsartan vs standar medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction

Pieske B, et al. JAMA 2021; 326: 1919-29

Punto de partida: los estudios previos en FEVI preservada no han demostrado los beneficios del fármaco que sí se han visto en FEVI reducida

PARAGON-HF: no demostró reducción de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC

PARAMOUNT: se observa reducción de cifras de proBNP

¿Y el efecto sobre otras variables que inciden en la calidad de vida como la capacidad de ejercicio?

A menor proBNP mejor pronóstico

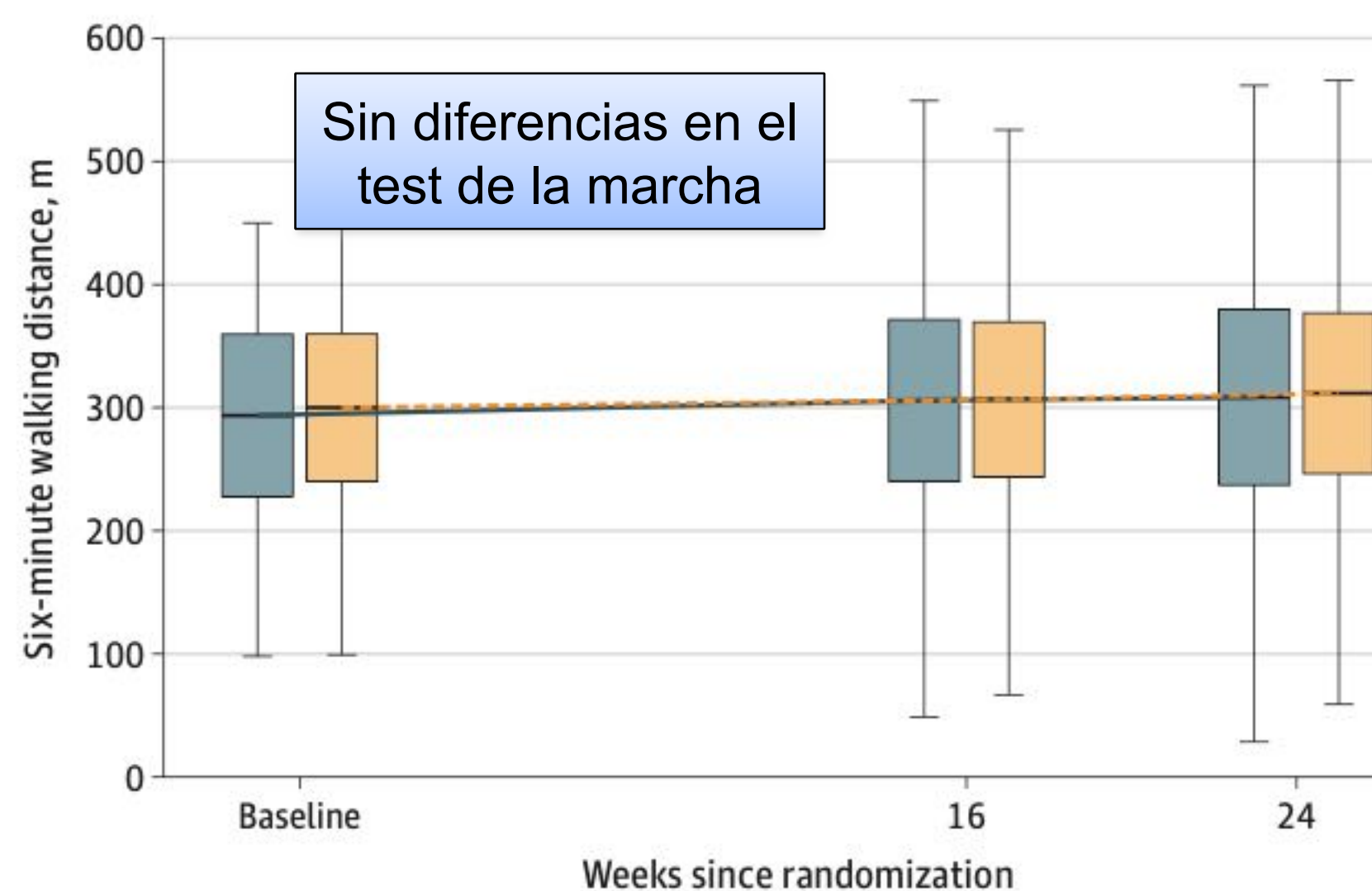
PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes de más de 45 años con IC sintomática clase funcional II-IV NYHA, cardiopatía estructural, proBNP elevado y FEVI>40%

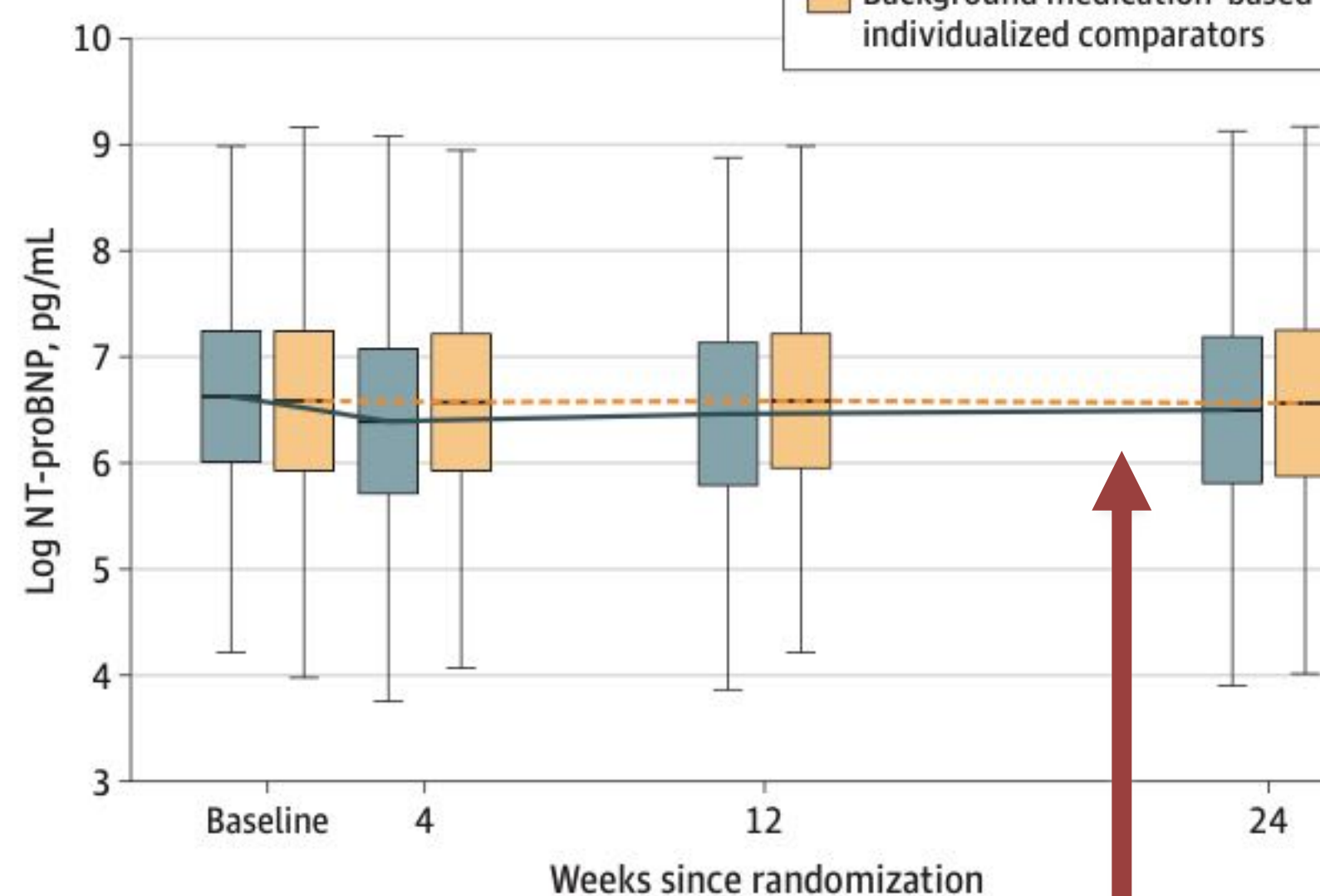
Randomización: Sacubitril/Valsartan a dosis objetivo 97/103 vs manejo convencional (que incluía IECA o ARA2).

Período de estudio: Agosto/17 a Mayo/19.

A Six-minute walking distance



B NT-proBNP levels



Reducción de cifras de proBNP desde el primer mes, mantenida a las 24 semanas
Media ajustada 0.84 (0.80-0.88) $p<0.001$

EDITORIAL Redfield MM, et al.

No time for therapeutic complacency

Dos subgrupos en pacientes con FEVI preservada

- proBNP elevado y tendencia a IC/ingreso
- proBNP bajo pero con disnea de esfuerzo y bajo riesgo de ingreso por descompensación

“... the results from the PARALLAX trial extend the findings from the PARAGON trial and suggest that patient with HFpEF at low risk of hospitalization may not derive any benefit from sacubitril/valsartan.

Angiotensin receptor neprilysin inhibition in acute myocardial infarction

Pfeiffer MA, et al. NEJM 2021; 385: 1845-1856

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio randomizado vs ramipril.

Pacientes adultos con IAM en los 7 días previos y FEVI<40% o congestión pulmonar.

Además un factor de riesgo: edad>70 años, FG<60, diabetes, IAM previo o FEVI<30%

Randomization 1:1. Periodo de inclusión: 2017 a Marzo de 2020.

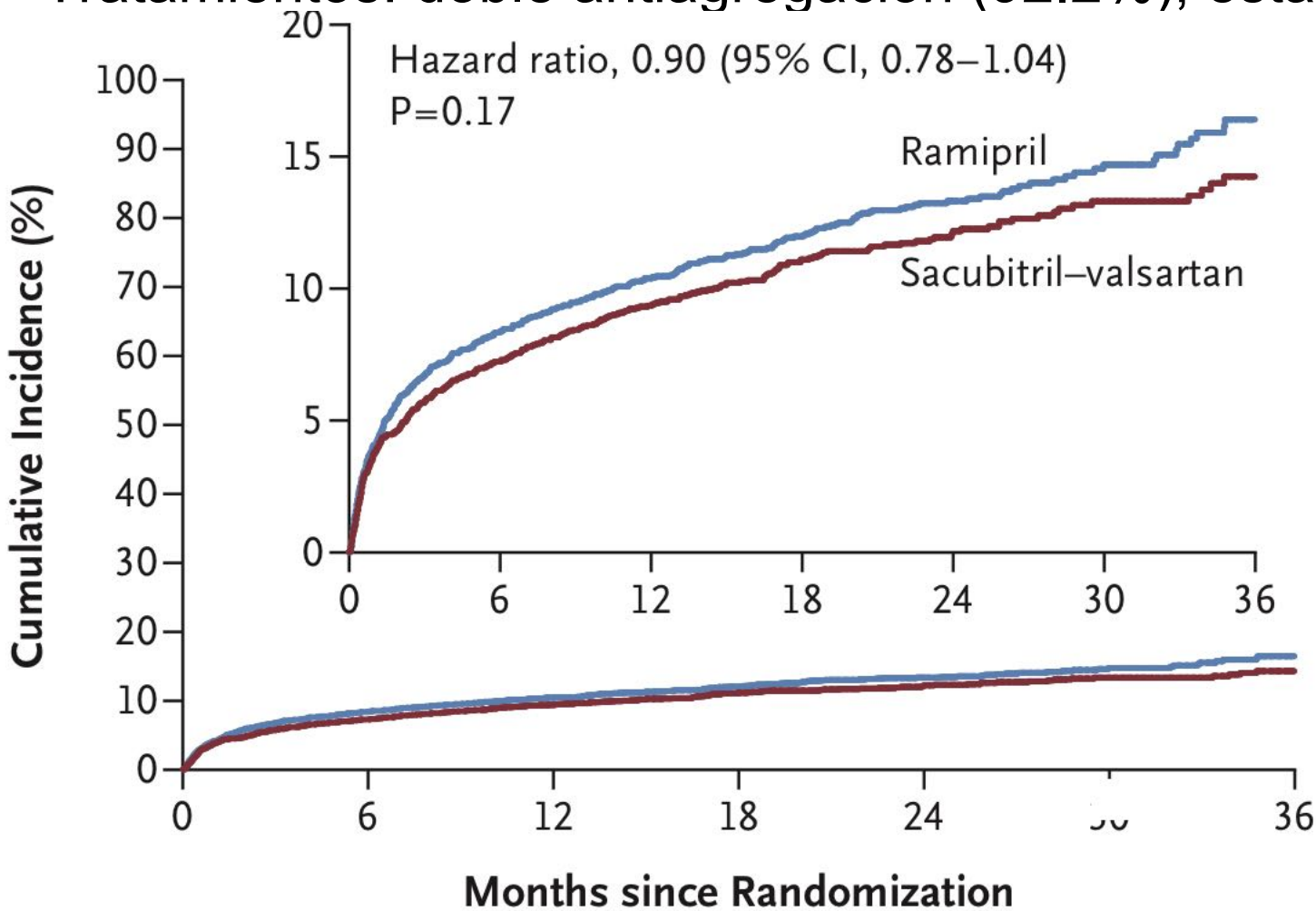
Endpoint primario: compuesto de mortalidad cardiovascular o ingreso por IC.

RESULTADOS

Incluyen 5661 pacientes con un seguimiento medio de 22 meses.

Edad media 63.7 años y 24% mujeres. Grupos homogéneos.

Tratamientos: doble antiagregación (92.2%), estatinas (95%) y antialdosterónicos (41.3%)



CONCLUSIONS

Sacubitril-valsartan was not associated with a significantly lower incidence of death from cardiovascular causes or incident heart failure than ramipril among patients with acute myocardial infarction. (Funded by Novartis; PARADISE-MI ClinicalTrials.gov number, NCT02924727.)

Table 3. Adverse Events during Treatment.*

Safety Outcome	Sacubitril-Valsartan (N=2830)	Ramipril (N=2831)	P Value
	number (percent)		
Treatment discontinuation because of adverse event	357 (12.6)	379 (13.4)	0.39
Serious adverse event	1146 (40.5)	1126 (39.8)	0.58
Adverse event	2352 (83.1)	2325 (82.1)	0.33
Adverse events of interest			
Hypotension	802 (28.3)	620 (21.9)	<0.001
Cough	255 (9.0)	371 (13.1)	<0.001
Angioedema	14 (0.5)	17 (0.6)	0.59
Hepatotoxic effect	132 (4.7)	167 (5.9)	0.04
Hyperkalemia	301 (10.6)	285 (10.1)	0.48
Cognitive impairment†	54 (1.9)	60 (2.1)	0.57
Hypersensitivity†	322 (11.4)	296 (10.5)	0.27
Cancer	85 (3.0)	71 (2.5)	0.25
Renal impairment†	329 (11.6)	326 (11.5)	0.90
Statin drug-drug interaction	106 (3.7)	129 (4.6)	0.13
Laboratory abnormalities			
Elevated serum creatinine level			
≥2.0 mg/dl	162 (5.7)	171 (6.0)	0.61
≥2.5 mg/dl	67 (2.4)	65 (2.3)	0.86
≥3.0 mg/dl	23 (0.8)	34 (1.2)	0.14
Elevated serum potassium level			
>5.5 mmol/liter	403 (14.2)	361 (12.8)	0.10
>6.0 mmol/liter	92 (3.3)	95 (3.4)	0.83
Elevated aspartate aminotransferase level			
>3× upper limit of reference range	23 (0.8)	27 (1.0)	0.57
>5× upper limit of reference range	8 (0.3)	13 (0.5)	0.27
Elevated alanine aminotransferase level			
>3× upper limit of reference range	32 (1.1)	38 (1.3)	0.47
>5× upper limit of reference range	11 (0.4)	12 (0.4)	0.84



Junta de
Castilla y León
Consejería de Sanidad



Complejo Asistencial
Universitario de León

Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced)

Verma S, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 35-45

Un escenario frecuente en el manejo de la IC es la dificultad para conseguir llegar a las dosis de los ECA.

Utilizando los datos del EMPEROR tratan de evaluar la eficacia y seguridad de Empaglifozina en pacientes con IC aunque no lleguen a dosis de estudios.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Endpoint compuesto: mortalidad cardiovascular, ingreso por IC, visita a Urgencias con necesidad de diurético endovenoso.

En el Emperor el resto de tratamientos para la IC se podían pautar/modificar a criterio clínico.

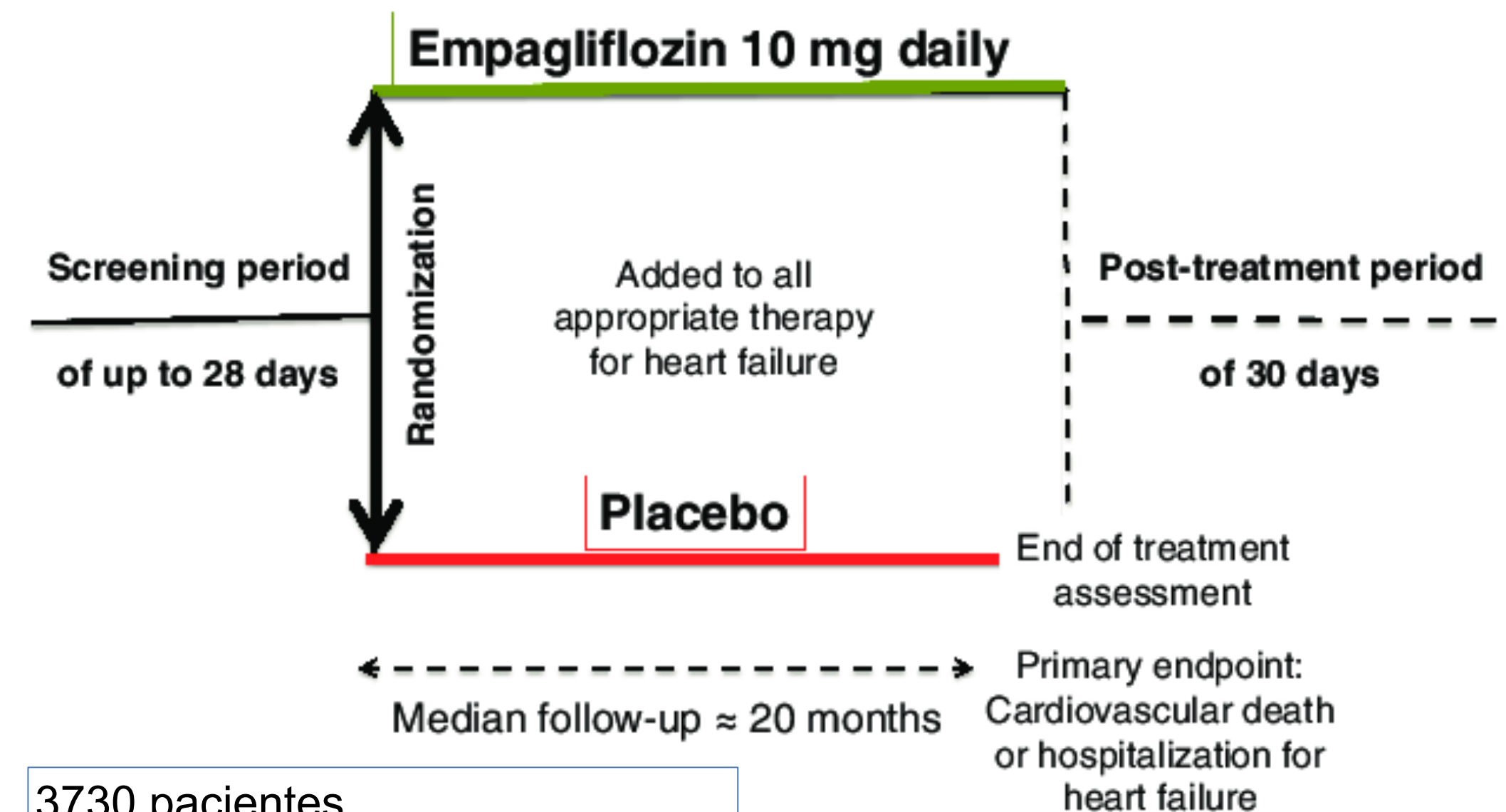
Estudian la eficacia de empaglifozina vs placebo en pacientes con menos del 50% de dosis de IECA/ARA2/betabloqueantes/antialdosterónicos.

RESULTADOS

Solo el 46% de pacientes recibían una dosis superior al 50% de la dosis objetivo de IECA/ARA2 y el 51.7% de betabloqueantes. Con antialdosterónicos mejor (97.7%)

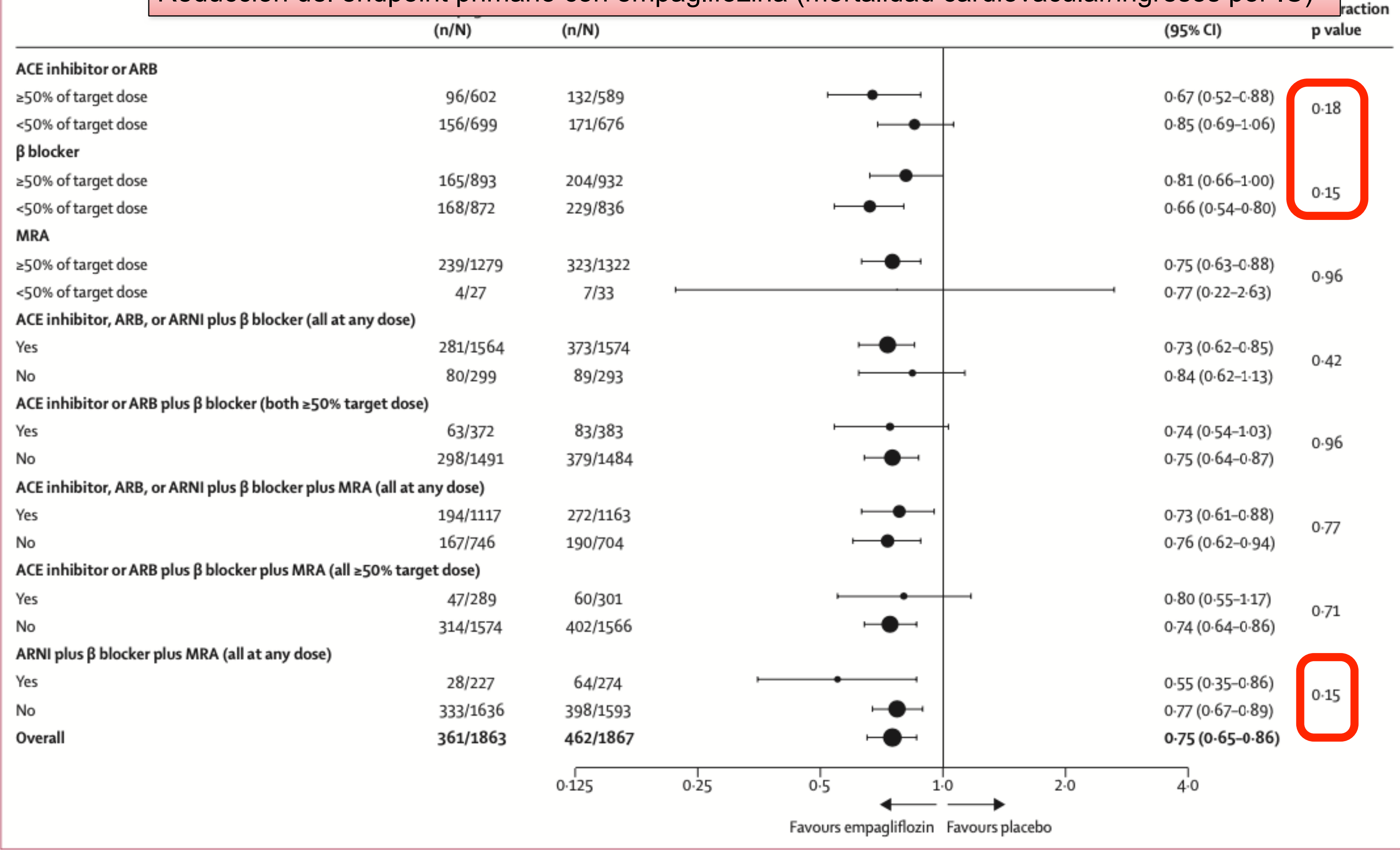
En doble terapia solo el 20.2% de los que recibían IECA/Betabloqueantes tomaban más de un 50% de la dosis objetivo y en triple terapia solo el 13.5%

EMPEROR-Reduced Trial Schematic



3730 pacientes
Adultos con y sin diabetes con IC
grados II-IV NYHA y FEVI<40%

Reducción del endpoint primario con empagliflozina (mortalidad cardiovascular/ingresos por IC)



IMPLICACIONES

El tratamiento de fondo de la IC no modifica el efecto beneficioso de la empagliflozina en estos pacientes.
El estudio sugiere que podemos empezar empagliflozina en IC independientemente del tratamiento pautado.

LIMITACIONES

Estudio post hoc.
No hay datos con sacubitril/valsartan
No se dispone de datos sobre adherencia
Algún grupo tiene pocos pacientes (antialdosterónicos)

	Empagliflozin (n/N)	Placebo (n/N)	Hazard ratio (95% CI)	Interaction p value
ACE inhibitor or ARB				
≥50% of target dose	75/602	143/589	0.46 (0.32-0.67)	0.019
<50% of target dose	163/699	214/676	0.83 (0.61-1.13)	

Analizando solo ingresos por IC destacan los datos con IECA/ARA2

Empagliflozin, health status and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial

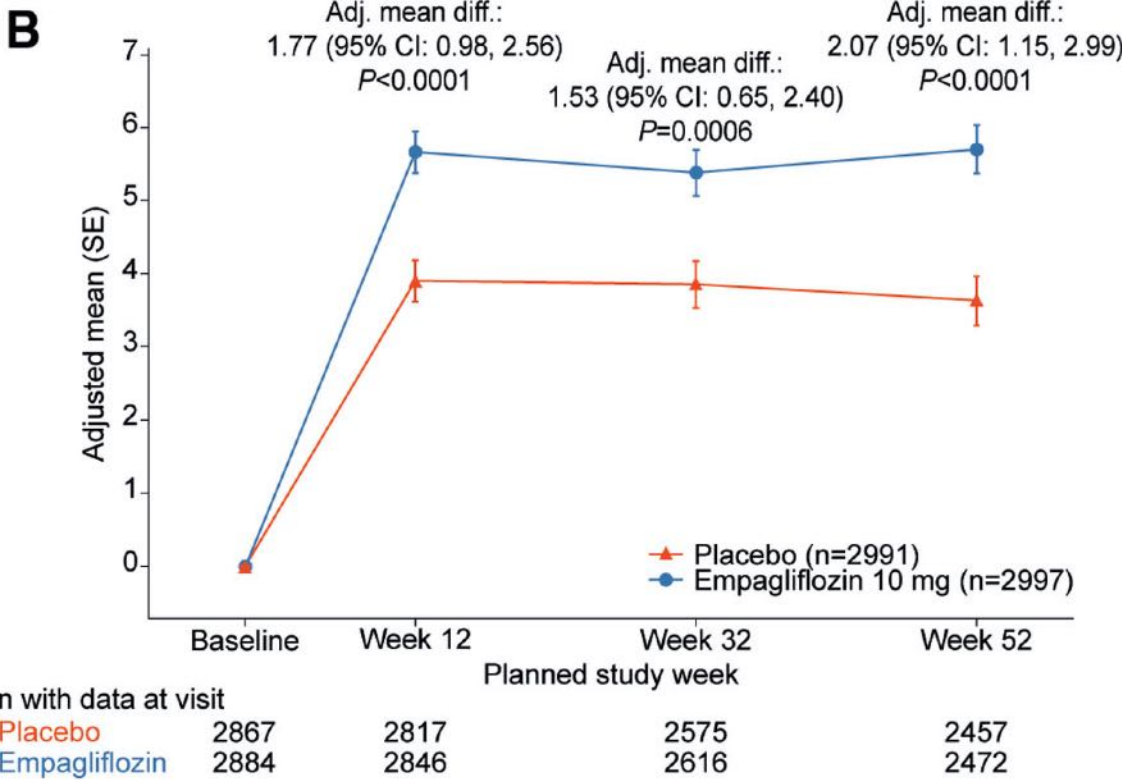
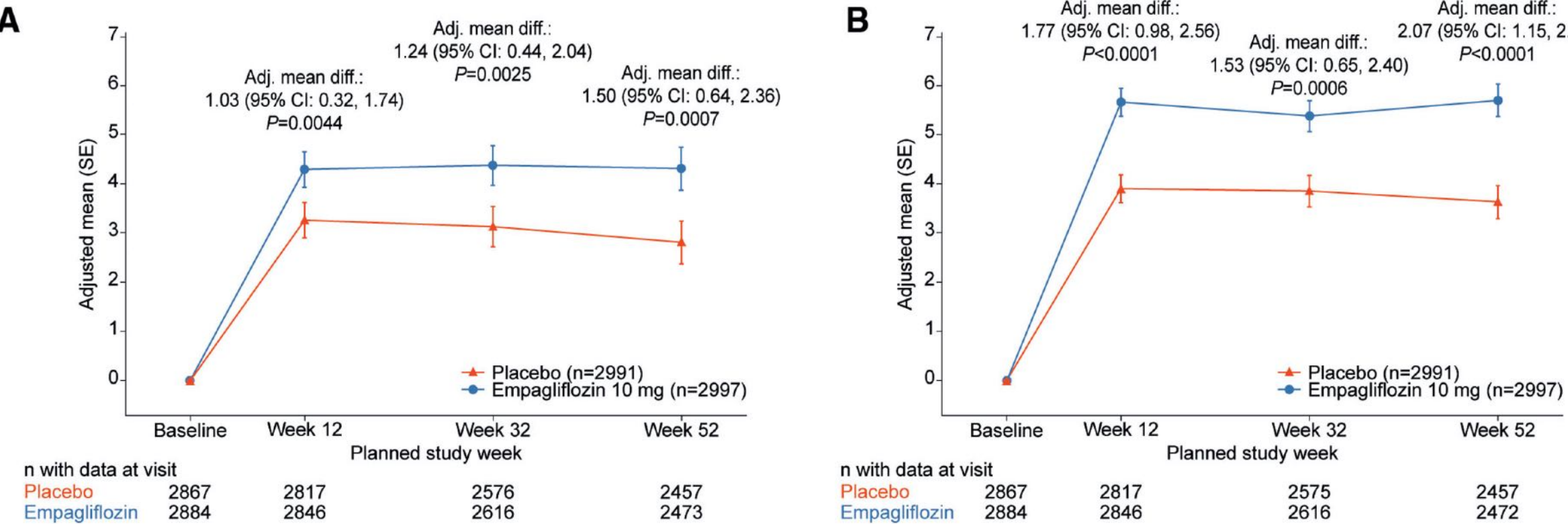
Butler J, et al. Circulation 2022; 145: 184-93

Revisan datos de variables de calidad de vida del PRESERVED (cuestionario KCCQ)

TSS: Frecuencia de síntomas

CSS: Limitación física

OSS: Combina CSS y calidad de vida

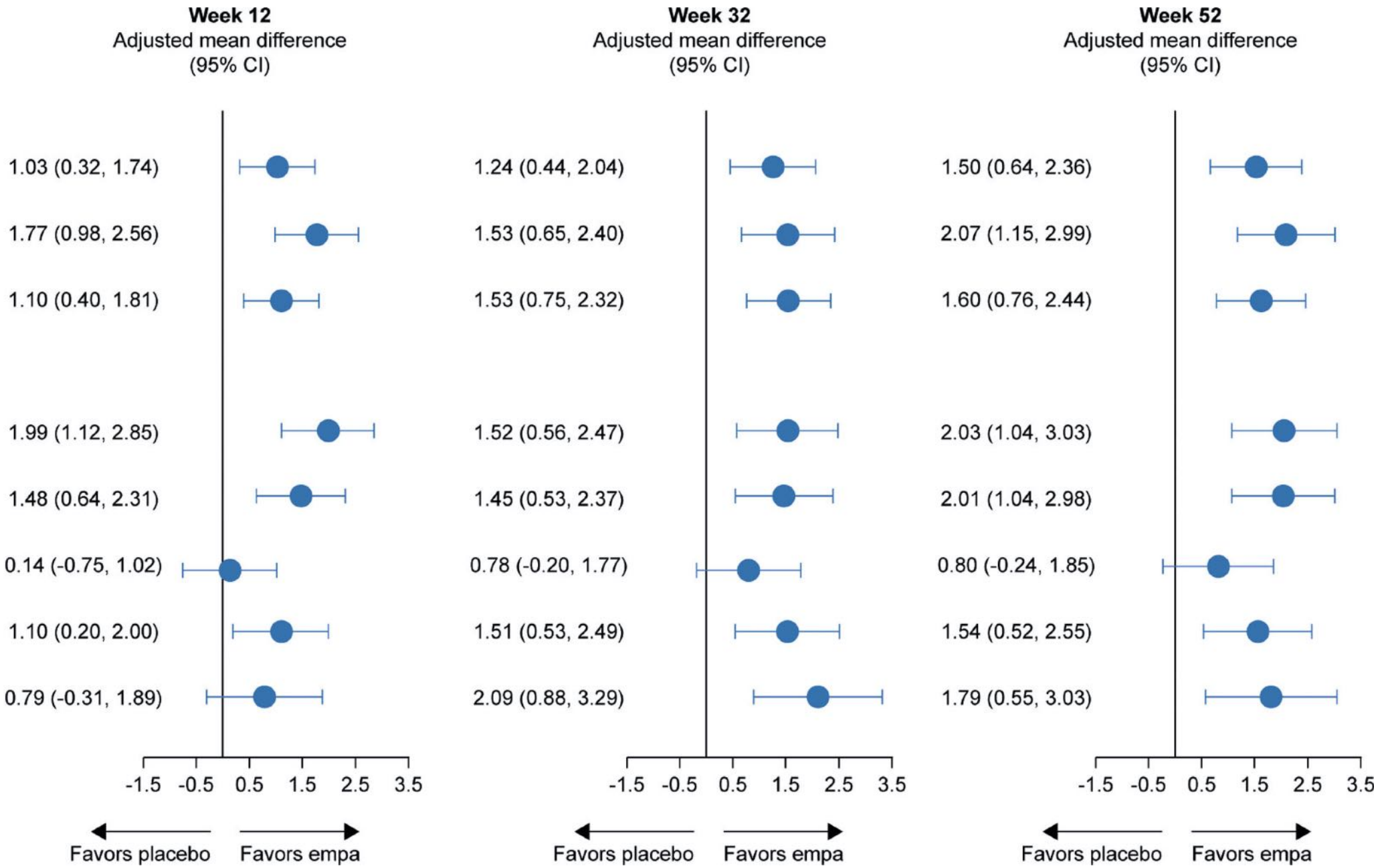


KCCQ scores

Clinical summary score
Total symptom score
Overall summary score

KCCQ subdomains

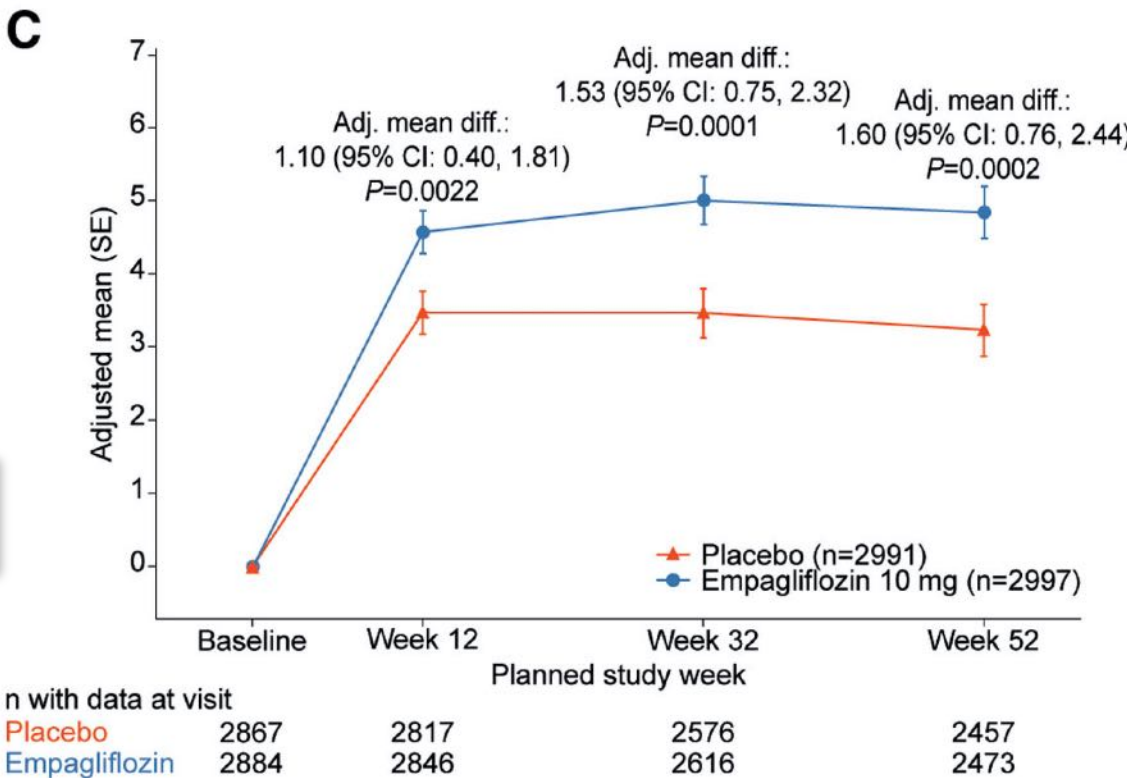
Symptom frequency
Symptom burden
Physical limitation
Quality of life
Social limitation



KCCQ global

TSS

OSS



2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Comentarios a la guía ESC 2021 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica

Visseren FLJ, et al. European Heart Journal 2021; 42: 3227-337

Grupo de trabajo de la SEC para la guía ESC 2021 y Comité de Guías de la SEC. Rev Esp Cardiol 2021

COMENTARIO A LA METODOLOGÍA

Enfoque ambicioso.

Numerosas recomendaciones vigentes en guías específicas previas.

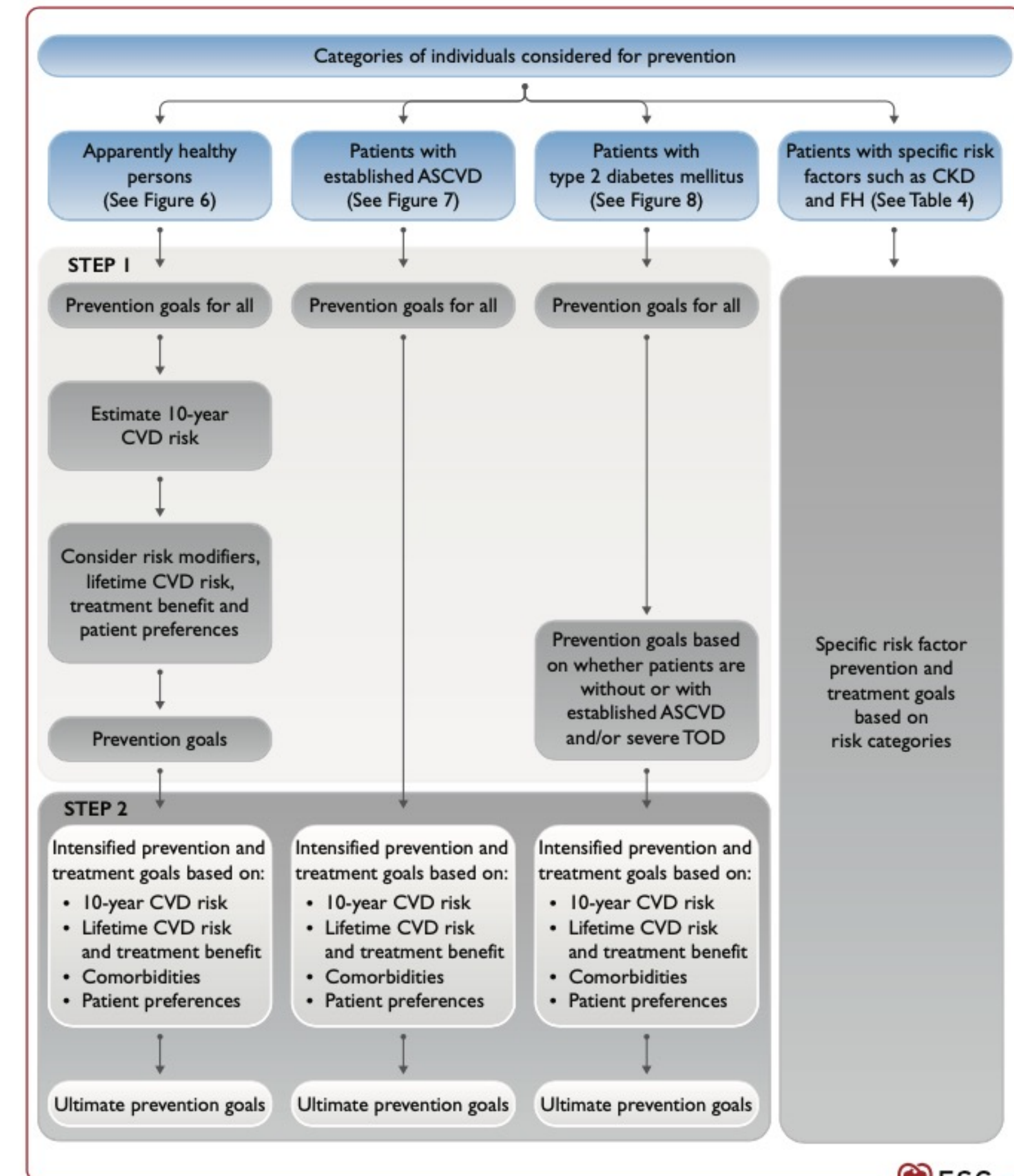
Innovadoras para mejorar la valoración del RCV sobre todo en personas sin antecedentes de eventos cardiovasculares (ECV)

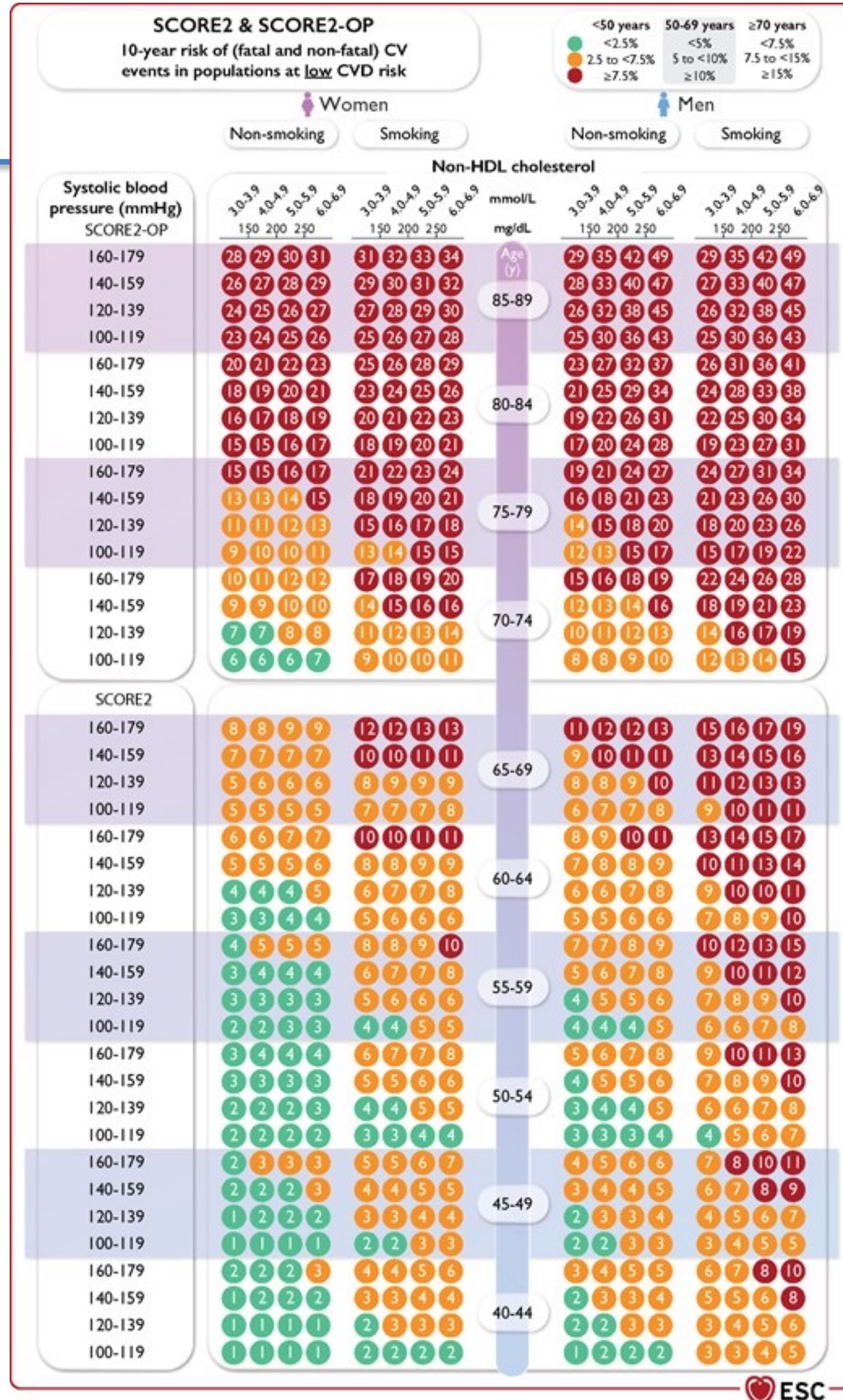
Concepto de “persona aparentemente sana” y “obesidad metabólicamente sana” (personas sin FRCV en transición a alteración glucometabólica)

NUEVAS ESCALAS DE VALORACIÓN DE RIESGO

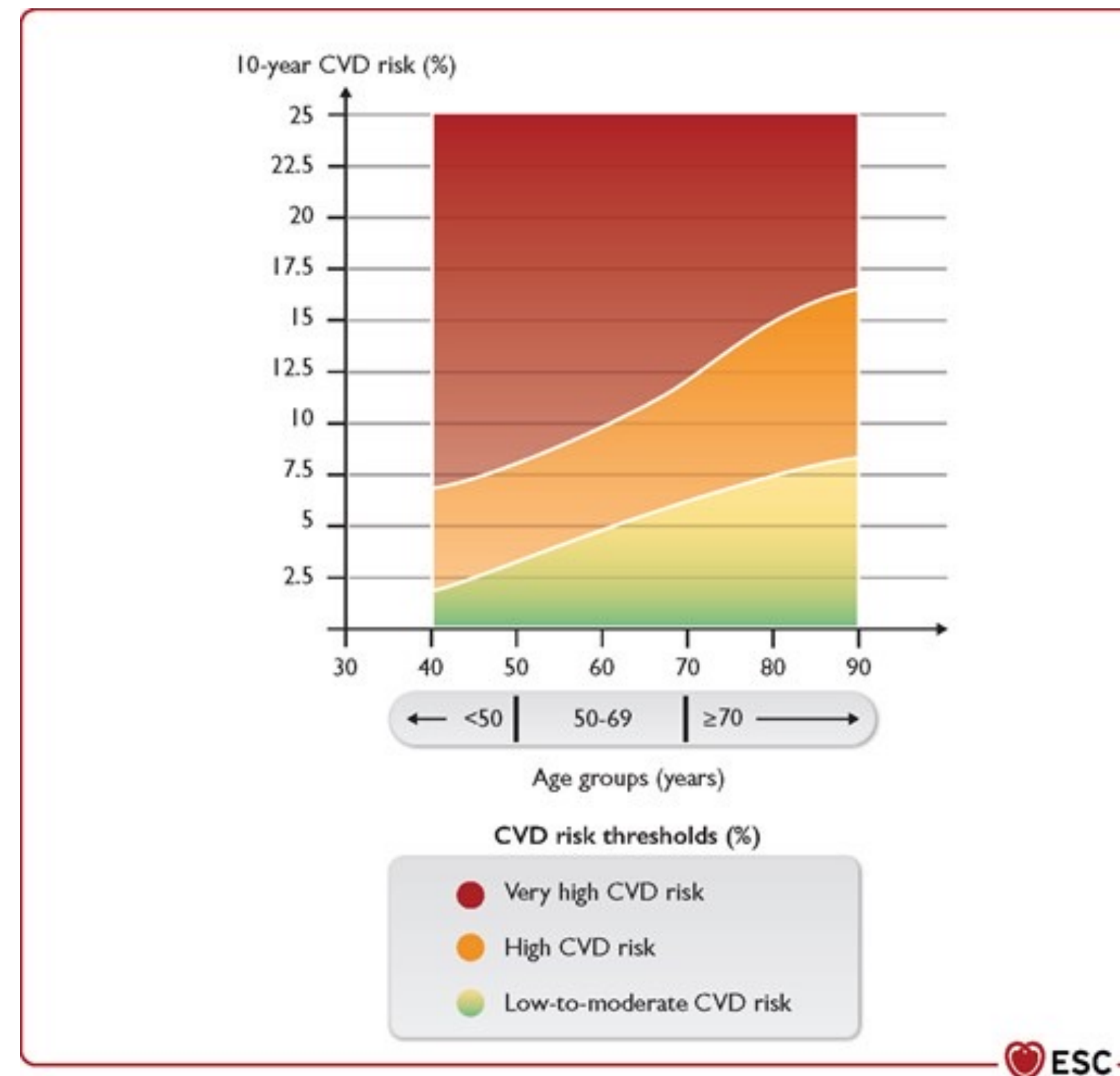
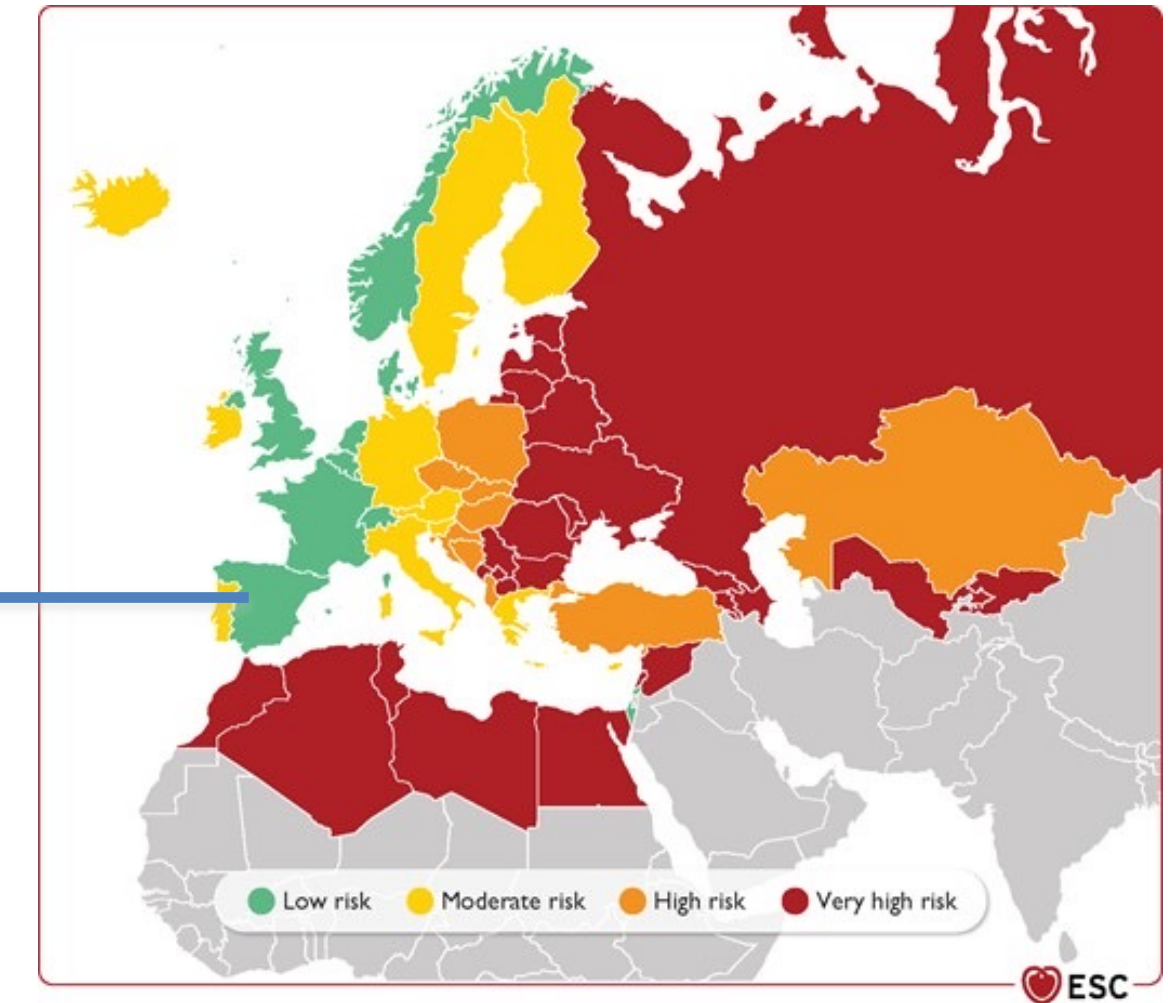
4 grupos de pacientes a la hora de evaluar RCV

En el grupo “aparentemente sano” recomiendan 2 algoritmos SCORE2 para pacientes de 40-69 años (morbilidad y mortalidad) y en mayores de 70 años el SCORE2-OP de valoración de RCV.





NUEVAS ESCALAS DE VALORACIÓN DE RIESGO
SCORE2 y SCORE2-OP: Adaptadas al RCV de cada país
Especial atención a la edad como factor modificador del RCV

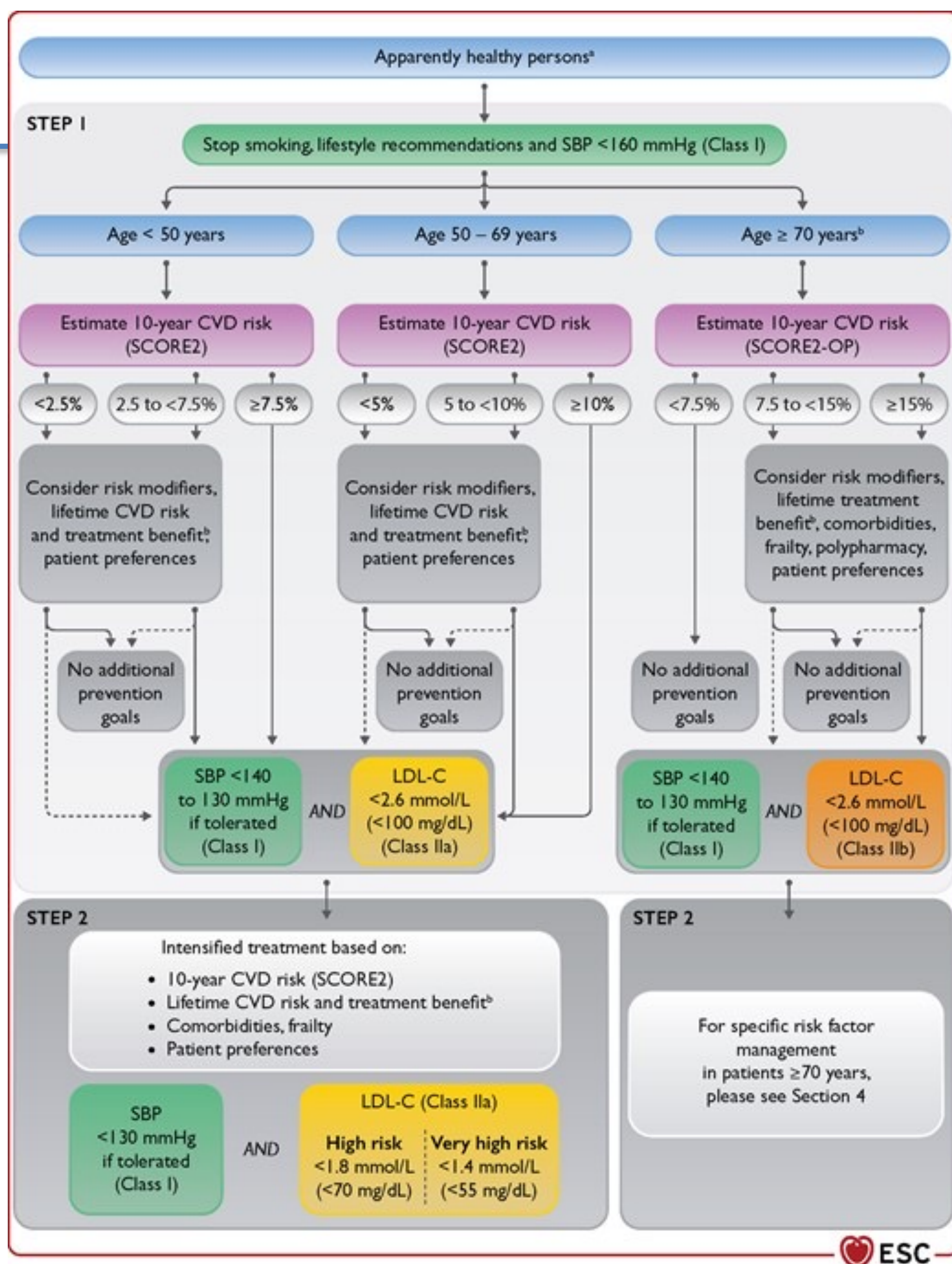


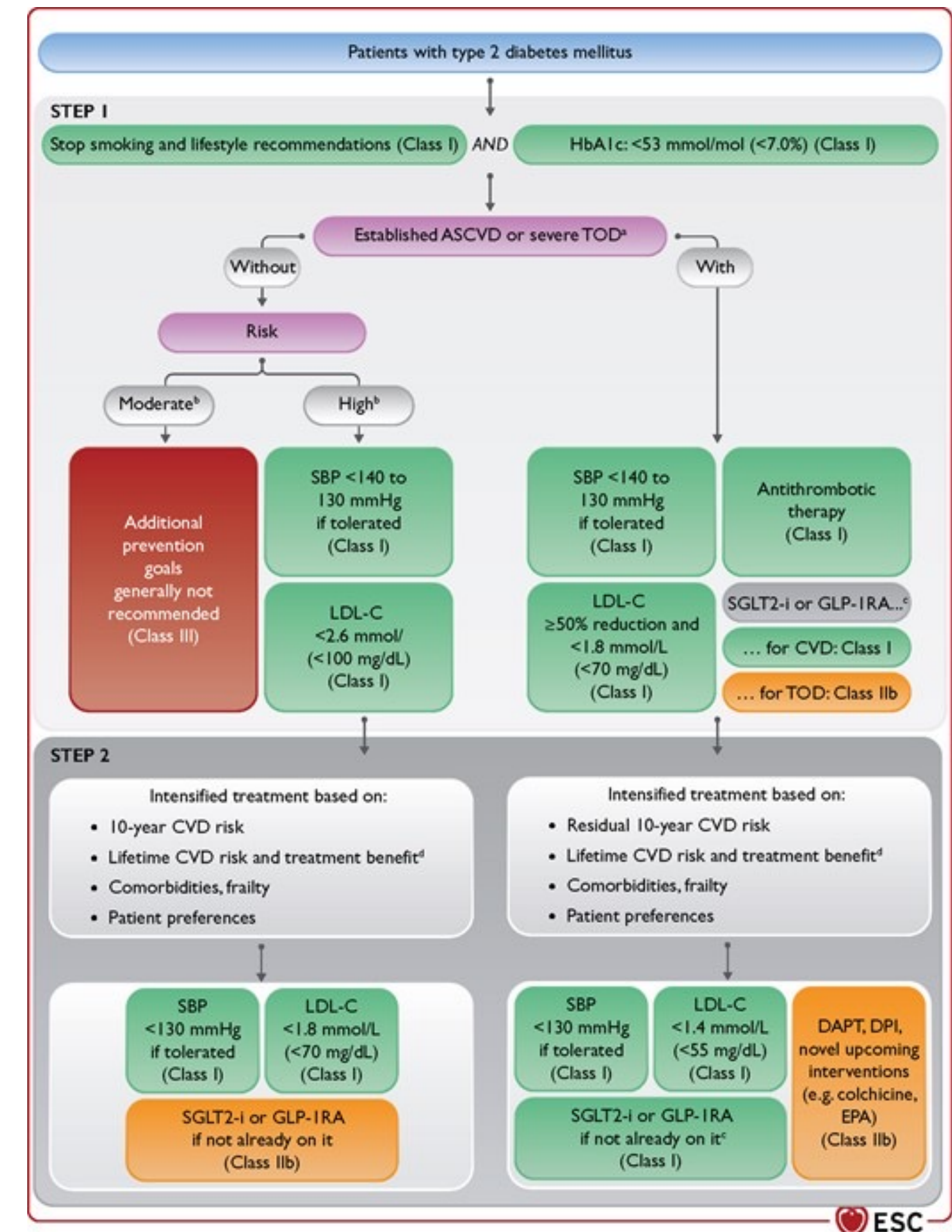
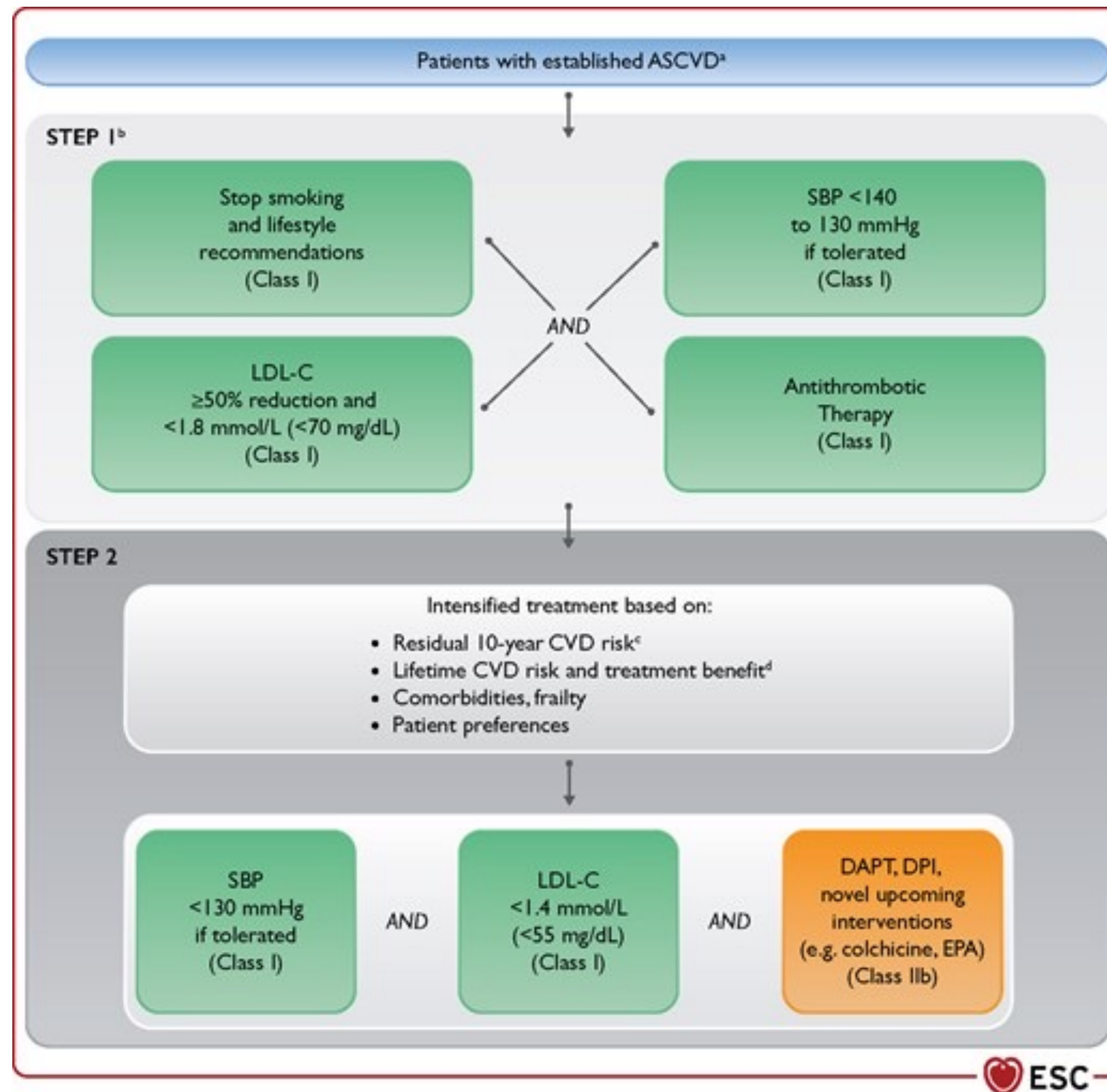
ABORDAJE EN 2 FASES

Primero valorar RCV ajustado a la edad y en función de resultados estrategia general
2ª etapa para intensificar tratamiento en determinados pacientes

NUEVOS POTENCIALES MODIFICADORES DEL RIESGO

- Etnia (multiplicador del RCV 1.3-0.7) en función de la zona
- Estrés
- Fragilidad (que no edad)
- Contaminación aérea
- Y otros conocidos:
 - historia familiar
 - IBT
 - rigidez arterial
 - ecocardiograma
 - grosor íntima-media carotídea...





ASPECTOS POSITIVOS

Aproximación la estimación de riesgo en personas “aparentemente” sanas y abordaje diferente en función de la edad.
Manejo similar a lo ya comentado en otras guías clínicas específicas.
En DM-2 recomiendan iSGLT2 o aGLP1 como primera línea.
En DM-1 recomiendan dapaglifozina (precaución por cetoacidosis)
Rehabilitación cardíaca (IA) en todos los pacientes con IC para reducir el riesgo de hospitalización y muerte

ASPECTOS CONFLICTIVOS

Objetivos iniciales más laxos y en función de RCV plantear objetivos mayores
¿Cuánto tiempo esperar antes de plantear esos objetivos más rigurosos?
Plantea Clopidogrel en lugar de AAS (tras doble antiagregación)
También recomienda AAS en pacientes sin IAM pero con hallazgo de enfermedad coronaria en pruebas de imagen
Recomienda AAS en pacientes con DM y RCV alto/muy alto



Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbation

Jiminez D, et al. JAMA 2021; 326: 1277-85

La ETEV es prevalente en los pacientes con agudizaciones de EPOC y en muchas ocasiones la agudización no es tal sino que otras patologías pueden producir síntomas similares.

Inconvenientes de una búsqueda activa de ETEV: radiación, contrastes, coste, relevancia clínica de los hallazgos, riesgos de la anticoagulación...

Punto de partida del estudio: no hay ensayos clínicos que hayan evaluado si una búsqueda activa de ETEV puede mejorar el pronóstico de estos pacientes

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio no ciego realizado en 18 hospitales españoles entre 2014 y 2020.

Pacientes que ingresan por exacerbación de EPOC.

Excluían pacientes con sospecha de TEP al ingreso o con neumonía, neumotórax o necesidad de VMI.

Randomización 1:1 (búsqueda activa vs manejo convencional)

Grupo búsqueda activa: DD y en caso de resultado positivo se realizaba TC protocolo TEP.

Endpoint primario: compuesto mortalidad - reingreso por EPOC - recidiva de ETEV sintomática.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

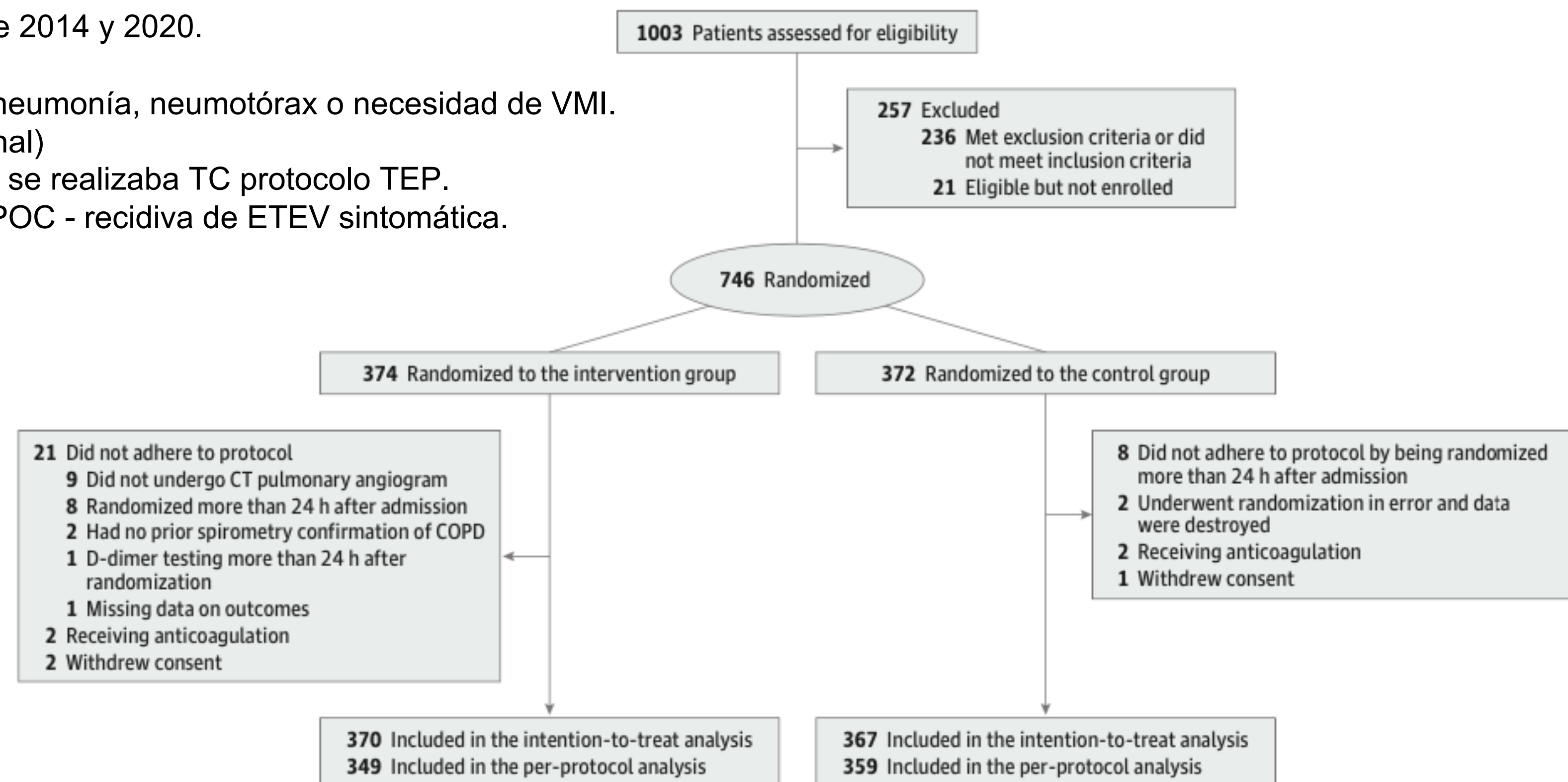
Características similares de los pacientes en ambos grupos.

Grupo activo: 49.6% tenían DD negativo, aunque en el 6% se realizó TC con resultado negativo.

En los pacientes con DD positivo se demostró TEP en el 8.8% (16 pacientes):

- 7 pacientes con TEP central
- 7 pacientes con TEP segmentaria
- 2 pacientes con TEP subsegmentario

Prevalencia del 4.6% de TEP en el grupo activo



RESULTADOS

Endpoint primario: sin diferencias significativas.

Otras variables secundarias: recurrencia de ETEV, reingreso por EPOC, estancia media, mortalidad por cualquier causa, hemorragias graves... también sin diferencias significativas.

DISCUSIÓN

Prevalencia de TEP similar a la descrita en otros estudios.

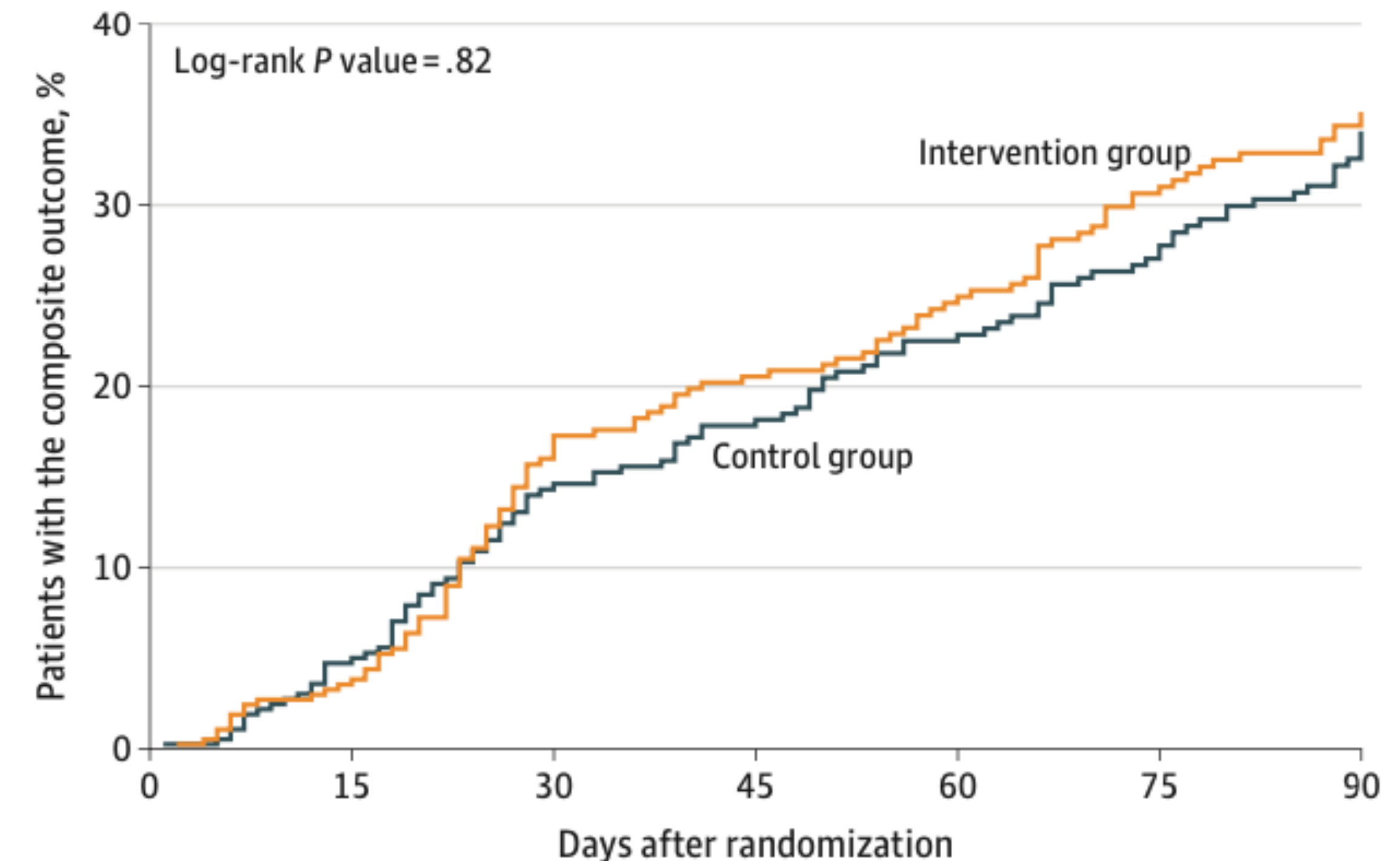
¿Utilidad del TC para detectar otras patologías? En este estudio cambios relevantes de tratamiento solo en un 23% de casos y sin aparente mejoría del pronóstico a 3 meses.

FORTALEZAS

Estudio diseñado en una situación de práctica clínica habitual
Muestra amplia
Resultados generalizables

LIMITACIONES

Estudio no ciego.
Posibilidad de sesgo: se excluían pacientes por sospecha de TEP por no ir al grupo de intervención (¿?)
En el endpoint primario se valoran reingresos por EPOC
(cuestionan el peso de la variable respecto a las otras dos)



CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients hospitalized for an exacerbation of COPD, the addition of an active strategy for the diagnosis of PE to usual care, compared with usual care alone, did not significantly improve a composite health outcome. The study may not have had adequate power to assess individual components of the composite outcome.

Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism

Freund Y, et al. JAMA 2021; 326: 2141-9

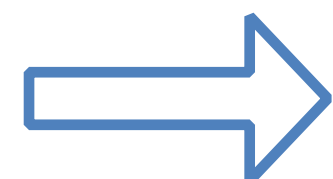
Estrategia basada en DD -> Sobreutilización de TC con el consiguiente aumento de costes.

Por eso tenemos alternativas:

- Escala PERC
- Punto de corte del DD ajustado por edad (Edad x 10 ng/ml en mayores de 50 años)

Punto de partida: utilidad de la escala YEARS. Consiste en tres criterios:

- El diagnóstico más probable es el TEP
- Signos clínicos de TVP
- Hemoptisis



1 positivo: TAC

Escala PERC

Edad > 50 años
Frecuencia cardiaca > 100 lpm
SaO₂ < 95%
Hemoptisis
Inflamación unilateral de pierna
Antecedente de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar
Traumatismo o cirugía reciente
Administración de estrógenos exógenos

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico en hospitales franceses y españoles realizado entre Oct/19 y Oct/20.

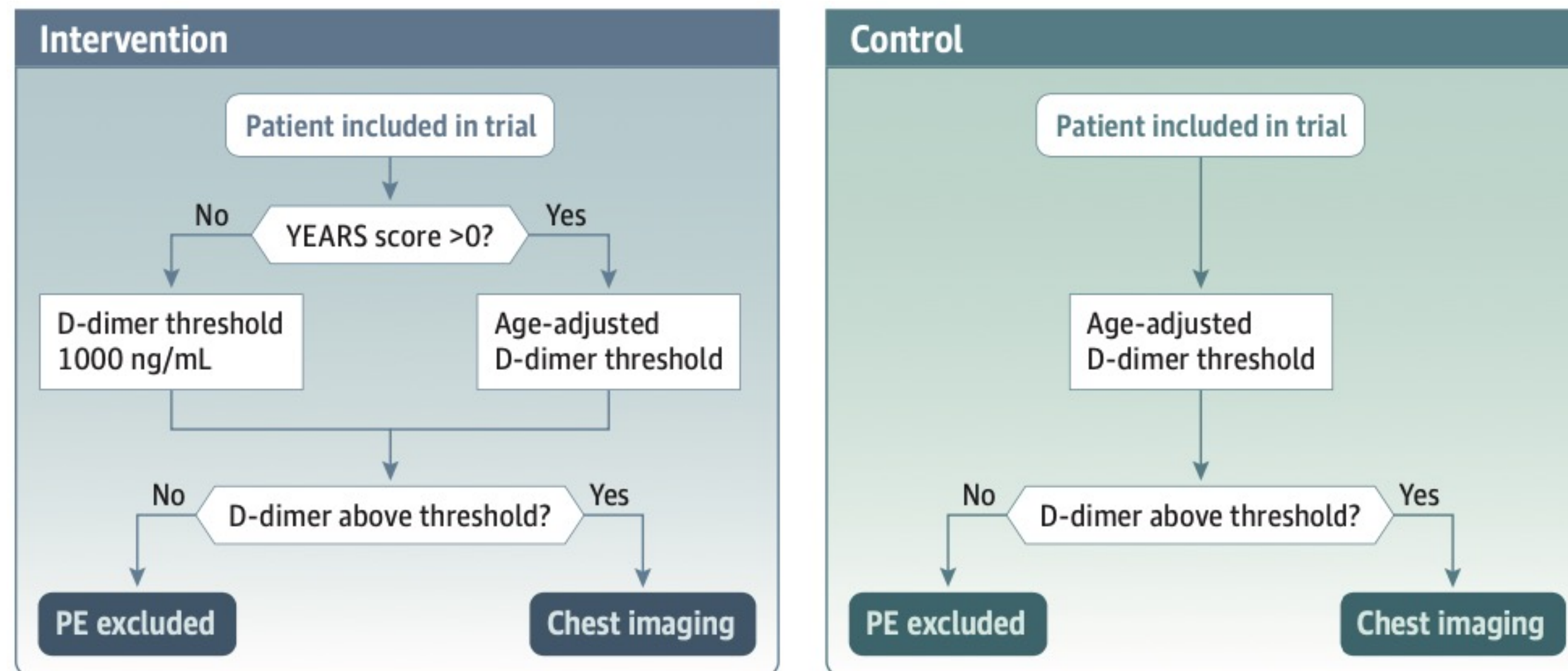
Se incluyeron pacientes con sospecha de TEP según criterio subjetivo del médico

- Baja probabilidad subjetiva y puntuación en la escala PERC > 1 punto.
- Probabilidad media de TEP independientemente de la escala PERC.

Criterios de exclusión: pacientes anticoagulados, diagnóstico reciente de ETEV.

Randomización 2 estrategias: YEARS vs DD ajustado por edad.

Endpoint primario: fallo de la estrategia... ETEV en los 3 meses siguientes después de acudir a Urgencias



RESULTADOS

1271 pacientes. Edad Media 55 años. Predominio de mujeres (58%).
Diagnóstico de TEP 7.4% en estrategia YEARS vs 6.7% en control.
Porcentaje de error a 3 meses 0.15% vs 0.90%
Tampoco hay diferencias en variables secundarias a 3 meses: reingresos, mortalidad, estancia media...

DISCUSIÓN

La utilización de la escala YEARS no fue inferior comparada con el DD ajustado por edad. Se realizó un 10% menos de TC frente al grupo control.
En estudios previos la prevalencia de TEP era en torno al 13%; aquí es inferior y lo relacionan con la introducción de un 80% de pacientes con una puntuación de 0 en la escala YEARS

FORTALEZAS

80% YEARS=0 implica pasar a DD>1000.
Este punto de corte fue seguro a 3 meses (ningún caso con ETEV en el seguimiento).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among ED patients with suspected PE, the use of the YEARS rule combined with the age-adjusted D-dimer threshold in PERC-positive patients, compared with a conventional diagnostic strategy, did not result in an inferior rate of thromboembolic events.

Table 2. Primary End Point (Occurrence of a VTE Event at 3 Months)

Variable	Intervention group (n = 726)	Control group (n = 688)	Difference (97.5% 1-sided CI)	
			Adjusted ^a	Unadjusted
Per-protocol population ^b				
No.	648	623		
VTE at 3 mo, No. (%) [95% CI]	1 (0.15) [0.00 to 0.86]	5 (0.80) [0.26 to 1.86]	-0.64 (-∞ to 0.21)	-0.65 (-∞ to 0.17)
Randomized population ^c				
No.	726	688		
VTE at 3 mo, No. (%) [95% CI]	3 (0.41) [0.09 to 1.20]	6 (0.87) [0.32 to 1.89]	-0.49 (-∞ to 0.36)	-0.46 (-∞ to 0.45)

LIMITACIONES

Desviaciones del protocolo: 29 pacientes con TC a pesar de DD negativo y 11 pacientes sin TC con DD positivo...
Faltan datos de seguimiento en algunos pacientes (37)
Posibilidad de sesgos al utilizar criterio clínico subjetivo

EDITORIAL

Estrategia compleja: primero criterio clínico + PERC... después YEARS y luego DD...
Desde la perspectiva del paciente el beneficio es escaso. Además un TC puede ayudar a diagnosticar patologías alternativas
Recuerda que el criterio clínico (razonado y fundamentado) nunca debe ser sustituido por un algoritmo.

*Muchas
gracias!*