

# Sesión bibliográfica



**MAYO CLINIC PROCEEDINGS**

Timoteo Cámara

Abril-2024



# Inadequate Reporting of Cointerventions, Other Methodological Factors, and Treatment Estimates in Cardiovascular Trials: A Meta-Epidemiological Study

Jonas Bührer, MD; Cinzia Del Giovane, PhD; Baris Gencer, MD, MPH;  
Luise Adam, MD; Christina Lyko, MD; Martin Feller, MD, MSc;  
Bruno R. Da Costa, PhD; Drahomir Aujesky, MD, MSc; Douglas C. Bauer, MD;  
Nicolas Rodondi, MD, MAS; and Elisavet Moutzouri, MD, PhD

- Ensayos controlados aleatorizados (ECA) => mayor nivel de evidencia
- Sujetos a sesgos => en la aleatorización (cegamiento inadecuado), la recopilación de datos, durante el seguimiento o la evaluación de resultados
- Los ensayos con asignaciones inadecuadas se asocian con estimaciones más grandes del efecto del tratamiento <sup>1</sup>
- 2/3 de los ensayos cardiovasculares no informaron adecuadamente las cointervenciones <sup>2</sup>
- La financiación/patrocinio de la industria también pueden introducir sesgos <sup>3</sup>

1.- Savovic J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of metaepidemiological studies. Health Technol Assess. 2012;16(35):1- 82.

2.- Moutzouri E, et al. Low reporting of cointerventions in recent cardiovascular clinical trials: a systematic review. J Am Heart Assoc. 2020;9(12):e014890

3.- Flacco ME, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. J Clin Epidemiol. 2015;68(7):811-820

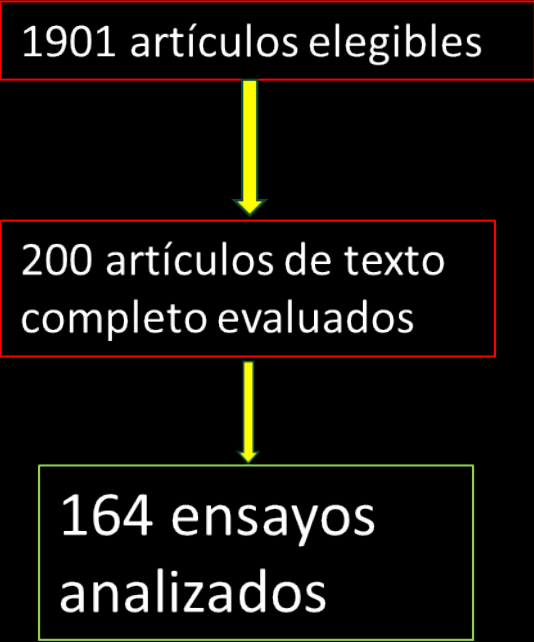
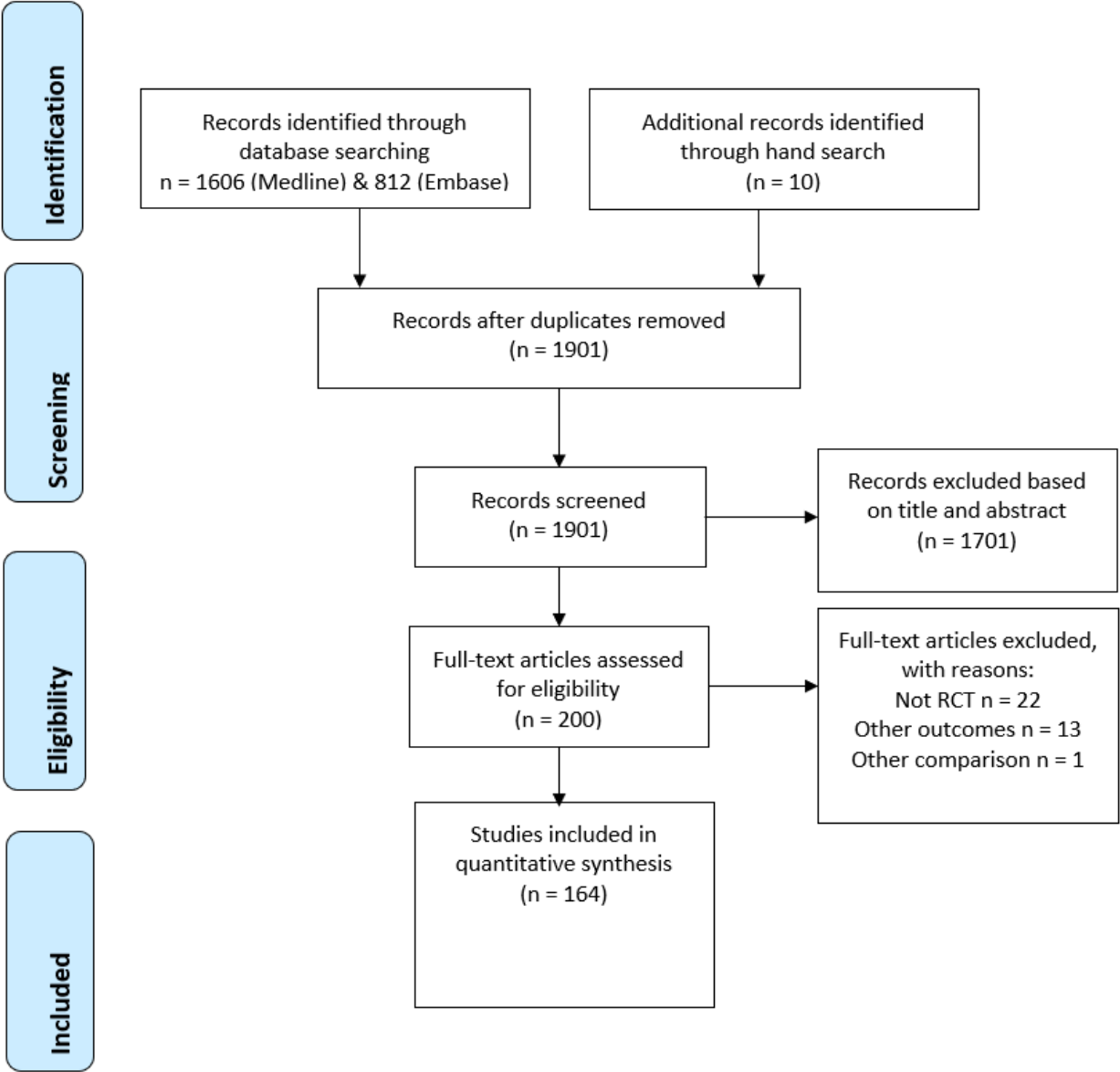
# Método

- Objetivo:
  - Calcular el efecto de las cointervenciones, el cegamiento, el sesgo debido a la desviación de la intervención prevista, la financiación y el diseño del estudio sobre los resultados de los ensayos cardiovasculares
  - Objetivo 2º: detectar giros, definidos como informes, interpretaciones o extrapolaciones engañosas de los resultados del estudio.
- Metaanálisis de ensayos
- Búsqueda en Medline/Embase (desde 1-1-2011 hasta 1-7-2021) de ensayos que evalúan intervenciones farmacológicas sobre resultados clínicos cardiovasculares publicados en 5 revistas de alto impacto
- 4 revisores evalúan la información (ajustados a pautas de revisiones y metanálisis PRISMA <sup>4</sup>)
- Análisis de efectos aleatorios de metarregresión, expresados como cocientes de probabilidades (CP ó ROR)=> Los CP de >1,0 indican ensayos de calidad más baja con estimaciones de tratamiento más grandes.

# Información a evaluar por 4 revisores

- características básicas del ensayo (revista, año de publicación y área clínica de interés)
- diseño del estudio (superioridad frente a no inferioridad)
- tipo de intervención y comparador
- resultados
- número de participantes y número de eventos en cada grupo
- duración del seguimiento
- información sobre los métodos de cegamiento, personal de atención médica y evaluadores de resultados
- información sobre cointervenciones (adecuada o ineducadamente)
- implementación de tratamiento en estudio
- adherencia al tratamiento del estudio
- cruces
- tipo de análisis estadístico
- fuente de financiamiento (industrial/no industrial).

Desde 2011 a 2021



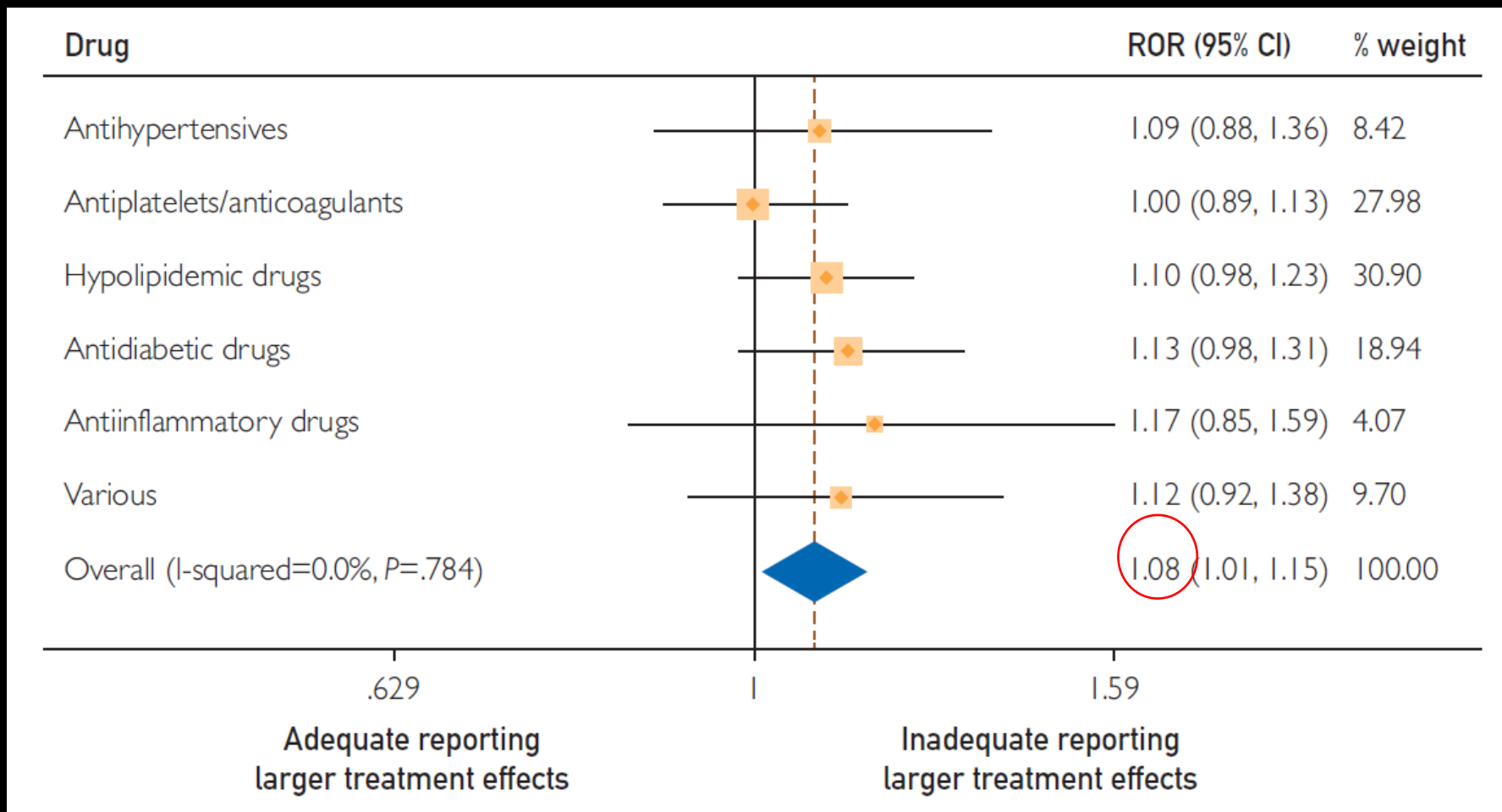
Variables	Cointerventions reported (n=42), n (%)	Cointerventions not adequately reported (n=122), n (%)
Journal		
New England Journal of Medicine	30 (71.4)	78 (63.9)
Lancet	7 (16.7)	15 (12.3)
Journal of the American Medical Association	5 (11.9)	26 (21.3)
British Medical Journal	—	1 (0.8)
Annals of Internal Medicine	—	2 (1.6)
Type of comparator		
Placebo	22 (76.2)	93 (76.2)
Active	10 (23.8)	29 (23.8)
Trial design		
Superiority	11 (26.2)	29 (23.8)
Noninferiority/equivalence	31 (73.8)	93 (76.2)
Type of funding source		
Industry sponsored	28 (66.7)	104 (85.2)
Nonindustry	14 (33.3)	18 (14.8)
Type of intervention <sup>a</sup>		
Antihypertensives/diuretics/heart failure treatments	3 (7.14)	12 (9.8)
Antiplatelets/anticoagulants	19 (45.2)	44 (36.1)
Lipid-modifying medications	5 (11.9)	11 (11.5)
Antidiabetics	10 (23.8)	15 (12.3)
Antiinflammatory, antirheumatic, antineoplastic	1 (2.4)	9 (7.4)
Cardiac therapy <sup>b</sup>	0 (0)	6 (4.9)
Various <sup>c</sup>	4 (9.5)	22 (18.0)

Características del ensayo según  
el informe de cointervenciones  
N = 164

- 124 ensayos (74%) no informaron adecuadamente las cointervenciones
- 89 (54 %) no proporcionaron información sobre las cointervenciones
- 70 (43 %) tuvieron riesgo de sesgo por cegamiento inadecuado.
- 86 (53%) tenían riesgo de sesgo por desviación de intervenciones previstas.
- 144 (88%) fueron financiados por las industrias.
- los ECA patrocinados por la industria con mayor frecuencia no informaron cointervenciones.
- 12 (7%) no proporcionaron información sobre la adherencia a la medicación; y 57 ensayos (35 %) informaron una adherencia insuficiente (<80 %) a la medicación del ensayo
- Se identificaron 23 (14%) ensayos con un giro en informe y la interpretación de los resultados que no coincide con los resultados reales.

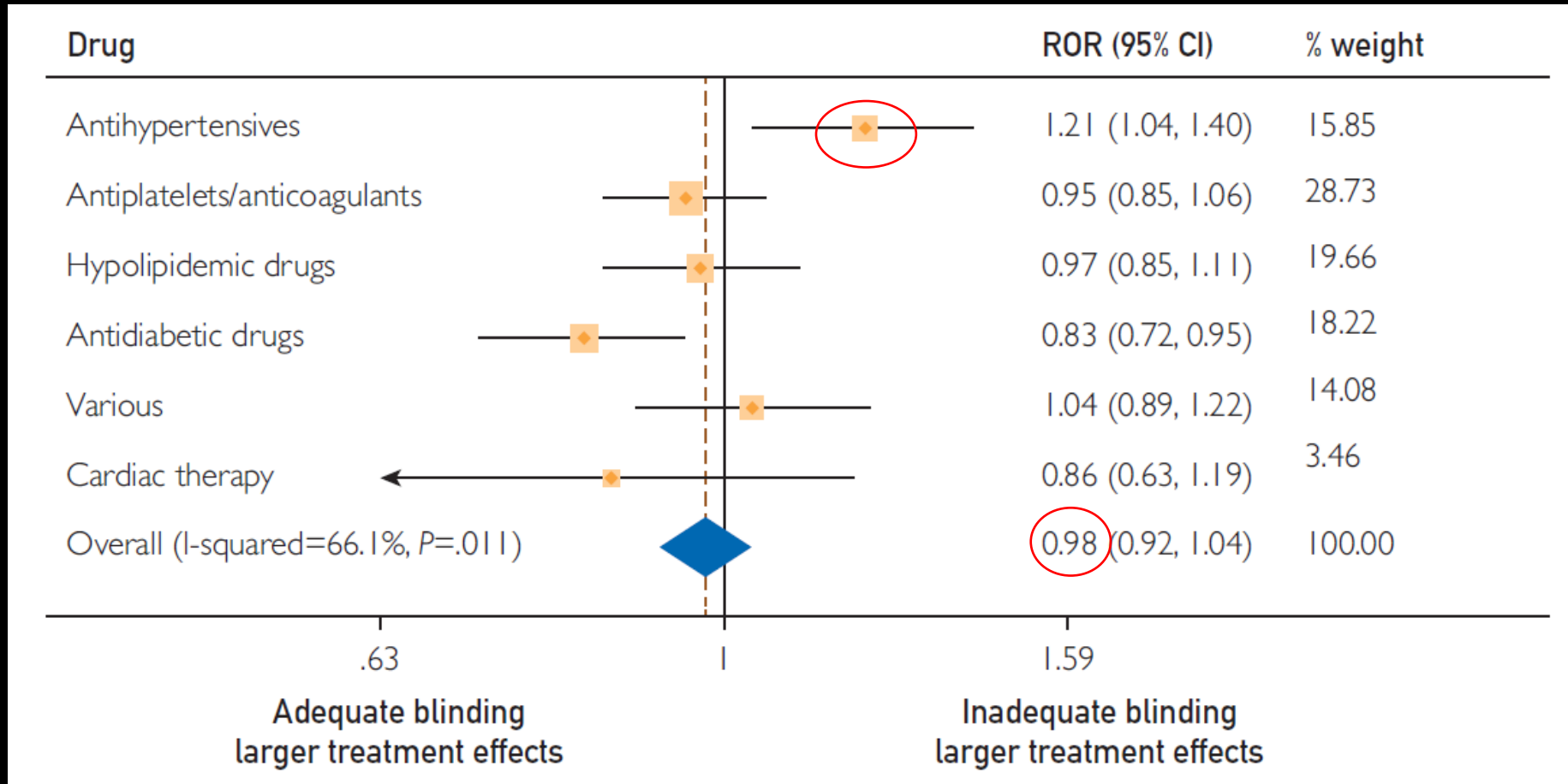


## Asociación de informe de cointervenciones y estimaciones del efecto del tratamiento



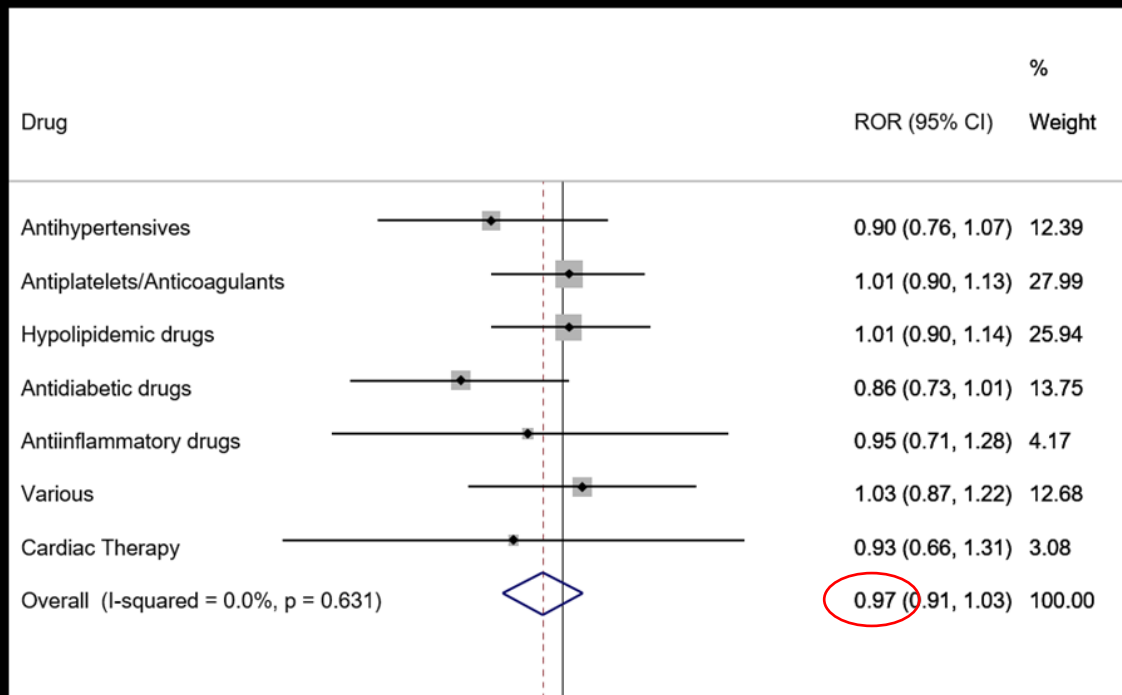
Los ensayos con informes inadecuados de las cointervenciones tenían estimaciones de tratamiento más grandes para el criterio principal de valoración

# Asociación del riesgo de sesgo por cegamiento inadecuado y estimaciones del efecto del tratamiento

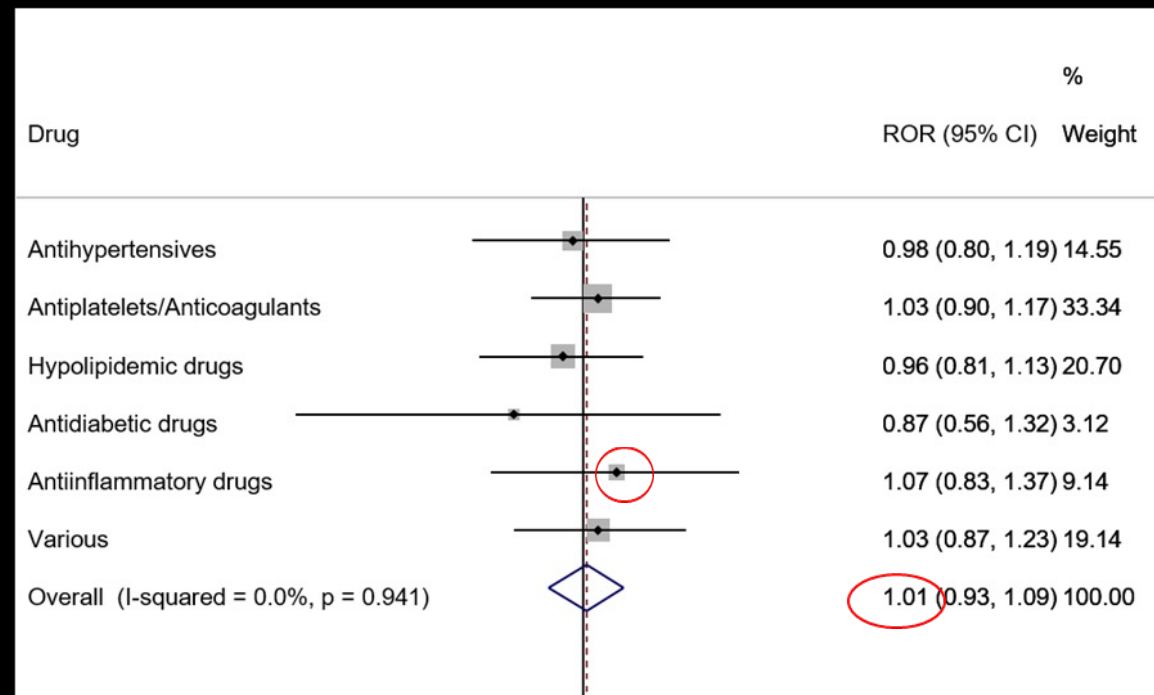


Sin asociación significativa con los resultados del cegamiento

## Asociación del riesgo de sesgo por desviación de las intervenciones previstas y estimaciones del efecto del tratamiento



## Asociación del riesgo de sesgo por financiación de industria y estimaciones del efecto del tratamiento



Sin asociación significativa con los resultados desviación de las intervenciones previstas o la financiación

Resultados de metarregresión sobre la asociación de informes de cointervención con estimaciones de tratamiento:  
análisis de sensibilidad <sup>a, b</sup>

<b>Análisis de sensibilidad</b>	<b>n</b>	<b>ROR (IC del 95 %)</b>
Todos los ECA por grupos ajustando por tipo de estudio (superioridad, no inferioridad)	162	1,08 (1,02-1,15)
Todos los ECA por grupos ajustando el riesgo de sesgo debido al desenmascaramiento	162	1,07 (1,00-1,14)
Todos los ECA por grupos ajustados por financiación	162	1,10 (1,02-1,18)
Todos los ECA por grupos después del abandono de fármacos muy potentes	157	1,07 (1,01-1,13)
Todos los ECA por grupos después de abandonar los ensayos con antidiabéticos se detuvieron prematuramente	160	1,07 (1,00-1,14)
Todos los ECA por grupos después de abandonar los ensayos sobre antihipertensivos se detuvieron prematuramente	159	1,07 (1,01-1,14)

Los principales resultados se mantuvieron iguales una vez ajustados por el tipo de estudio

# Conclusiones

- En los grandes ensayos cardiovasculares recientes
  - los que informan inadecuadamente las cointervenciones mostraron estimaciones más grandes del efecto del tratamiento (sobrestimación del beneficio terapéutico del 8% para la variable principal)
  - no se encontró sobreestimación del beneficio terapéutico por cegamiento inadecuado (excepto en fármacos antihipertensivos), o por sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas o por financiación de la industria.
- Desviarse del protocolo y no informar cointervenciones => marcador de menor calidad del estudio
- Las posibles cointervenciones deben identificarse al redactar el protocolo

- **Pros**

- Criticas a los ensayos
- Metaanálisis de grandes ensayos cardiovasculares (nivel evidencia A)

- **Contras**

- Criterios de evaluación subjetivos de revisores (recomendación IIb)
- Solo grandes ensayos en revistas de alto impacto.
- heterogeneidad de los ensayos
- Nº de ensayos analizados pequeños (limita el análisis por categorías de medicamentos o en los no patrocinados por industria)

# Impact of Professional Society Guideline Publications in Medicine Subspecialties From 2012 to 2022: Implications for Clinical Care and Health Policy

Nikita Jhavar, MD; William Klaus Mai, MD; Artur Schneider, DO;  
William Michael Schmidt, MD; Guozhen Xie, BS; Abhishek Sharma, MBBS;  
Christopher Bennett Parker; and Fred Kusumoto, MD

- Guías clínicas => parte integral en la atención clínica de pacientes.
- Implicaciones en política de salud, evaluación de calidad, responsabilidad médica, educación y pago.
- Importante la transparencia, la composición del grupo, las relaciones con la industria, la articulación de recomendaciones y la base de evidencia.
- Gran cantidad de guías de sociedades, con variedad de directrices y de muchos países.
- Sistema de clasificación según nivel de evidencia A, B y C (calidad alta, moderada y baja)
- Muchas recomendaciones de guías están respaldadas por nivel de evidencia C (más bajo)  
=> basado en opinión de expertos o estudios observacionales limitados
- Las sociedades de cardiología han creado documentos que no son guías pero brindan recomendaciones utilizando el formato estándar y lenguaje de las guías



Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible según la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

### Niveles de Evidencia

- Ia.** La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Ib.** La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
- Ila.** La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
- Ilb.** La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
- III.** La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
- IV.** La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

### Grados de Recomendación

- A.-** Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. Recoge niveles de evidencia Ia y Ib
- B.-** Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. Recoge niveles de evidencia Ila, Ilb y III. recoge el nivel de evidencia IV
- C.-** La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso.
- X.-** Existe evidencia de riesgo para esta intervención

**Tabla 2.** Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

**Tabla 1.** Clases de recomendaciones

	Definición	Expresiones propuestas	
Clases de recomendaciones	<b>Clase I</b>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, efectivo.	Se recomienda o está indicado
	<b>Clase II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un tratamiento o procedimiento.	
	<b>Clase IIa</b>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
	<b>Clase IIb</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.	Se puede considerar
	<b>Clase III</b>	Evidencia o acuerdo general en que un tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.	No se recomienda

# Método

- Objetivo: evaluar las guías de las subespecialidades más grandes de la medicina interna y sus recomendaciones
- Revisión de documentos de guías clínicas y recomendaciones de cardiología, neumología, gastroenterología, nefrología, hematología/oncología, endocrinología y enfermedades infecciosas desde 2012 hasta 2022
- Parámetros: transparencia en la metodología, conflictos de interés, clase de recomendación y nivel de evidencia.
- Comparación con las recomendaciones del Instituto de Medicina Americano para documentos confiables sobre guías <sup>1</sup>

**TABLE 1. Recommendation Numbers and LOE Data Collected from 2012 to 2022 for Societies within Major Internal Medicine Subspecialties<sup>a</sup>**

Specialty society	Recommendations, n (%)			Level of evidence, n (%)			
	Total	Class I	Class II	Class III	A	B	C
<b>Cardiology</b>							
AHA/ACC	2883	1363 (47)	1249 (43)	271 (9)	283 (10)	1611 (56)	989 (34)
ESC	4164	2244 (54)	1531 (37)	389 (9)	738 (18)	1212 (29)	2214 (53)
Total	7047	3607 (51)	2780 (39)	660 (9)	1021 (15)	2823 (40)	3203 (46)
<b>Hematology/oncology</b>							
ASCO	2837	1403 (49)	1270 (45)	164 (6)	717 (25)	733 (26)	1387 (49)
ASH	393	60 (15)	245 (62)	88 (22)	13 (3)	71 (18)	309 (79)
NCCN	2424	157 (6)	2267 (94)	0 (0)	2161 (89)	106 (4)	0 (0)
Total	5654	1620 (29)	3782 (63)	252 (4)	2891 (51)	910 (16)	1696 (30)
<b>Pulmonary</b>							
ATS	511	177 (35)	286 (56)	48 (9)	25 (5)	140 (27)	346 (68)
ACCP	1076	401 (37)	675 (63)	0 (0)	65 (6)	295 (27)	716 (67)
SCCM	541	128 (24)	338 (59)	75 (14)	27 (5)	107 (20)	407 (75)
Total	2128	706 (33)	1299 (61)	123 (6)	117 (5)	542 (25)	1469 (69)
<b>Gastroenterology</b>							
ACG	1195	556 (47)	621 (52)	18 (2)	82 (7)	308 (26)	805 (67)
AGA	825	489 (59)	253 (31)	83 (10)	40 (5)	192 (23)	593 (72)
Total	2020	1045 (52)	874 (43)	101 (1)	122 (6)	500 (25)	1398 (69)
<b>Endocrinology</b>							
AACE	936	419 (45)	481 (51)	36 (4)	314 (34)	285 (30)	337 (36)
ES	711	226 (32)	336 (47)	79 (11)	46 (6)	181 (25)	404 (57)
Total	1647	645 (39)	817 (50)	115 (7)	360 (22)	466 (28)	741 (45)
<b>Infectious Disease</b>							
IDSA	1546	1115 (72)	65 (4)	365 (24)	166 (11)	493 (32)	887 (57)
ASM	32	25 (78)	3 (9)	4 (13)	8 (25)	9 (28)	15 (47)
Total	1578	1140 (72)	68 (4)	369 (23)	174 (11)	502 (32)	902 (57)
<b>Nephrology</b>							
NKF	888	293 (33)	456 (51)	139 (16)	122 (14)	228 (26)	538 (61)
ASN	449	148 (33)	296 (66)	5 (1)	N/A	N/A	N/A
Total	1337	441 (33)	752 (56)	144 (11)	122 (14)	228 (26)	538 (61)
<b>Total (all)</b>	<b>21,411</b>	<b>9204 (43)</b>	<b>10,372 (48)</b>	<b>1764 (8)</b>	<b>4807 (23)</b>	<b>5971 (28)</b>	<b>9947 (47)</b>

Todas Sociedades americanas, excepto ESC en Cardiología

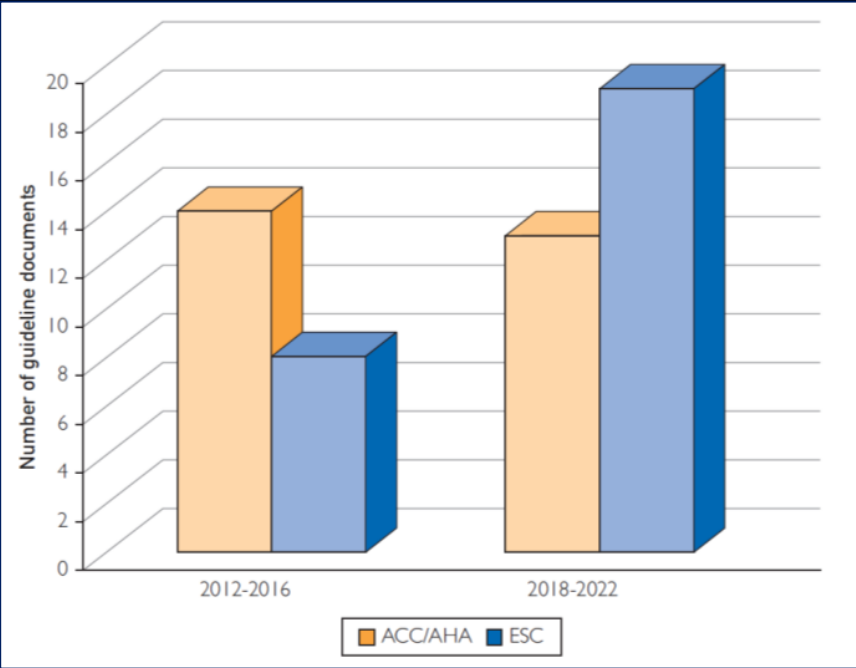
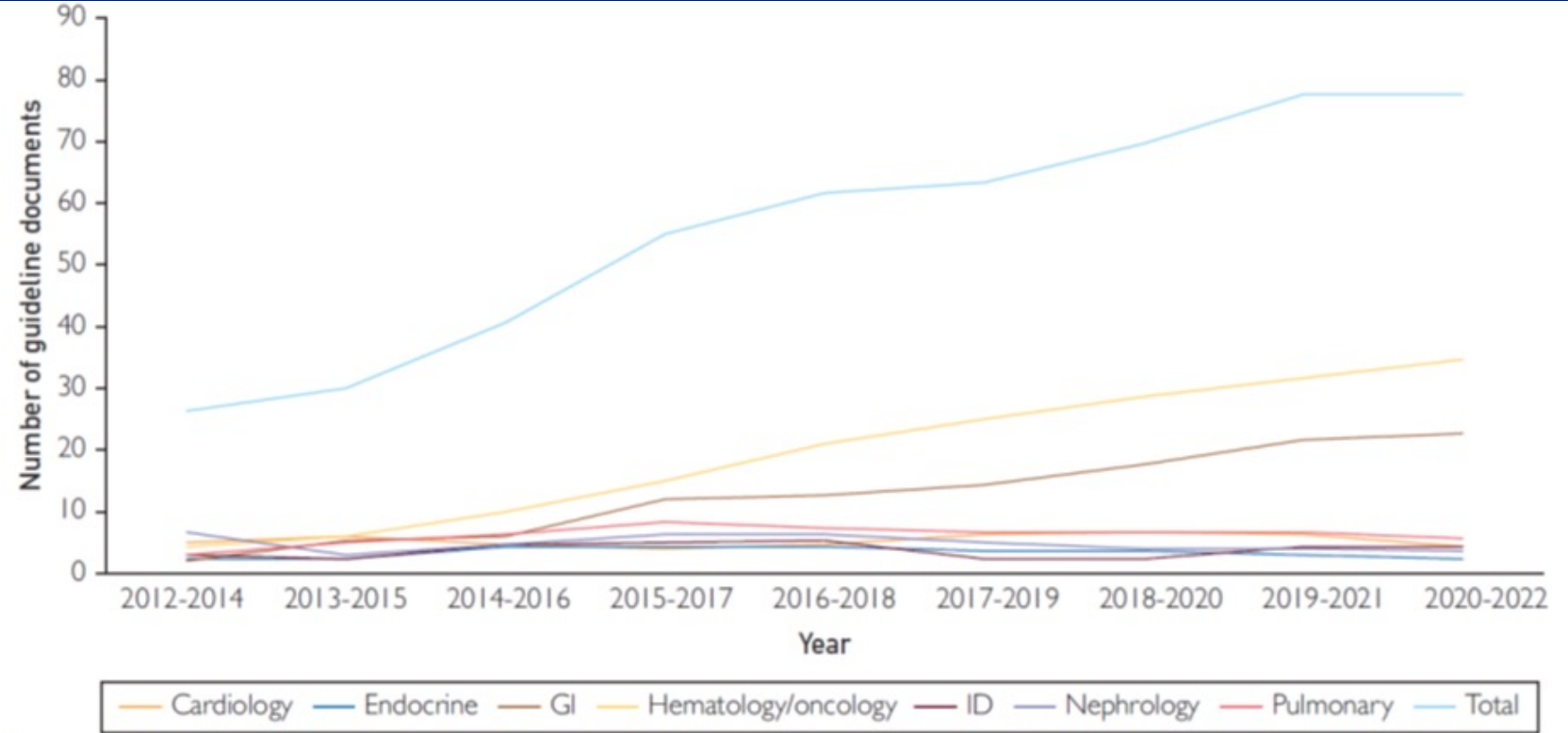
### Nivel de evidencia

- **A:** datos de ensayos controlados aleatorios bien diseñados o estudios de diagnóstico.
- **B:** gran número de estudios observacionales con resultados consistentes.
- **C:** estudios observacionales limitados u opinión de expertos.

**TABLE 2. Level of Evidence Data for Class I Recommendations Published from 2012 to -2022 for Societies within Major Internal Medicine Subspecialties<sup>a</sup>**

Specialty society	Total class I recommendations	Level of evidence, n (%) <sup>b</sup>		
		A	B	C
<b>Cardiology</b>				
AHA/ACC	1363	220 (16)	723 (53)	420 (31)
ESC	2244	582 (26)	600 (27)	1062 (47)
<b>Hematology/oncology</b>				
ASCO	1403	518 (37)	362 (26)	523 (37)
ASH	60	12 (20)	30 (50)	18 (30)
NCCN	157	Not reported	Not reported	Not reported
<b>Pulmonary</b>				
ATS	177	21 (12)	86 (49)	70 (39)
ACCP	401	58 (14)	197 (49)	146 (37)
SCCM	128	23 (18)	56 (44)	49 (38)
<b>Gastroenterology</b>				
ACG	556	78 (14)	222 (40)	256 (46)
AGA	489	30 (6)	117 (24)	342 (70)
<b>Endocrinology</b>				
AACE	419	246 (59)	97 (23)	76 (18)
ES	296	46 (16)	133 (45)	117 (39)
<b>Infectious disease</b>				
IDSA	1115	136 (12)	395 (35)	584 (53)
ASM	25	4 (16)	6 (24)	15 (60)
<b>Nephrology</b>				
NKF	293	81 (28)	112 (38)	100 (34)
ASN	148	Not reported	Not reported	Not reported
Total (all)	9274			
Total (LOE)	8969 (97)	2055 (23)	3136 (35)	3778 (42)

# Número de guías publicados por las principales subespecialidades de medicina interna de 2012-2022



# Conclusiones

- Aumento significativo de guías con recomendaciones (más de 20.000), sobretodo en cardiología, gastroenterología y hematología/oncología
- En cardiología, el aumento se debió a mayor producción de la ESC
- Variabilidad significativa en las recomendaciones dentro de cada especialidad
- 40% de guías no siguen las recomendaciones hechas por el Instituto de Medicina Americano.
- Cerca del 50% de las recomendaciones se sustentan en los niveles más bajos de evidencia.
- En cardiología, 140 documentos que no son guía, brindan 1812 recomendaciones utilizando el lenguaje de guía, y el 74% de ellas están respaldadas por el nivel más bajo de evidencia
- Estrategia: reducir el numero de recomendaciones y mejorar el nivel de evidencia de estas.

- **Pros**

- Critica mas o menos objetiva de las guías y las pseudoguias

- **Contras**

- Revisión subjetiva
- Solo se compara con las recomendaciones sobre guías del Instituto de Medicina Americano
- Principalmente guías de sociedades americanas





# SGLT2 Inhibitors Are Associated With Reduced Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Analysis of Real-World Data

Wendy Wang, PhD, MPH; Lin Yee Chen, MD, MS; Rob F. Walker, MPH; Lisa S. Chow, MD, MS; Faye L. Norby, PhD, MPH; Alvaro Alonso, MD, PhD; James S. Pankow, PhD, MPH; and Pamela L. Lutsey, PhD, MPH

- La DM tipo 2 aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares
- Se recomienda que los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, usen antidiabéticos con beneficios cardiovasculares
- Varios ensayos sugieren que en pacientes con DM de alto riesgo o con ECV establecida, los iSGLT2 reducen el riesgo de eventos cardiovasculares <sup>1-3</sup>.
- Estudios en vida real el uso de iSGLT2 se asocia con menor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con otros antidiabéticos<sup>4,5</sup>.
- No se han realizado comparaciones directas de los diferentes iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina)
- Aunque el uso de iSGLT2 se ha asociado con un menor riesgo de ICC, sus efectos sobre otros resultados, como el IAM, el ACVA y la f.a., han sido inconsistentes.

1.- Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(21):644-657.

2.- Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380(4):347-357.

3.- Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128.

4.- Kosiborod M, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucoselowering drugs: the CVD-REAL 2 study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(23):2628-2639.

5- Udell JA, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study. Circulation. 2018;137(14):1450-14

# Actualización 2023 para el **tratamiento de la DM2** del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Recomendaciones según situaciones clínicas independientemente del control metabólico



**Confirmar  
dx de DM2**



**Confirmar  
dx de Obesidad**



**Modificación  
del estilo de vida**



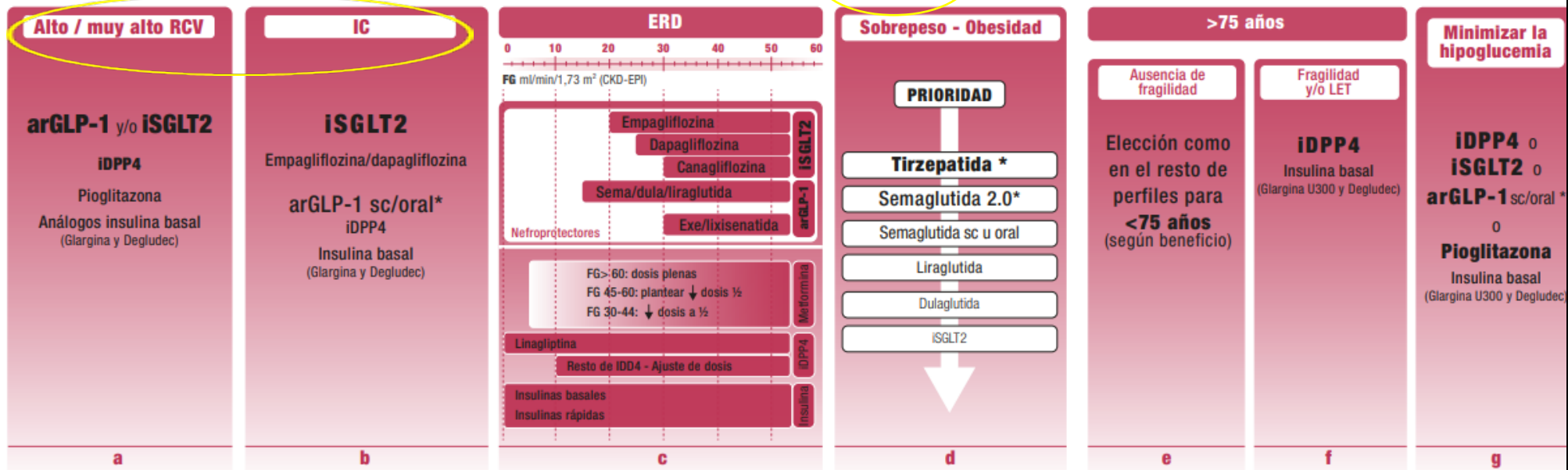
**Tratamiento  
farmacológico**



Plantear tratamiento  
combinado de inicio

Se deben priorizar los arGLP-1 y/o iSGLT2

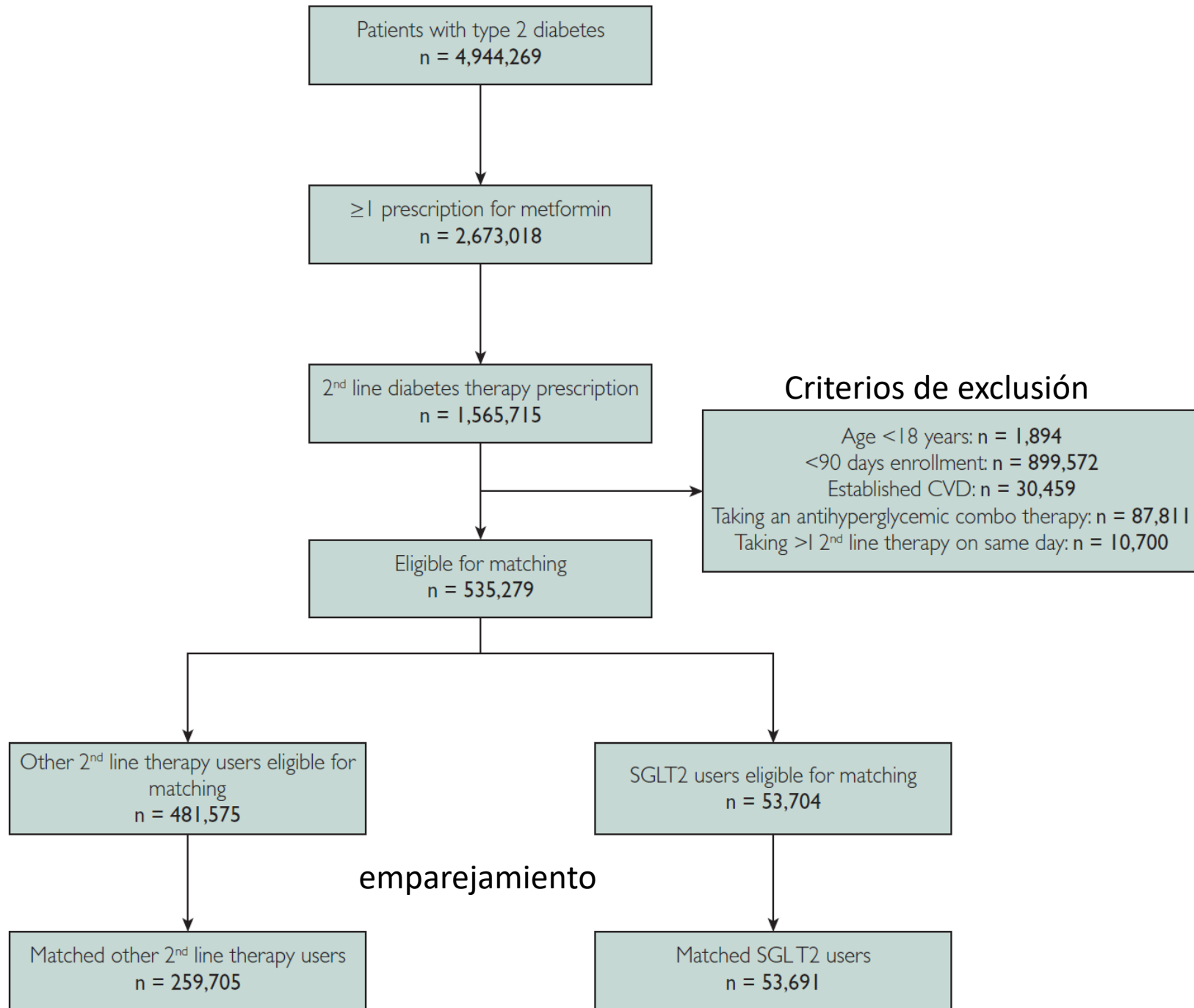
**INDEPENDIENTEMENTE** del objetivo de HbA1c y del uso de metformina.



# Método

- Objetivo: Evaluar el riesgo de ECV en pacientes con DM tipo 2, que precisen terapias de 2ª línea (iSGLT2 vs otras terapias), así como realizar comparaciones directas entre los iSGLT2.
- Bases de datos MarketScan y Medicare de EEUU (del 1-1-2013 al 31-12-2019)
- Diseño que emula el ensayo objetivo => nuevo usuario con comparador activo
- Inclusión: DM tipo 2 en terapia con metformina sin ECV que inicien terapia de 2ª línea
- End point 1º: evento CV compuesto de ACVA, f.a., IAM o ICC.
- Los usuarios del iSGLT2 fueron emparejados con hasta otros 5 usuarios de terapia de 2ª línea por edad, sexo, fecha de inscripción y fecha de inicio de terapia.
- Estimación índices de riesgo, ajustándolos por datos demográficos y una puntuación de propensión que reflejaba comorbilidades y medicamentos.

Diagrama de flujo



**TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes by New Users of SGLT2 Inhibitor and Other Second-Line Therapies, in MarketScan Databases<sup>a,b</sup>**

Characteristic	SGLT2 inhibitor new users (n=53,691)	Matched other second-line therapy new users (n=259,705)
Age, y	52.9±9.5	52.9±9.6
Female	46.6	47.2
Second-line diabetes therapy <sup>c</sup>		
Canagliflozin	37.9	—
Dapagliflozin	29.6	—
Empagliflozin	32.0	—
Ertugliflozin	0.5	—
Sulfonylurea	—	45.2
DPP-4 inhibitors	—	18.9
GLP-1 receptor agonist	—	14.7
Thiazolidinediones	—	4.3
Insulin	—	16.9
Comorbidities		
		%
Hypertension	65.2	61.9
Kidney disease	1.8	3.1
Chronic pulmonary disease	2.9	3.5
Depression	7.7	8.3
Metastatic cancer	0.3	0.6
Asthma	2.9	3.0
Other medications		
ACE inhibitors	41.9	42.9
Angiotensin receptor blockers	26.3	22.5
Alpha blockers	0.5	0.7
Beta blockers	23.5	23.7
Calcium channel blockers	20.0	20.3
Loop diuretics	5.5	6.1
Potassium-sparing diuretics	5.2	5.3
Thiazide diuretics	12.9	13.3
Direct vasodilators	2.8	2.9

población de estudio: 313.396 pacientes

**TABLE 2. Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) for Incident Cardiovascular Disease Comparing SGLT2 Inhibitor Users vs Users of Other Second-Line Therapies, in MarketScan Databases, 2013-2019<sup>a</sup>**

	SGLT2 inhibitor users (n=53,691)	Other second-line therapy users (n=259,705)
<b>Composite CVD outcome</b>		
n, events	1178	8609
Incidence rate <sup>b</sup>	12.07	18.83
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.66 (0.62-0.71)	Reference
<b>Stroke</b>		
n, events	210	1934
Incidence rate <sup>b</sup>	2.15	4.23
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.52 (0.45-0.60)	Reference
<b>Atrial fibrillation</b>		
n, events	653	4060
Incidence rate <sup>b</sup>	6.69	8.88
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.79 (0.73-0.86)	Reference
<b>Myocardial infarction</b>		
N, events	313	2311
Incidence rate <sup>b</sup>	3.21	5.06
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.65 (0.58-0.73)	Reference
<b>Heart failure</b>		
N, events	112	1287
Incidence rate <sup>b</sup>	1.15	2.82
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0.45 (0.37-0.54)	Reference

ocurrieron 9.787 eventos de ECV durante una mediana de seguimiento de 1,36 años

tasa de incidencia de ECV de 17,64 por 1.000 personas-año

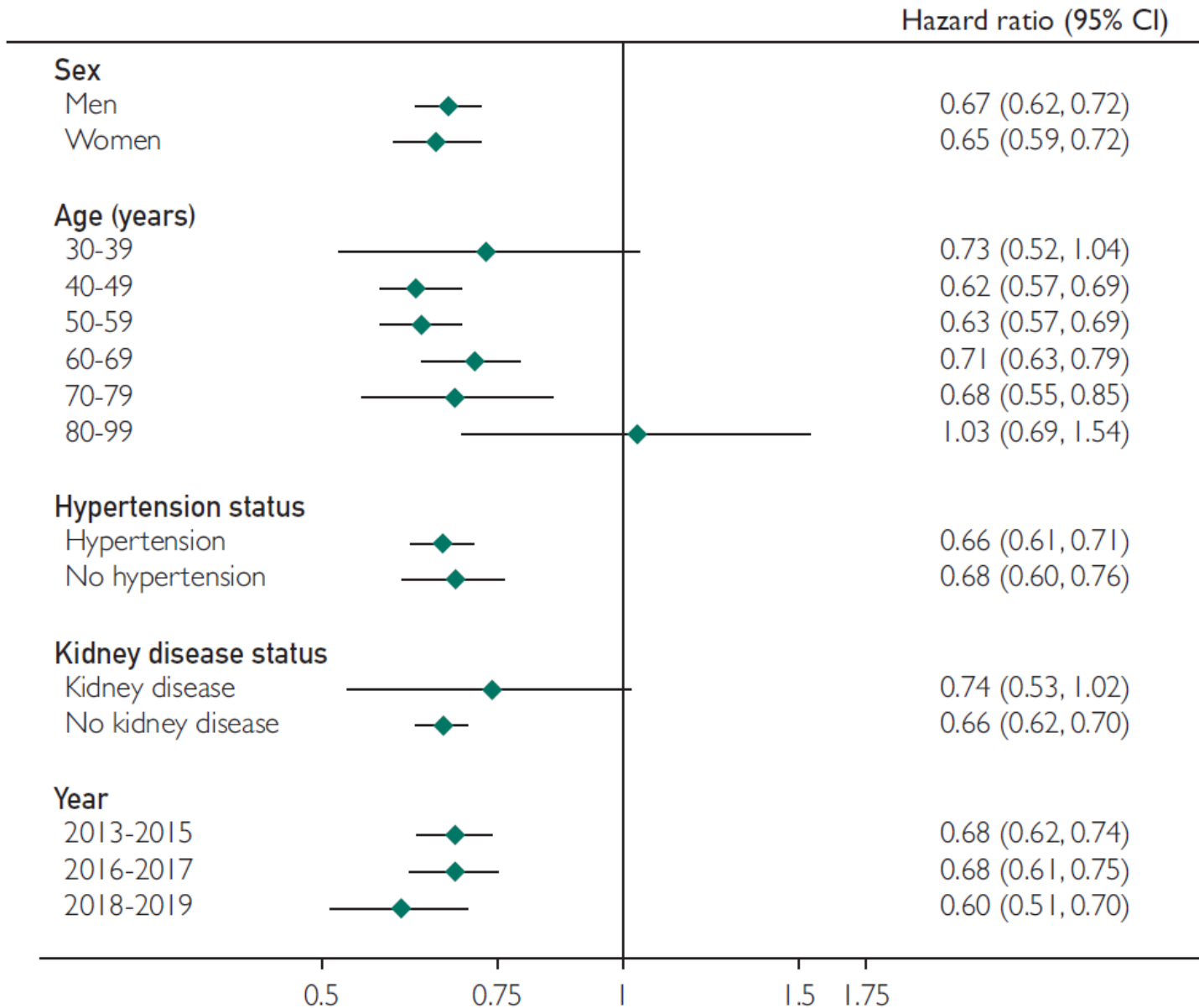
Después de ajustes multivariados, los usuarios de iSGLT2 tuvieron un menor riesgo de ECV que otros usuarios de terapia de 2ª línea (HR, 0,66).

**TABLE 3. Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) for Incident Cardiovascular Disease Comparing Types of SGLT2 Inhibitors, in MarketScan Databases, 2013-2019<sup>a</sup>**

	Dapagliflozin vs Matched Canagliflozin Users		Dapagliflozin vs Matched Empagliflozin Users		Empagliflozin vs Matched Canagliflozin Users	
	Dapagliflozin (n=11,149)	Canagliflozin (n=11,149)	Dapagliflozin (n=11,680)	Empagliflozin (n=11,680)	Empagliflozin (n=7,689)	Canagliflozin (n=7,689)
<b>Composite CVD Outcome</b>						
N, events	247	276	190	225	164	168
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.91 (0.77-1.08)	Reference	0.85 (0.70-1.03)	Reference	0.98 (0.79-1.22)	Reference
<b>Stroke</b>						
N, events	43	51	33	36	26	31
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.88 (0.59-1.33)	Reference	0.90 (0.56-1.45)	Reference	0.87 (0.51-1.46)	Reference
<b>Atrial fibrillation</b>						
N, events	135	144	100	121	89	82
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.96 (0.76-1.21)	Reference	0.84 (0.65-1.10)	Reference	1.07 (0.80-1.45)	Reference
<b>Myocardial infarction</b>						
N, events	60	80	45	63	48	52
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.75 (0.54-1.05)	Reference	0.73 (0.50-1.07)	Reference	0.92 (0.62-1.37)	Reference
<b>Heart failure</b>						
N, events	27	32	19	18	13	18
Hazard Ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0.90 (0.54-1.50)	Reference	1.06 (0.56-2.02)	Reference	0.74 (0.36-1.51)	Reference



estratificaron por subgrupos



## Otros resultados secundarios

- Los usuarios de iSGLT2 tuvieron un riesgo menor de eventos cardiovasculares que los usuarios de sulfonilurea o insulina (resultado compuesto e individualmente).
- Los usuarios de iSGLT2 tenían un menor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares compuestos, así como de ACVA e ICC, que los usuarios de iDPP-4.
- Los usuarios de iSGLT2 también tuvieron un menor riesgo de ICC en comparación con los usuarios de tiazolidinedionas.
- No hubo diferencias en los riesgos cardiovasculares entre los usuarios de iSGLT2 y los usuarios de arGLP-1.

# Conclusiones

- En el mundo real, los pacientes con DM tipo 2 que tomaban metformina sin ECV establecida, la adición de un iSGLT2 se asoció con una reducción del 34 % en el riesgo de eventos cardiovasculares comparado con otras terapias de 2ª línea
- El riesgo se redujo en todo tipo de evento cardiovascular, sobretodo ACVA e ICC.
- No se observaron diferencias al comparar los distintos iSGLT2.
- Los iSGLT2 fueron beneficiosos en comparación con las sulfonilureas, los iDPP-4, las tiazolidinedionas y la insulina, pero no hubo diferencias con arGLP-1.
- Como clase, los iSGLT2 pueden tener un beneficio generalizado en la prevención de enfermedades cardiovasculares entre pacientes con DM tipo 2.

- **Pros**

- Vida real => resultados más generalizables que los de los ensayos
- N elevada
- Comparación directa de los iSGLT2
- No patrocinado por industria

- **Contras**

- Vida real => estudio observacional.
- A pesar del ajuste pueden existir factores de confusión no controlados
- Basado en bases de datos => errores de datos administrativos
- Retrospectivo?
- Seguimiento corto (1,36 años)
- No incluida la muerte como end point (no incluida en la base de datos)
- No tienen en cuenta cambios en los tratamientos a lo largo del seguimiento
- No generalizable a toda la población por usar base de datos concreta de EEUU
- Estudio casos-contróles (no ensayo) falso prospectivo (nivel evidencia B-C), (recomendación IIa-b)

# Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Normotensive Adults

Yun-Jiu Cheng, MD, PhD; Dong-Ling Luo, MD; Wen-Tao Bi, MD;  
Wei-Yi Mei, MD, PhD; Su-Hua Wu, MD, PhD; Zhu-Yu Li, MD, PhD;  
and Jing-Dun Xie, MD, PhD

- La HTA es objetivo importante y modificable para prevención de enf. cardiovasculares
- La definición precisa de TA normal han cambiado con el tiempo => el nivel “óptimo” de TA sigue siendo indeterminado.
- El ensayo SPRINT respalda el beneficio del tto. intensivo al bajar la TAs a 120 mmHg generando una reducción del riesgo cardiovascular<sup>1</sup>
- Estudios epidemiológicos del mundo real respaldan que un nivel de TAs de 120 a 139 mm Hg presagia un mayor riesgo de ECV<sup>2</sup>.
- Un metanálisis en 61 estudios prospectivos => riesgo continuo en todo el rango normal de TA e incluso hasta al menos 115/75 mm Hg<sup>3</sup>.
- Sigue siendo incierto si una TAs más baja, incluso a niveles por debajo de la definición de HTA, podría proporcionar beneficios adicionales en la reducción del riesgo de ECV

1.- SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-2116.

2.- Huang Y, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. Am Heart J. 2014;167(2):160-168.e1.

3.- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-1913.

# Método

- Objetivo: Examinar la asociación de TAs y riesgo cardiovascular en adultos normotensos.
- Análisis de datos de 7 estudios de cohortes prospectivas de EE.UU. entre el 29-9-1948 y el 31-12-2018.
- Inclusión: participantes con TAs normal (90 a 139 mm Hg). Información completa del historial de HTA con TA inicial y seguimiento
- Exclusión: menores de 18 años, antecedentes de HTA (TAs  $\geq 140$  y/o TAd  $\geq 90$ ), uso medicación antihipertensiva y pacientes con mediciones iniciales de TAs  $< 90$  o  $\geq 140$  mmHg
- End point: incidencia de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, ICC, ACVA o muerte cardiovascular)
- Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox

**TABLE 1. Baseline Characteristics of the Study Population<sup>a-c</sup>**

Characteristic	All participants (N=31,033)	Systolic blood pressure (mm Hg)					P value
		90-99 (n=2686)	100-109 (n=7057)	110-119 (n=9140)	120-129 (n=7399)	130-139 (n=4751)	
Age (y)	45.3±14.8	42.2±13.9	41.9±14.2	43.9±14.5	47.3±14.7	51.4±14.3	<.001
Women	16,693 (53.8)	2069 (77.0)	4512 (63.9)	4664 (51.0)	3329 (45.0)	2119 (44.6)	<.001
Race/ethnicity							<.001
White	24,617 (79.3)	2089 (77.8)	5403 (76.6)	7156 (78.3)	6027 (81.5)	3942 (83.0)	
Not White	6416 (20.7)	597 (22.2)	1654 (23.4)	1984 (21.7)	1372 (18.5)	809 (17.0)	
Education level							<.001
Less than high school	4599 (14.8)	300 (11.2)	778 (11.0)	1256 (13.7)	1237 (16.7)	1028 (21.6)	
High school graduate	11,002 (35.5)	722 (26.9)	2140 (30.3)	3104 (34.0)	2948 (39.8)	2088 (44.0)	
Some college or college+	15,432 (49.7)	1664 (62.0)	4139 (58.7)	4780 (52.3)	3214 (43.4)	1635 (34.4)	
Marital status							<.001
Never married	5717 (18.4)	643 (23.9)	1687 (23.9)	1797 (19.7)	1091 (14.8)	499 (10.5)	
Separated/divorced/widowed	3768 (12.1)	361 (13.4)	792 (11.2)	1026 (11.2)	908 (12.3)	681 (14.3)	
Married	21,548 (69.4)	1682 (62.6)	4578 (64.9)	6317 (69.1)	5400 (73.0)	3571 (75.2)	
Current smoking	8454 (27.2)	793 (29.5)	2000 (28.3)	2439 (26.7)	1989 (26.9)	1233 (26.0)	.002
Current alcohol use	19,443 (62.7)	1613 (60.1)	4298 (60.9)	5740 (62.8)	4754 (64.3)	3038 (63.9)	<.001
History of diabetes	1229 (4.0)	68 (2.5)	181 (2.6)	347 (3.8)	332 (4.5)	301 (6.3)	<.001
Systolic	115.8±11.7	95.7±2.7	104.8±2.9	114.3±2.9	123.9±2.9	133.9±2.9	<.001
Diastolic	72.1±9.5	61.5±6.1	66.8±6.6	71.9±7.4	76.3±8.4	79.9±9.5	<.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±4.7	23.7±4.0	25.0±4.4	25.9±4.6	26.7±4.8	27.2±4.8	<.001
Cholesterol (mg/dL)							
Total cholesterol	199.8±40.4	191.0±39.9	192.9±39.3	198.7±40.2	204.2±40.0	210.3±40.5	<.001
LDL cholesterol	124.8±37.5	117.2±36.8	119.7±36.4	124.4±37.3	128.3±37.3	132.0±38.2	<.001
HDL cholesterol	52.7±15.8	56.1±15.8	53.8±15.5	52.4±15.7	51.5±15.9	51.4±16.1	<.001
Triglycerides	111.6±82.1	88.7±52.3	97.1±65.2	109.4±75.9	121.9±90.0	134.4±105.9	<.001
Fasting glucose (mg/dL)	95.6±25.5	90.5±21.2	92.2±22.8	95.2±23.8	97.7±26.2	100.9±31.9	<.001

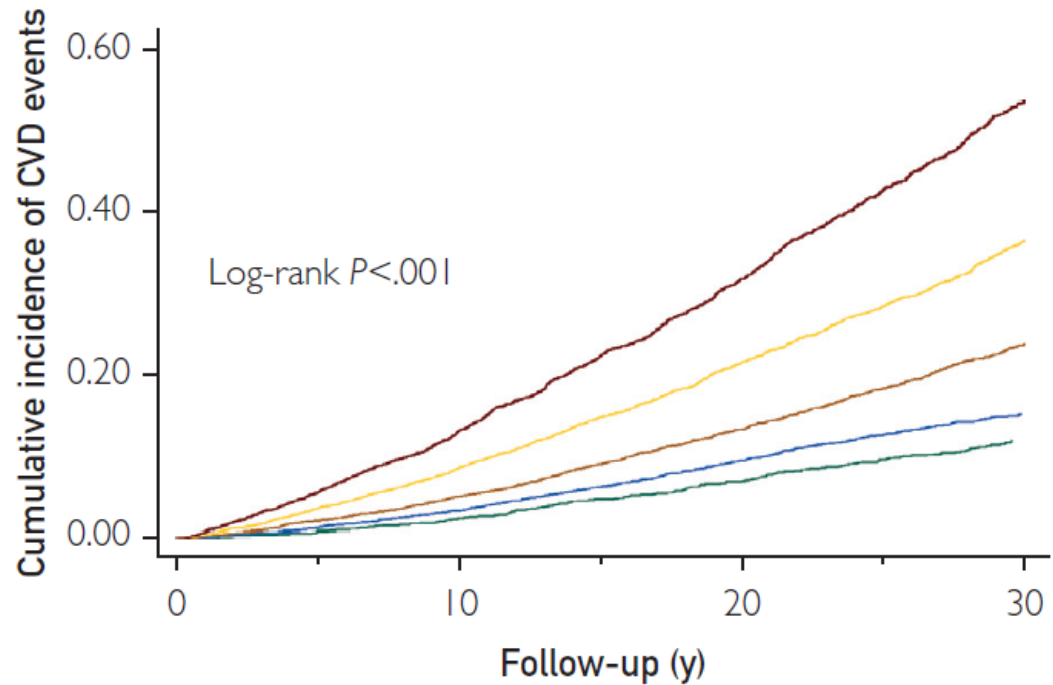
47.093 participantes iniciales de las 7 cohortes

Exclusión

31.033 participantes

TAs media: 115,8 ± 11,7



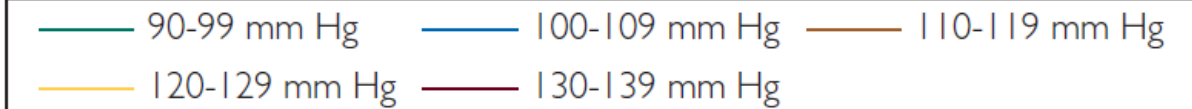


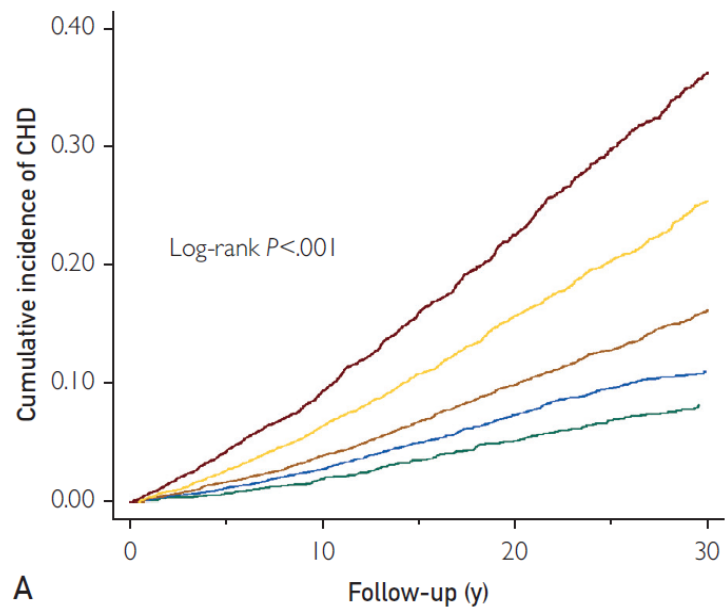
mediana de seguimiento de 23,5 años (14,1-30,9)

ocurrieron 7.005 eventos cardiovasculares

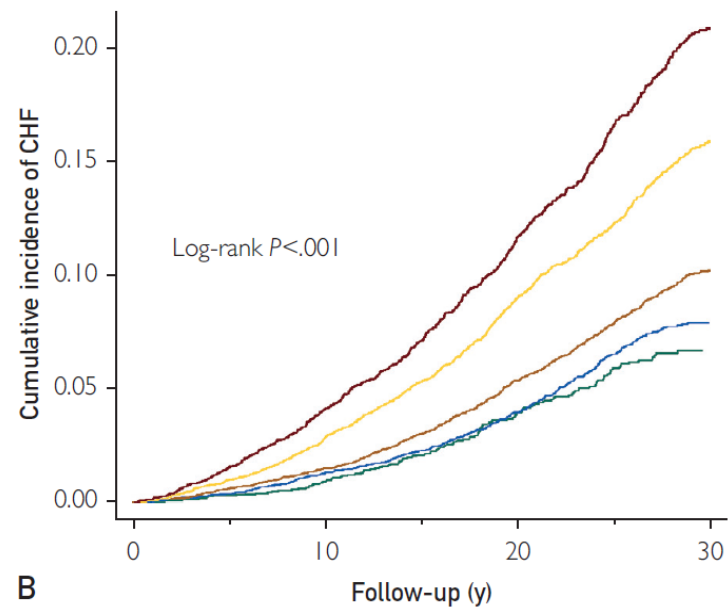
Number at risk

90-99 mm Hg	2673	2453	1606	782
100-109 mm Hg	7029	6419	4286	2290
110-119 mm Hg	9089	8086	5191	2864
120-129 mm Hg	7334	6292	3928	2031
130-139 mm Hg	4694	3779	2209	1052

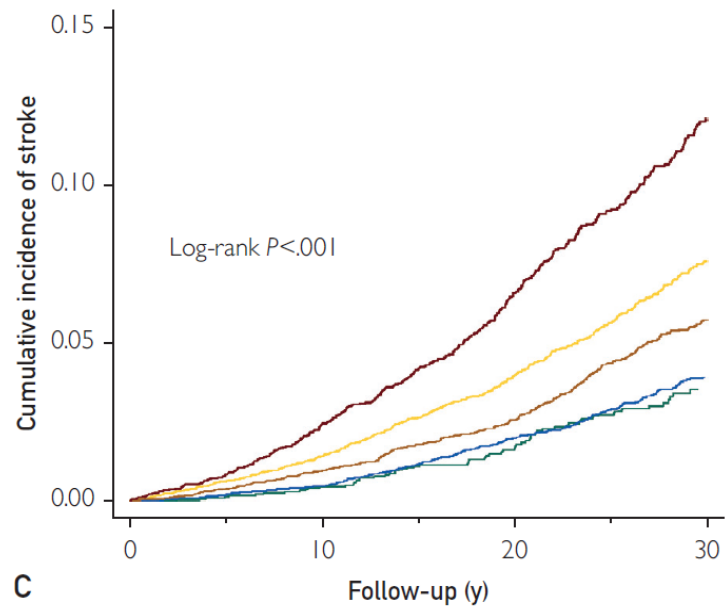




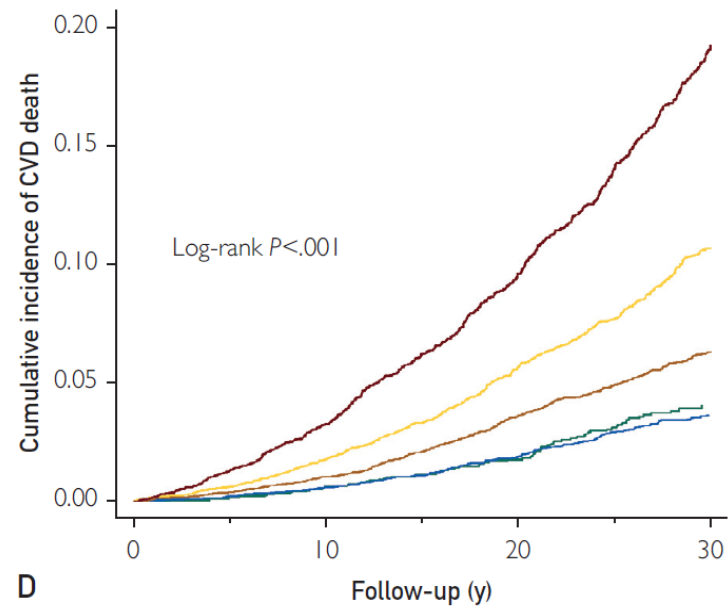
**A**



**B**



**C**



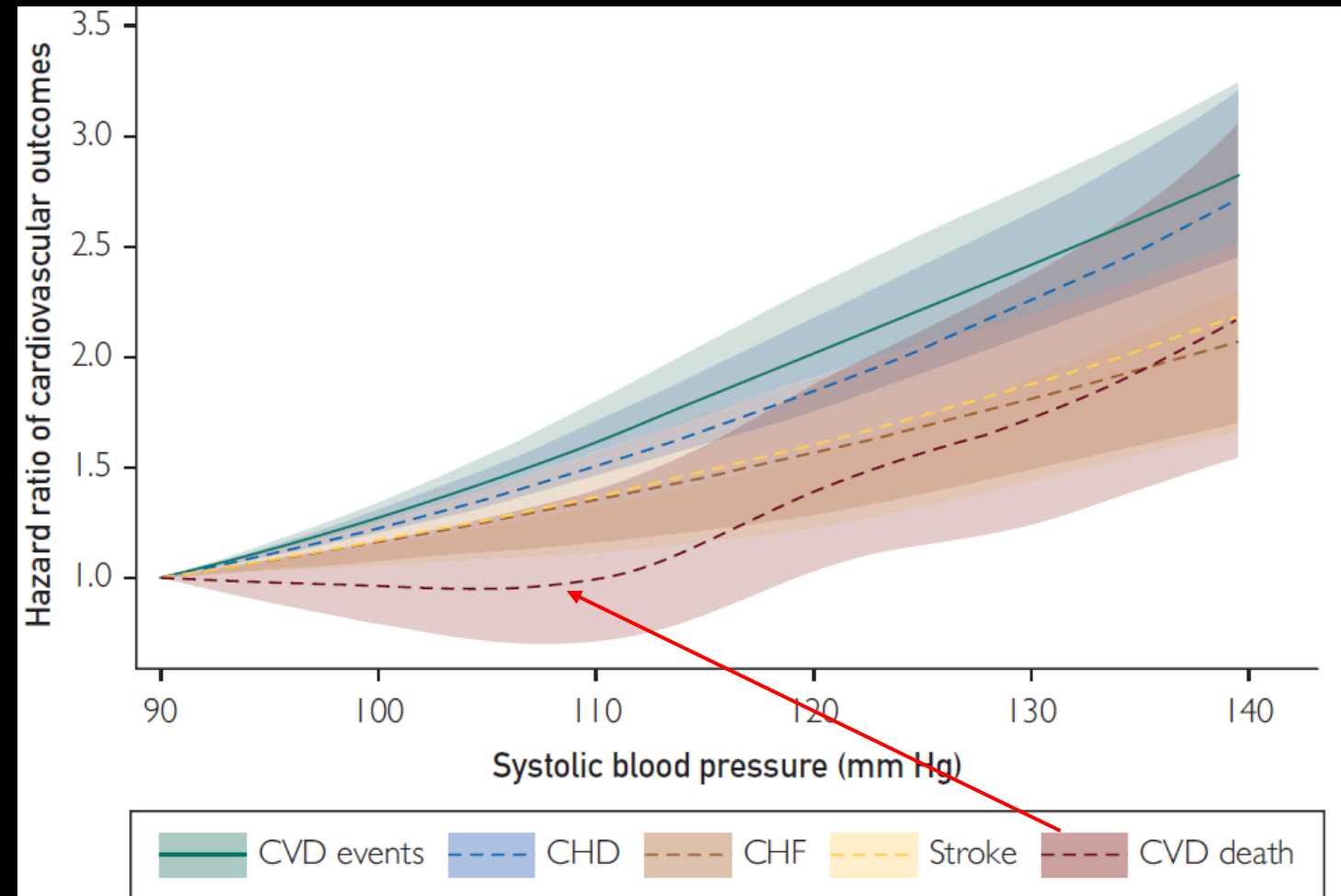
**D**

— 90-99 mm Hg — 100-109 mm Hg — 110-119 mm Hg — 120-129 mm Hg — 130-139 mm Hg

**TABLE 2. Hazard Ratios (95% CIs) of Cardiovascular Outcomes Stratified by Systolic Blood Pressure Group<sup>a</sup>**

Event	Systolic blood pressure (mm Hg)					P for trend
	90-99 (n=2686)	100-109 (n=7057)	110-119 (n=9140)	120-129 (n=7399)	130-139 (n=4751)	
<b>CVD</b>						
No./person-years	242/61,694	921/167,472	1854/215,062	2180/168,027	1808/98,839	
Incidence rate (95% CI) <sup>c</sup>	3.92 (3.46-4.45)	5.50 (5.16-5.87)	8.62 (8.24-9.02)	12.97 (12.44-13.53)	18.29 (17.47-19.16)	
Model 1 <sup>d</sup>	1.00 (Reference)	1.35 (1.17-1.56)	2.04 (1.79-2.34)	3.04 (2.66-3.47)	4.37 (3.82-5.00)	<.001
Model 2 <sup>e</sup>	1.00 (Reference)	1.26 (1.10-1.45)	1.63 (1.43-1.87)	2.04 (1.79-2.33)	2.49 (2.17-2.85)	<.001
Model 3 <sup>f</sup>	1.00 (Reference)	1.23 (1.07-1.42)	1.53 (1.33-1.76)	1.87 (1.62-2.16)	2.17 (1.87-2.52)	<.001
<b>CHD</b>						
No./person-years	161/62,305	642/169,628	1216/220,217	1482/173,462	1242/103,295	
Incidence rate (95% CI) <sup>c</sup>	2.58 (2.21-3.02)	3.78 (3.50-4.09)	5.52 (5.22-5.84)	8.54 (8.12-8.99)	12.02 (11.37-12.71)	
Model 1 <sup>d</sup>	1.00 (Reference)	1.44 (1.21-1.71)	2.06 (1.75-2.43)	3.18 (2.70-3.75)	4.52 (3.84-5.33)	<.001
Model 2 <sup>e</sup>	1.00 (Reference)	1.30 (1.10-1.55)	1.56 (1.32-1.84)	2.00 (1.69-2.35)	2.40 (2.03-2.83)	<.001
Model 3 <sup>f</sup>	1.00 (Reference)	1.30 (1.09-1.54)	1.54 (1.30-1.83)	1.95 (1.64-2.33)	2.31 (1.92-2.77)	<.001
<b>CHF</b>						
No./person-years	132/62,325	445/171,423	835/226,544	1030/181,764	801/110,642	
Incidence rate (95% CI) <sup>c</sup>	2.12 (1.79-2.51)	2.60 (2.37-2.85)	3.69 (3.44-3.94)	5.67 (5.33-6.02)	7.24 (6.75-7.76)	
Model 1 <sup>d</sup>	1.00 (Reference)	1.17 (0.96-1.42)	1.59 (1.32-1.91)	2.40 (2.00-2.87)	3.13 (2.60-3.77)	<.001
Model 2 <sup>e</sup>	1.00 (Reference)	1.11 (0.91-1.34)	1.24 (1.03-1.50)	1.52 (1.27-1.83)	1.63 (1.35-1.96)	<.001
Model 3 <sup>f</sup>	1.00 (Reference)	1.14 (0.94-1.39)	1.37 (1.13-1.66)	1.75 (1.44-2.13)	1.93 (1.57-2.38)	<.001
<b>Stroke</b>						
No./person-years	74/63,223	245/174,351	500/229,107	578/184,846	494/111,975	
Incidence rate (95% CI) <sup>a</sup>	1.17 (0.93-1.47)	1.41 (1.24-1.59)	2.18 (2.00-2.38)	3.13 (2.88-3.39)	4.41 (4.04-4.82)	
Model 1 <sup>d</sup>	1.00 (Reference)	1.12 (0.86-1.45)	1.62 (1.27-2.06)	2.24 (1.75-2.85)	3.23 (2.53-4.13)	<.001
Model 2 <sup>e</sup>	1.00 (Reference)	1.07 (0.83-1.39)	1.36 (1.06-1.73)	1.60 (1.26-2.05)	1.99 (1.56-2.56)	<.001
Model 3 <sup>f</sup>	1.00 (Reference)	1.03 (0.79-1.34)	1.24 (0.96-1.61)	1.41 (1.08-1.83)	1.67 (1.26-2.20)	<.001
<b>CVD death</b>						
No./person-years	84/64,477	240/178,013	602/235,220	826/189,831	835/116,138	
Incidence rate (95% CI) <sup>c</sup>	1.30 (1.05-1.61)	1.35 (1.19-1.53)	2.56 (2.36-2.77)	4.35 (4.06-4.66)	7.19 (6.72-7.69)	
Model 1 <sup>d</sup>	1.00 (Reference)	0.95 (0.74-1.22)	1.66 (1.32-2.09)	2.73 (2.18-3.42)	4.62 (3.69-5.79)	<.001
Model 2 <sup>e</sup>	1.00 (Reference)	0.85 (0.66-1.09)	1.19 (0.95-1.50)	1.58 (1.26-1.98)	2.19 (1.74-2.75)	<.001
Model 3 <sup>f</sup>	1.00 (Reference)	0.80 (0.62-1.03)	1.04 (0.82-1.31)	1.30 (1.02-1.66)	1.69 (1.31-2.17)	<.001

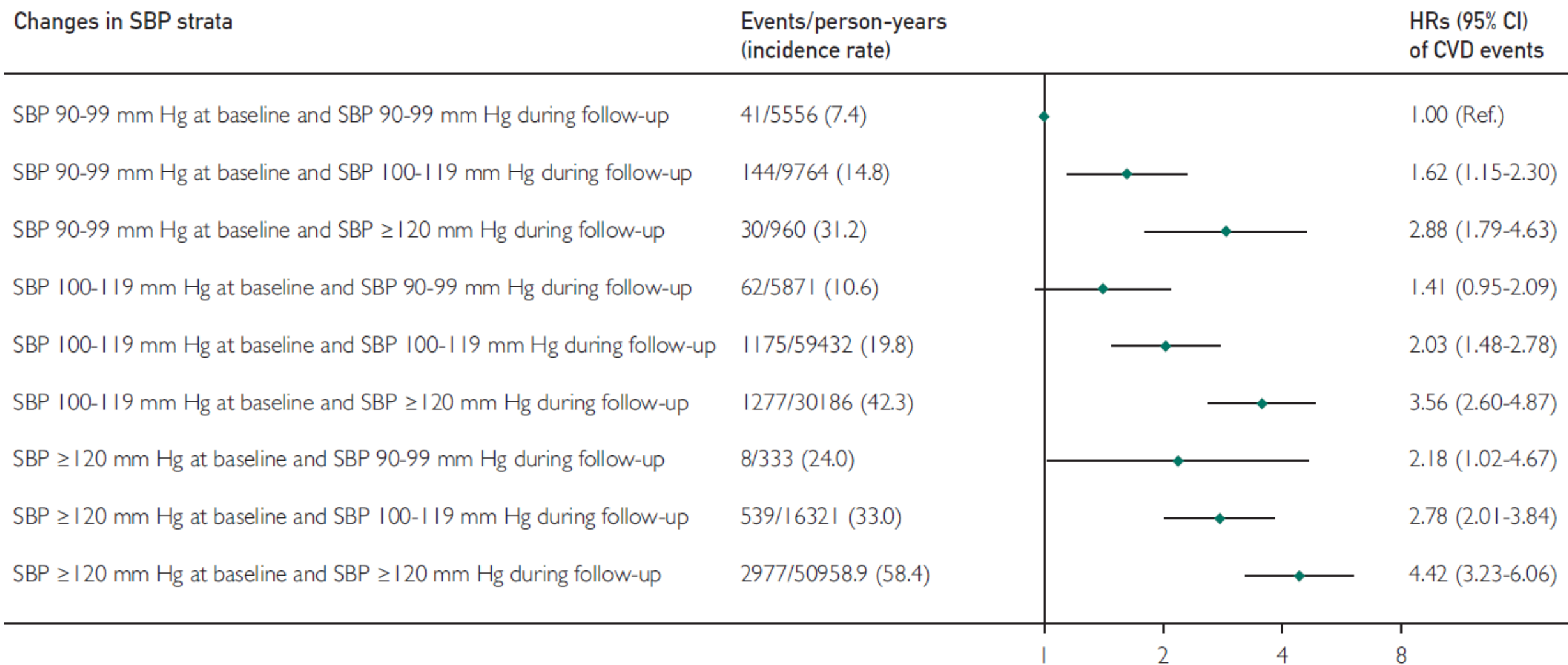
por 1000 personas-año



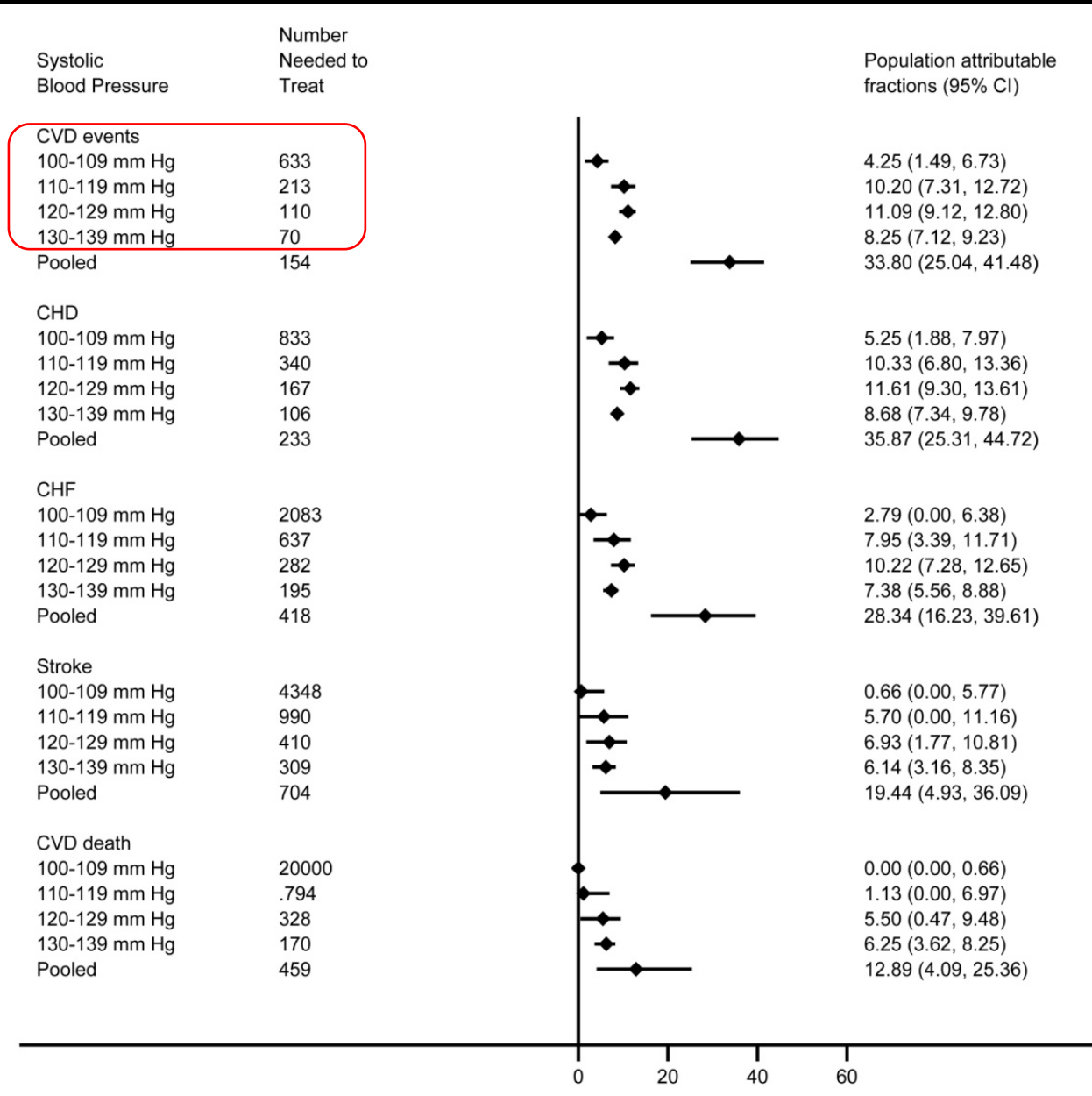
cada incremento de 10 mmHg en la TAs se asoció con:

- aumento del 22 % en el riesgo de eventos de ECV
- aumento del 23 % en enfermedad coronaria
- aumento 19 % en ICC
- aumento 18 % de ACV
- aumento 24 % de muerte por ECV

## Riesgo cardiovascular según los cambios en la TAs durante el seguimiento



# NNT en un año para evitar un evento cardiovascular y fracción de población atribuible



# conclusiones

- En adultos sin HTA, hay un aumento gradual en el riesgo de eventos cardiovasculares, a partir de TAs en niveles tan bajos como 90 mmHg.
- Un nivel de TAs  $\geq 100$  mmHg fue responsable del 33,8% de ECV en una población general sin HTA
- La asociación de la TAs de seguimiento con el riesgo de eventos cardiovasculares supera el mismo nivel de TAs inicial => importancia de mediciones periódicas de TA y/o de una intervención activa
- (NNT elevados excepto en grupo 130-139 mmHg) => Sigue siendo cuestionable si la reducción (tto. intervencionista) de la TAs en normotensos podría reducir el riesgo de eventos cardiovasculares => se necesita más investigación

- **Pros**

- Metanálisis? de 7 estudios de cohortes prospectivos
- Tiempo de seguimiento largo

- **Contras**

- estudio observacional => factores de confusión no medidos.
- 7 estudios de cohortes no uniformes.
- Solo de EEUU => no extrapolable a otras poblaciones
- Estudio de cohortes falso prospectivo? (nivel evidencia B-C), (recomendación IIb)





Value of Positron Emission Tomography  
Coupled With Computed Tomography for  
the Diagnosis of Inflammatory Syndrome of  
Unknown Origin in an Internal Medicine  
Department

Xavier Boulu, MD; Isabelle El Esper, MD; Marc-Etienne Meyer, MD, PhD;  
Pierre Duhaut, MD, PhD; Valery Salle, MD, PhD; and Jean Schmidt, MD, PhD

# Método

- Objetivo: Evaluar la utilidad de la PET/TC en el diagnóstico del SIOI y determinar el retraso diagnóstico en un servicio de medicina interna
- Departamento de Medicina Interna del Centro Médico Universitario de Amiens (Francia).
- Estudio retrospectivo de una cohorte => Revisión de historias clínicas
- Inclusión: pacientes con prescripción de PET/TC en indicación de SIOI entre octubre-2004 y abril-2017.
- SIOI => PCR > 15 mg/L en suero en 2 o más ocasiones con al menos 3 semanas de diferencia, con o sin fiebre, incluso después de un estudio de diagnóstico completo.
- Grupos según hallazgos del PET/TC: muy útiles (que permiten un diagnóstico inmediato), útiles, no útiles y engañosos.

N = 144 pacientes.

Mediana de edad 67,7 años (55,8-75,8 años).

Sexo: 82 hombres (56%) y 62 mujeres (44%).

Síntomas SIOI:

* fiebre	63 pac	(43%).
* pérdida de peso	55	(38%)
* astenia	59	(41%)
* anorexia	30	(21%).

Mediana PCR 103 mg/L (46-152). Nivel de PCR > 20 mg/L en 96% de los pacientes

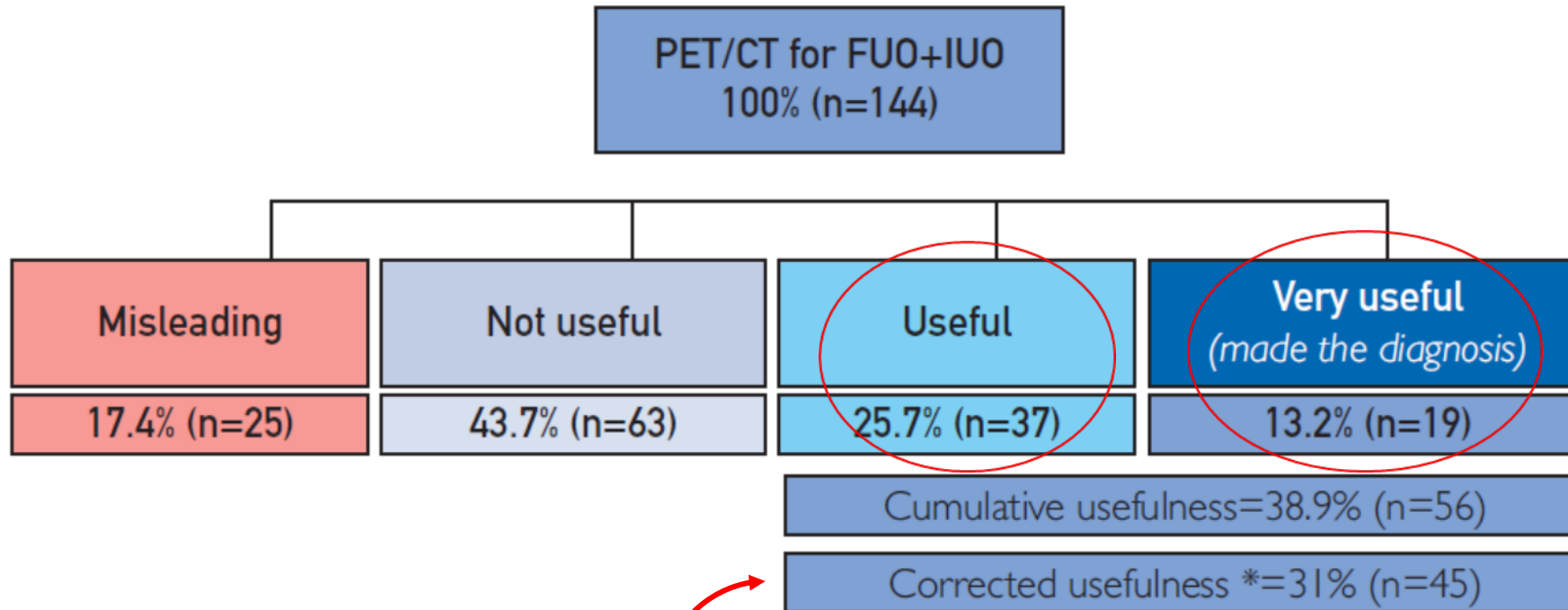
Diagnóstico final:

* Enfermedad infecciosa:	19 pac	(13,2%)
* cáncer:	23	(16%)
* enfermedad inflamatoria:	48	(33%)
* enfermedades misceláneas:	12	(8,3%) (trombosis, sobrepeso y cuerpos extraños)
* No se realizó diagnóstico:	42	(29,2%)

+ 21 de ellos (50 %) experimentaron un resultado positivo después de una mediana de seguimiento de 45 días (12-191 días) => resultado espontáneamente favorable

+ En los otros 21 casos, la inflamación seguía presente después de una mediana de seguimiento de 150 días (14-384 días).

# contribución diagnóstica de PET/TC



Tasa de utilidad del PET/TC del 38,9% (n=56, pacientes de los grupos de muy útiles y útiles) reducida al 31% (n=45, tras restar los 11 pacientes con hallazgos PET/TC no esenciales por tener un TC que por sí solo probablemente habría llevado al diagnóstico).

## Comparación de PET/CT con otras evaluaciones

TABLE 2. Usefulness of Imaging and Other Investigations Before PET/CT in the Study Population (n=144)

Imaging and other investigations	Number of prescriptions (percentage of patients included)	Number of findings in agreement with the final diagnosis (the usefulness rate, in %)	Median (IQR) times after admission
Tumor markers	64 (44.4)	4 (6.2)	-
CT of the chest, abdomen, and pelvis	117 (81.2)	36 (30.7)	7 (1-27.5)
Fibroscopy of the esophagus, stomach, and duodenum	44 (30.5)	7 (15.9)	-
Colonoscopy	42 (29.2)	9 (21.4)	-
Bone marrow biopsy	34 (23.6)	3 (8.8)	32 (13.5-71.5)
Echocardiography with negative blood cultures	62 (43)	5 (8)	-
Temporal artery biopsy	39 (27)	4 (10.2)	-
Dental X-ray	64 (44.4)	0 (0)	-

la mediana de tiempo entre el ingreso y la realización de la PET/TC fue de 34,5 días (17-85 días).

demora diagnóstica (intervalo de tiempo entre el ingreso y un diagnóstico confirmado): mediana de 82 días (42-280 días)

Intervalo de tiempo entre el PET/TC y un diagnóstico confirmado: mediana 30,5 días (6-144 días)

TABLE 3. Diagnostic Delay, According to the Usefulness of PET/CT

	Median (IQR) diagnostic delay (d)		Median (IQR) time interval between the PET/CT and the confirmed diagnosis (d)	
Very useful	55 (13-79)	P<.001	0 (0-21)	P<.001
Useful	71 (38-170)		32 (11-52)	
Not useful	175 (51-390)		50 (9-236)	
Misleading	109 (34-414)		44 (9-253)	

En un análisis univariado, el mal estado general ( $p = 0,007$ ) y la ausencia de fiebre ( $p = 0,005$ ) fueron predictores de utilidad de la PET/TC.

la PET/TC había sido más útil desde 2010 (44,1%) que entre 2004 y 2010 (26,2%)

PET/TC para el diagnóstico de SIOI: sensibilidad 68,63%, especificidad 73,81%, VPP 86,42%, y VPN 50,79%.

# Conclusiones

- El PET/TC fue útil para hacer el diagnóstico en el 38,9% y decisivo en el 13,2% (principalmente casos de enfermedad inflamatoria)
- La PET/TC parece ser útil en diagnóstico de SIOI y podría acortar el retraso diagnóstico.
- Esperamos que las próximas innovaciones tecnológicas (p. ej., PET/RMN e inteligencia artificial) aumenten la sensibilidad y el VPN de la técnica<sup>4</sup>

- **Pros**

- estudio en la práctica de la vida real
- precisión con los intervalos de tiempo que implican los procedimientos de diagnóstico y de imagen
- alta proporción de pacientes con pruebas de imagen y de laboratorio realizadas antes de la exploración PET/TC
- período de inclusión largo de 13 años

- **Contras**

- Retrospectivo
- No comparativo
- Indicación de PET/TC en la evaluación diagnóstica a discreción de los médicos
- Revisión subjetiva de historias clínicas
- Solo en una zona de Francia => no extrapolable a todos
- No se detallan los costes ni la eficiencia (coste-beneficio)
- Estudio cohortes retrospectivo (nivel evidencia B-C), (recomendación IIb)





Santa María de Piasca. S. XII (anterior monasterio  
femenino-mixto del s. IX)  
Piasca. Cabezón de Liébana (Cantabria)

