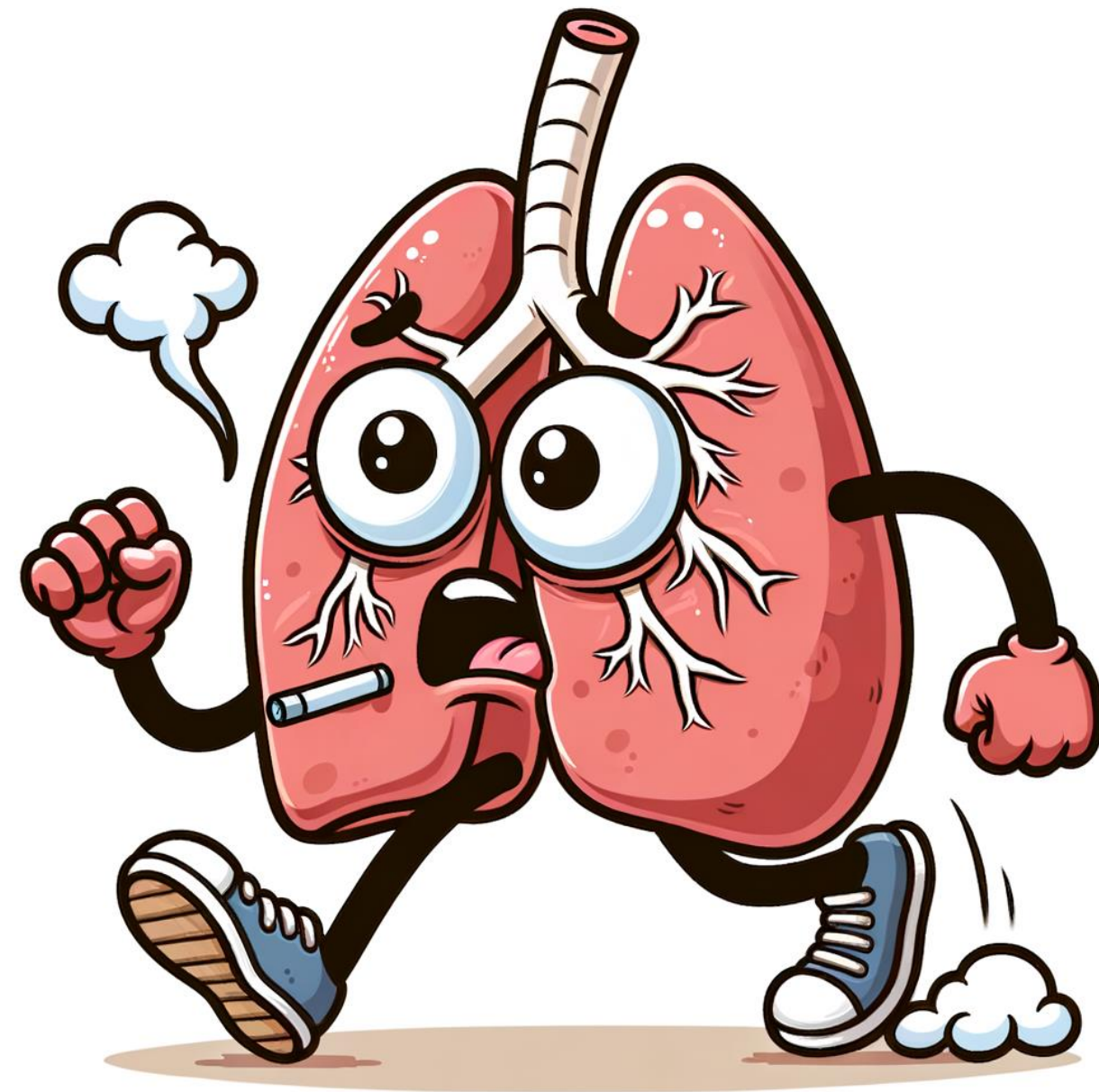
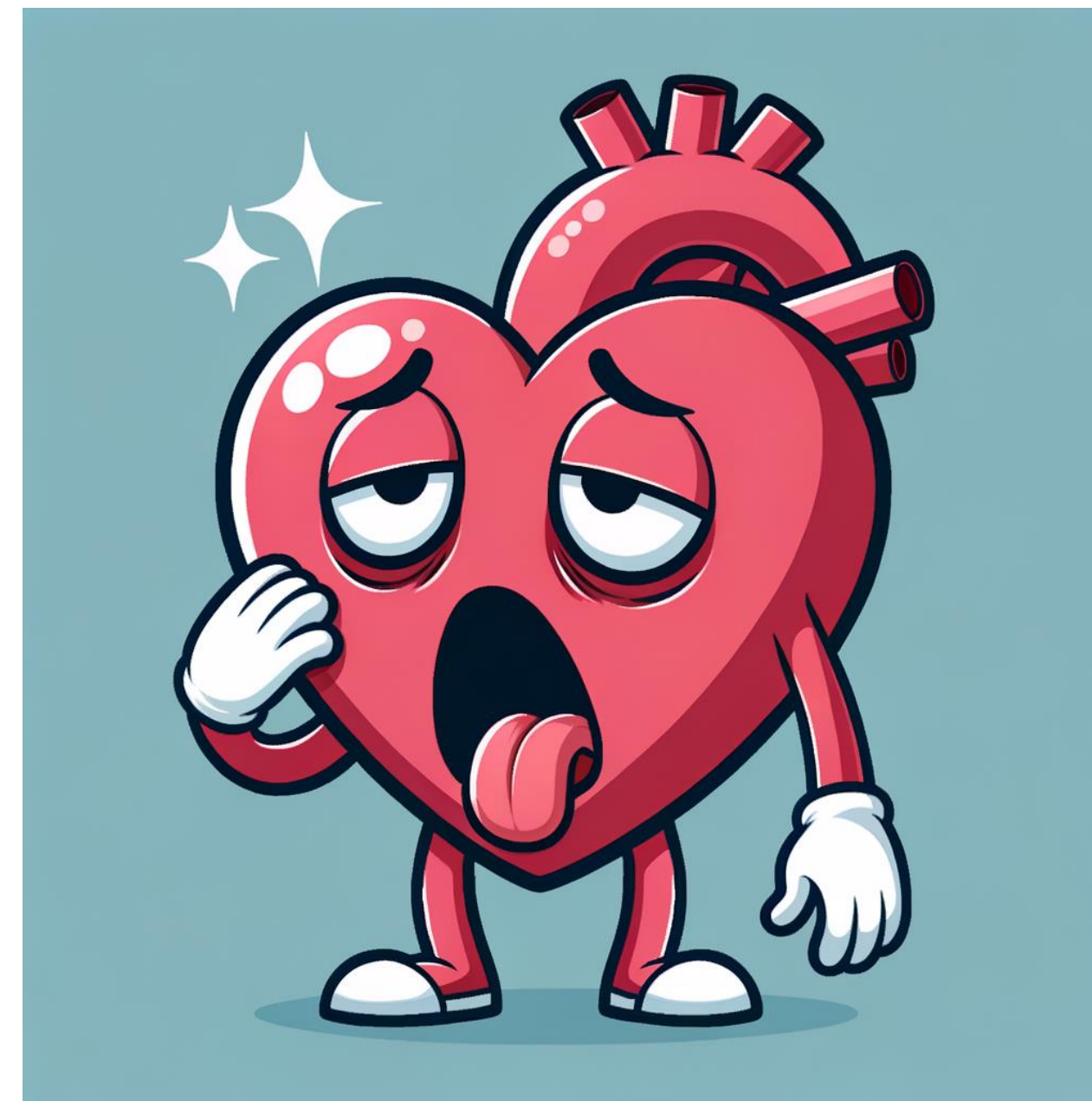


Sesión bibliográfica 8 de Noviembre 2024



Medicina de precisión en la EPOC
Dupilumab en la EPOC
Importancia del diagnóstico precoz



ICFEp (Nature Reviews)
Hierro endovenoso en la ICFeR
Semaglutida y finerenona en la ICFEp

Dr. Alberto Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna

Medicina personalizada y EPOC

Dr. Francisco Javier Medrano. Grupo de EPOC de la SEMI. Servicio de Medicina Interna, H. U. Virgen del Rocío. Univ. de Sevilla. CIBERESP. Instituto de Biomedicina.

¿Hacéis medicina de precisión en la EPOC?



48%
No

37%
No sé a que te refieres

14%
Sí

Medicina personalizada y EPOC

Dr. Francisco Javier Medrano. Grupo de EPOC de la SEMI. Servicio de Medicina Interna, H. U. Virgen del Rocío. Univ. de Sevilla. CIBERESP. Instituto de Biomedicina.

¿Hacéis medicina de precisión en la EPOC?



Medicina personalizada

Utilización del **perfil genético** de un individuo para guiar las **decisiones** tomadas en relación con su enfermedad

Medicina de precisión

Tratamiento dirigido a las **necesidades de pacientes individuales** sobre la base de **biomarcadores, características genéticas, fenotípicas o psicosociales** que distinguen a un paciente determinado de otro con las misma enfermedad

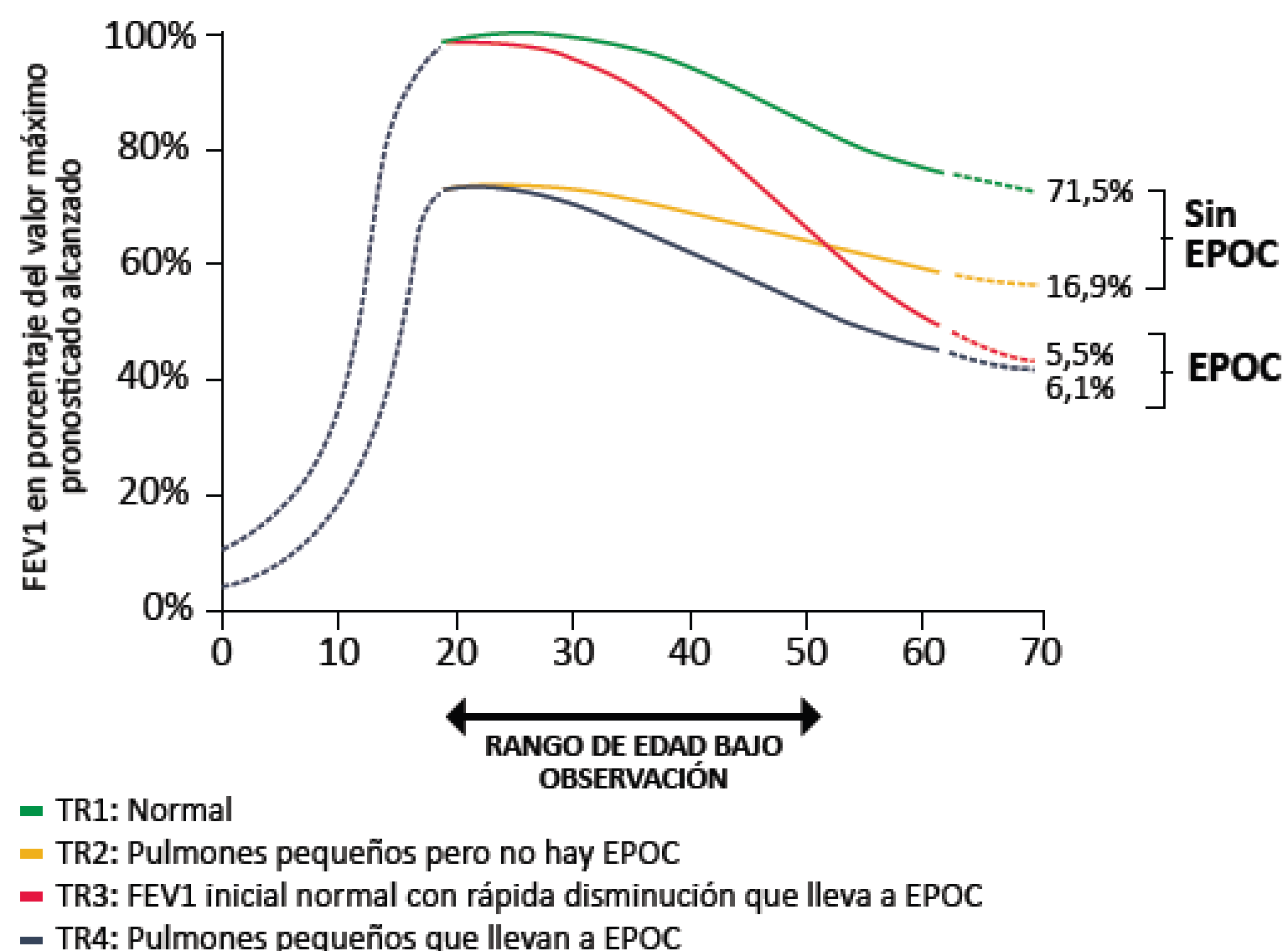
Definición de EPOC



¿ Por qué la Medicina de Precisión?

Condición pulmonar heterogénea caracterizada por *síntomas respiratorios crónicos* (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) *debido a anomalías de las vías aéreas* (bronquitis, bronquiolitis) y/o *alvéolos* (enfisema) que provocan una *obstrucción persistente*, a menudo progresiva, del flujo aéreo. **GOLD 2024**

Trayectorias (TR) de FEV1 a lo largo de la vida



Proposed Taxonomy (Etiotypes) for COPD

Figure 1.2

Classification	Description
Genetically determined COPD (COPD-G)	Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) Other genetic variants with smaller effects acting in combination
COPD due to abnormal lung development (COPD-D)	Early life events, including premature birth and low birthweight, among others
Environmental COPD	
Cigarette smoking COPD (COPD-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure to tobacco smoke, including <i>in utero</i> or via passive smoking • Vaping or e-cigarette use • Cannabis
Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)	Exposure to household pollution, ambient air pollution, wildfire smoke, occupational hazards
COPD due to infections (COPD-I)	Childhood infections, tuberculosis-associated COPD, HIV-associated COPD
COPD & asthma (COPD-A)	Particularly childhood asthma
COPD of unknown cause (COPD-U)	

Asociación del genoma completo (GWAS) en la farmacogenómica de la EPOC

Tratamiento	Resultado primario	Estudios (n)	Resultados principales	Referencia
Agonistas beta de acción corta	Respuesta broncodilatadora	5789 sujetos con EPOC en 4 estudios	SNPs en <i>KCNK1</i> y <i>KCNJ2</i> son indicativos en el metanálisis ($p=2e-7$). <i>CDH13</i> en afroamericanos ($p=5e-9$)	[1]
LAMA/LABA	FEV1	6075 sujetos con EPOC en 17 ensayos clínicos	No hay resultados significativos en GWAS	[2]
Oxígeno suplementario	Muerte/hospitalización	331 EPOC con hipoxemia moderada en reposo o desaturación por esfuerzo	97 SNP en 15 loci con interacción genotipo-tratamiento ($p<1e-5$). Validado <i>por ARSB</i> utilizando datos de expresión génica.	[3]
Corticosteroides inhalados	Supresión suprarrenal	499 niños con asma. Validación en 81 niños con asma y 78 adultos con EPOC	SNP intrónico en <i>PDGFD</i> significativo en el metanálisis	[4]

LAMA/LABA = antimuscarínico de acción prolongada/agonista beta de acción prolongada; FEV 1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; SNP = polimorfismo de un solo nucleótido

1. Hardin M, et al. Pharmacogenomics J. 2016; 16(4): 326–335; 2. Condreay L, et al. Respir Med. 2016; 114(1): 123–126 3. Seo M, et al. J Mol Med (Berl). 2018; 96(12): 1375–1385; 4. Hawcutt DB, et al. Lancet Respir Med. 2018; 6(6): 442–450.

Presentación individual

- Función pulmonar
- Síntomas
- Exacerbación
- Tolerancia al tratamiento
- Mortalidad
- Progresión
- Discapacidad
- Calidad de vida

**Beneficios
esperados**

Tratamiento individualizado de la EPOC

Comorbilidades

- Diabetes
- Eventos cardiovasculares
- Disfunción muscular
- Diabetes
- Desnutrición
- Osteoporosis
- Cataratas
- Síntomas gastrointestinales

**Riesgos
esperados**

LAMA
LABA
LABA+LAMA
LABA+ICS
LABA+LAMA+ICS
LABA+roflumilast

Modificada de: Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015;385(9979):1789-1798.

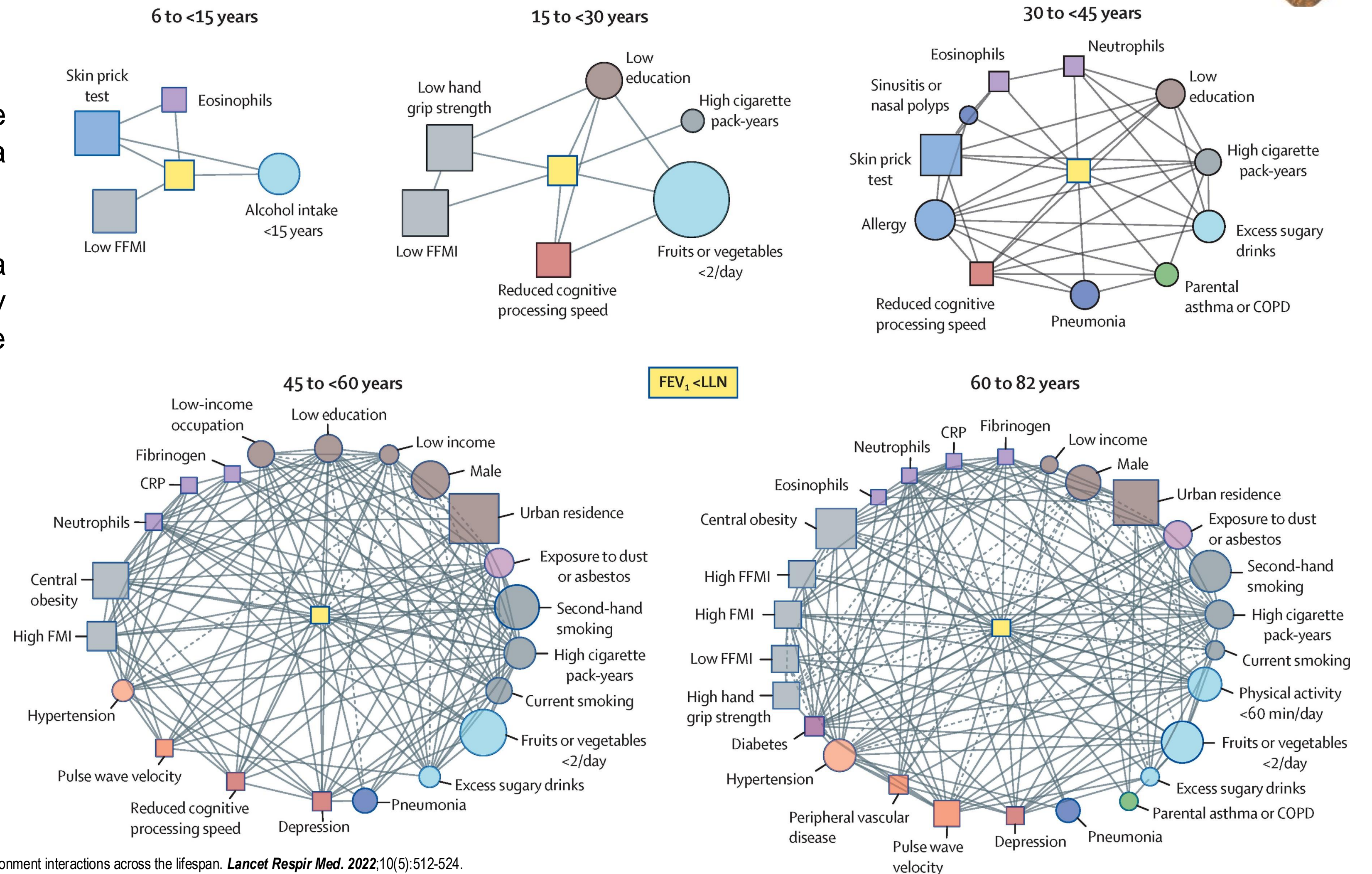
Evaluación de rasgos tratables

	Evaluación	Tratamiento
Pulmonar		
Evaluación función pulmonar #	Espirometría, flujo espiratorio máximo	Aumentar la broncodilatación
Inflamación vías respiratorias #	Eosinófilos en sangre, FE _{NO}	Aumento del tratamiento antiinflamatorio (ICS, LTRA, biológicos)
Extrapulmonar #		
Ansiedad/depresión	Historia clínica, cuestionarios	Remitir a psicólogo, TCC
Respiración disfuncional	Historia clínica, cuestionarios	Pautas específicas, consulte al logopeda
Rinitis alérgica/rinosinusitis	Historia clínica, cuestionarios	Pautas específicas, consulte al alergólogo/ORL
Enfermedad cardiovascular	Historia clínica, cuestionarios	Directrices específicas
Obesidad	Historia clínica, IMC	Motivación para hacer ejercicio, TCC, derivar al nutricionista
Caquexia	IMC, función muscular	Motivación para hacer ejercicio, consulte al nutricionista
Poca tolerancia al ejercicio	Historia clínica, prueba PM6M	Motivación para hacer ejercicio
Conductual		
Adherencia subóptima #	Recargas de recetas, monitoreo electrónico	Educación, simplificar el tratamiento, decisiones compartida
Técnica del inhalador #	Observación, dispos. entrenamiento	Entrenamiento, cambio a dispositivos/regímenes más sencillos
Plan de acción escrito	Interrogatorio	Verificar uso/cumplimiento
Fumar #	Seguimiento objetivo	Educación, apoyo para dejar de fumar
Conocimiento de autogestión	Toma de decisiones compartida	Comunicación centrada en el paciente

FE_{NO} : fracción de óxido nítrico exhalado; ICS: corticosteroide inhalado; LTRA: antagonista del receptor de leucotrienos; IMC: índice de masa corporal; TCC: terapia cognitivo conductual; 6MWT: prueba de los 6 minutos.



- **Exposoma:** conjunto completo de exposiciones ambientales de un individuo a lo largo de su vida.
- **Getómica:** estrategia holística que considera todas las interacciones entre genes (G) y ambiente (E) que un individuo puede encontrar a lo largo de su vida (T)



Agustí A, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512-524.



**yo me apunto a la
medicina clínica
clásica, en al futuro ya
veremos...**

**Sí, bueno todo esto es muy bonito
pero, ... la Medicina de Precisión
es compleja, incompresible para
clínicos**

Medicina de precisión: corticoides inhalados en la EPOC

Sub/fenotipo de EPOC	Biomarcador	Posible resultado del ICS	¿Listo para implementar?	Referencia
Exacerbador frecuente	Historial de ≥ 2 exacerbaciones en el año anterior	Reducción de la frecuencia de exacerbaciones	Sí	[1]
EPOC eosinofílica	Recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l	Reducción de la frecuencia de exacerbaciones	Sí	[1]
Asma-EPOC	Antecedentes de asma diagnosticada antes de los 40 años.	¿Reducción de la frecuencia de exacerbaciones? ¿Mejora de FEV1?	Posible	No hay Ensayos
Th2 alto	Expresión del gen Th2 en cepillados de vías respiratorias	Reducción de la hipersuinflación	No	[2]
IL-17 alta	Expresión del gen IL-17 en cepillados de vías respiratorias	Mejoría en el FEV ₁	No	[3]
Supresión suprarrenal	Genotipo <i>PDGFD</i>	Mayor riesgo de supresión suprarrenal	No	[4]
Alto riesgo de neumonía	Clínico: fumador activo, edad avanzada, IMC bajo, EPOC más grave, no vacunado Genético: varios SNP sugestivos	Mayor riesgo de neumonía	Clínicos: sí Genéticos: no	[1]

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Report 2024. 2. Christenson SA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(7): 758–766. 3. Christenson SA, et al. J Clin Invest. 2018; 129(1): 169–181. 4. Hawcutt DB, et al. Lancet Respir Med. 2018; 6(6): 442–450.

Modificado de: Hersh CP. Pharmacogenomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(5):459-470.

**Y ahora, ¿cuántos de
vosotros hacéis medicina de
precisión en la EPOC?**

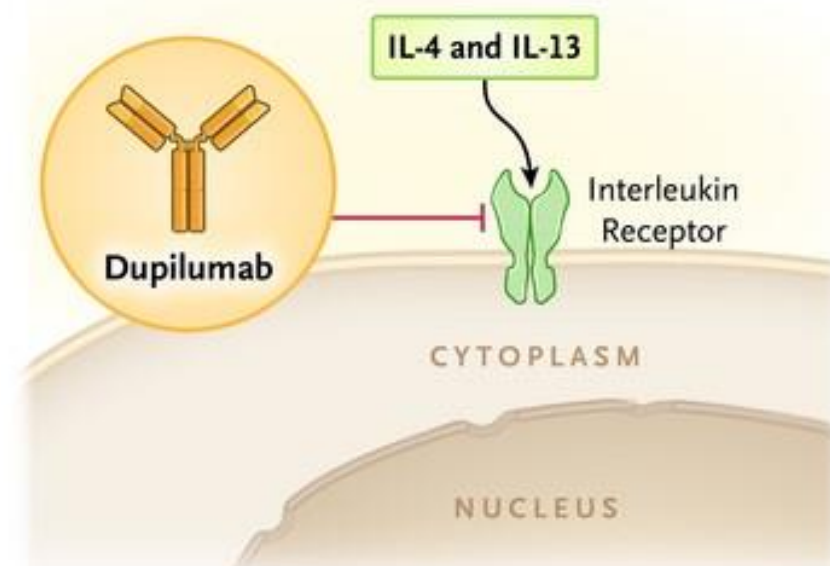


Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation

Bhatt SP, et al. NEJM 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2401304

El 50% de los pacientes con EPOC tienen exacerbaciones a pesar de un ajuste correcto del tratamiento broncodilatador.

Un subgrupo de pacientes con EPOC tienen una **respuesta inflamatoria tipo 2** mediada por células T-helper tipo 2 y citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13.



Anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor de la IL-4 e IL-13 (componentes principales de la respuesta inflamatoria tipo 2).

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO NOTUS: Estudio randomizado, fase 3, doble ciego frente a placebo, randomizado y multinacional (329 hospitales de 29 países).

Randomización 1:1 Dupilumab 300 mg sc cada 2 semanas vs placebo.

935 pacientes incluidos entre Julio/20 y Mayo/23.

Pacientes EPOC (40-85 años) con FEV1 30-70% y con triple terapia broncodilatadora (al menos 3 meses).

Antecedente de exacerbación mientras recibía la triple terapia

Endpoint primario: exacerbaciones moderadas/graves.

RESULTADOS

Edad media 65 ± 8.3 años y 29.5% fumadores activos

Exacerbaciones moderadas/graves: 2.1 ± 0.9

FEV₁ medio $50.1\% \pm 12.6$

Características basales de los grupos similares

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Placebo (N=465)	Dupilumab (N=470)	Total (N=935)
Age — yr	64.9±8.5	65.2±8.1	65.0±8.3
Male sex — no. (%)	312 (67.1)	320 (68.1)	632 (67.6)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	416 (89.5)	422 (89.8)	838 (89.6)
Black	8 (1.7)	4 (0.9)	12 (1.3)
Asian	3 (0.6)	7 (1.5)	10 (1.1)
American Indian or Alaska Native	26 (5.6)	22 (4.7)	48 (5.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Multiple	8 (1.7)	12 (2.6)	20 (2.1)
Not reported	4 (0.9)	2 (0.4)	6 (0.6)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)			
Hispanic or Latino	149 (32.0)	151 (32.1)	300 (32.1)
Non-Hispanic or non-Latino	308 (66.2)	315 (67.0)	623 (66.6)
Unknown	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Not reported	6 (1.3)	4 (0.9)	10 (1.1)
Smoking status — no. (%)			
Former smoker	331 (71.2)	328 (69.8)	659 (70.5)
Current smoker	134 (28.8)	142 (30.2)	276 (29.5)
Smoking history — pack-yr	42.1±30.2	38.6±23.7	40.3±27.2
Emphysema — no. (%)‡	150 (32.3)	134 (28.5)	284 (30.4)
Body-mass index§	27.8±5.6	28.1±5.3	27.9±5.4
Background medication — no. (%)			
Inhaled triple therapy¶	458 (98.5)	466 (99.1)	924 (98.8)
Inhaled high-dose glucocorticoid	134 (28.8)	127 (27.0)	261 (27.9)
Biomarkers of type 2 inflammation			
Blood eosinophil count at randomization — per μ l			
Mean	402±314	412±357	407±336
Median (interquartile range)	330 (220–470)	340 (230–460)	330 (220–460)

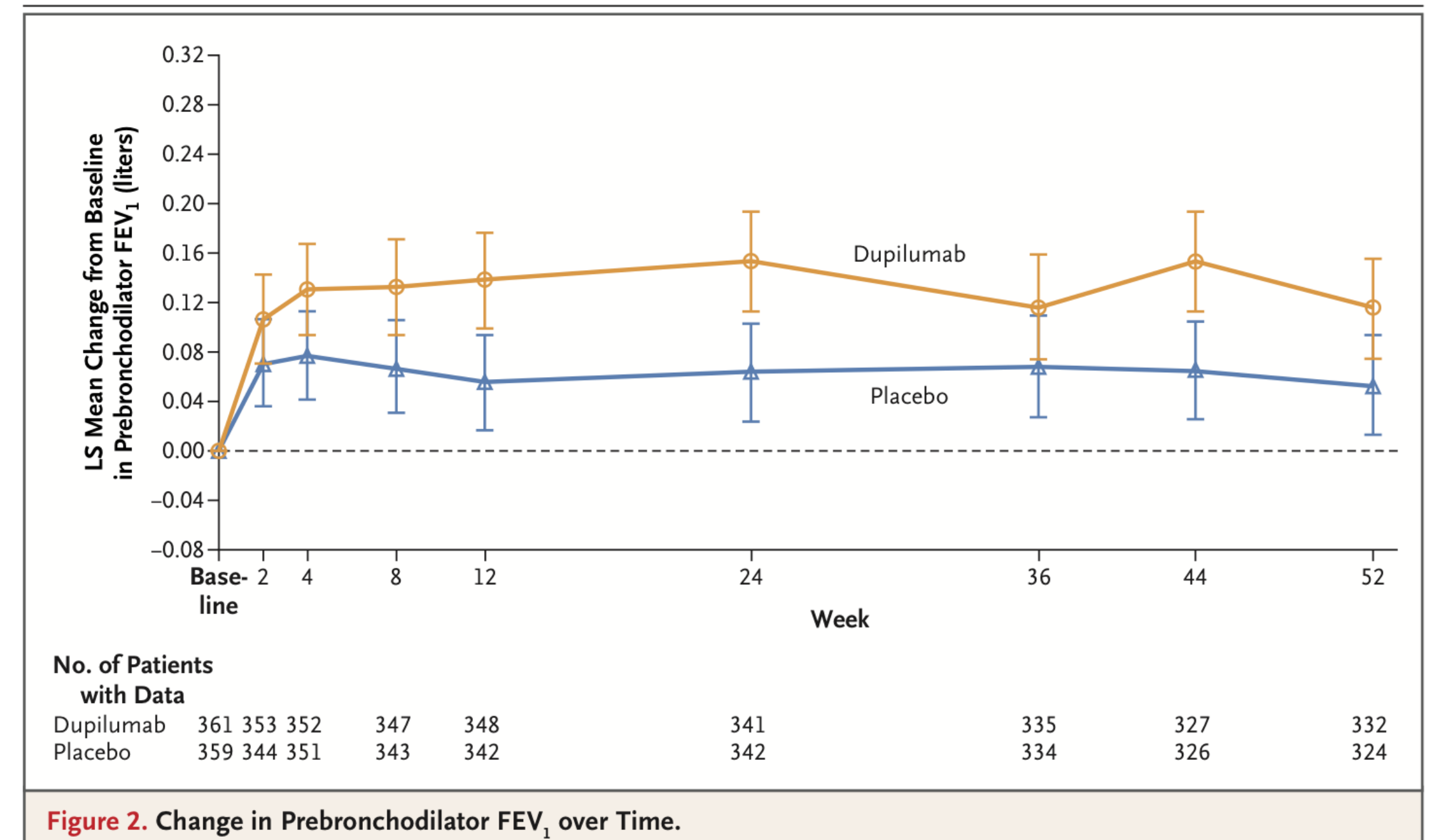
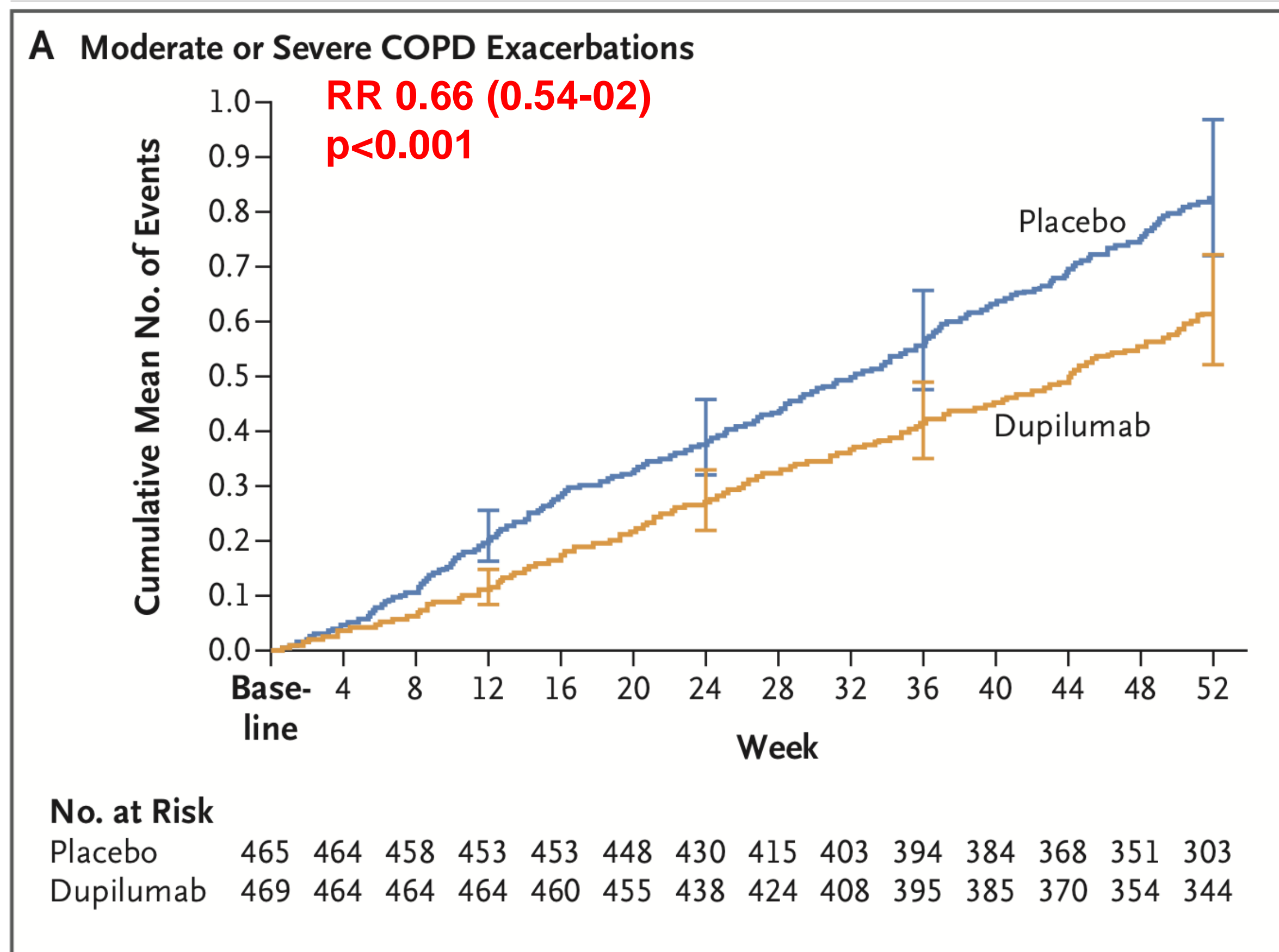
RESULTADOS:

Reducción de un 34% del riesgo de exacerbaciones respecto a placebo.

Mejoría de la función pulmonar desde la semana 12 (82 m a las 52 semanas).

Mejor puntuación en la escala SGRQ (3.4 puntos respecto a placebo a la semana 52).

Análisis de seguridad: similar a placebo (efectos graves 13% vs 15.9%)



FORTALEZAS:

- Estudio internacional en población sin otras enfermedades pulmonares asociadas (en particular asma).

DEBILIDADES:

- Se incluyó sobre todo población de raza blanca
- Estudio realizado durante la pandemia COVID-19

CONCLUSIONS

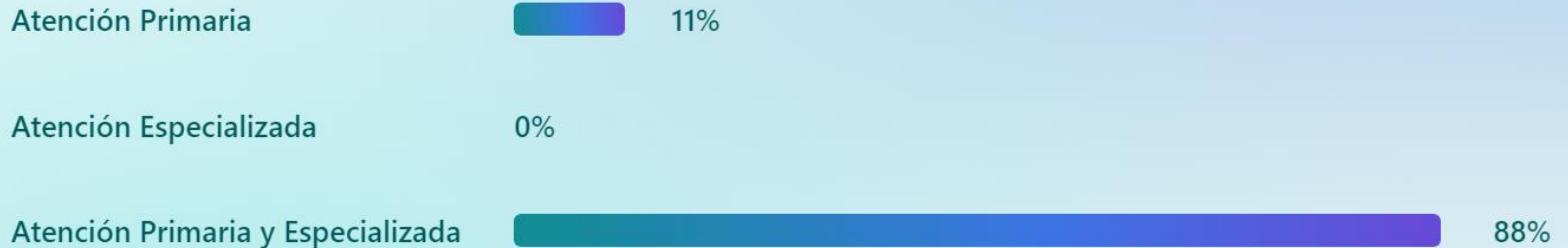
In patients with COPD and type 2 inflammation as indicated by elevated blood eosinophil counts, dupilumab was associated with fewer exacerbations and better lung function than placebo. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; NOTUS ClinicalTrials.gov number, NCT04456673.)

Early diagnosis and treatment of COPD and asthma, a randomized, controlled trial

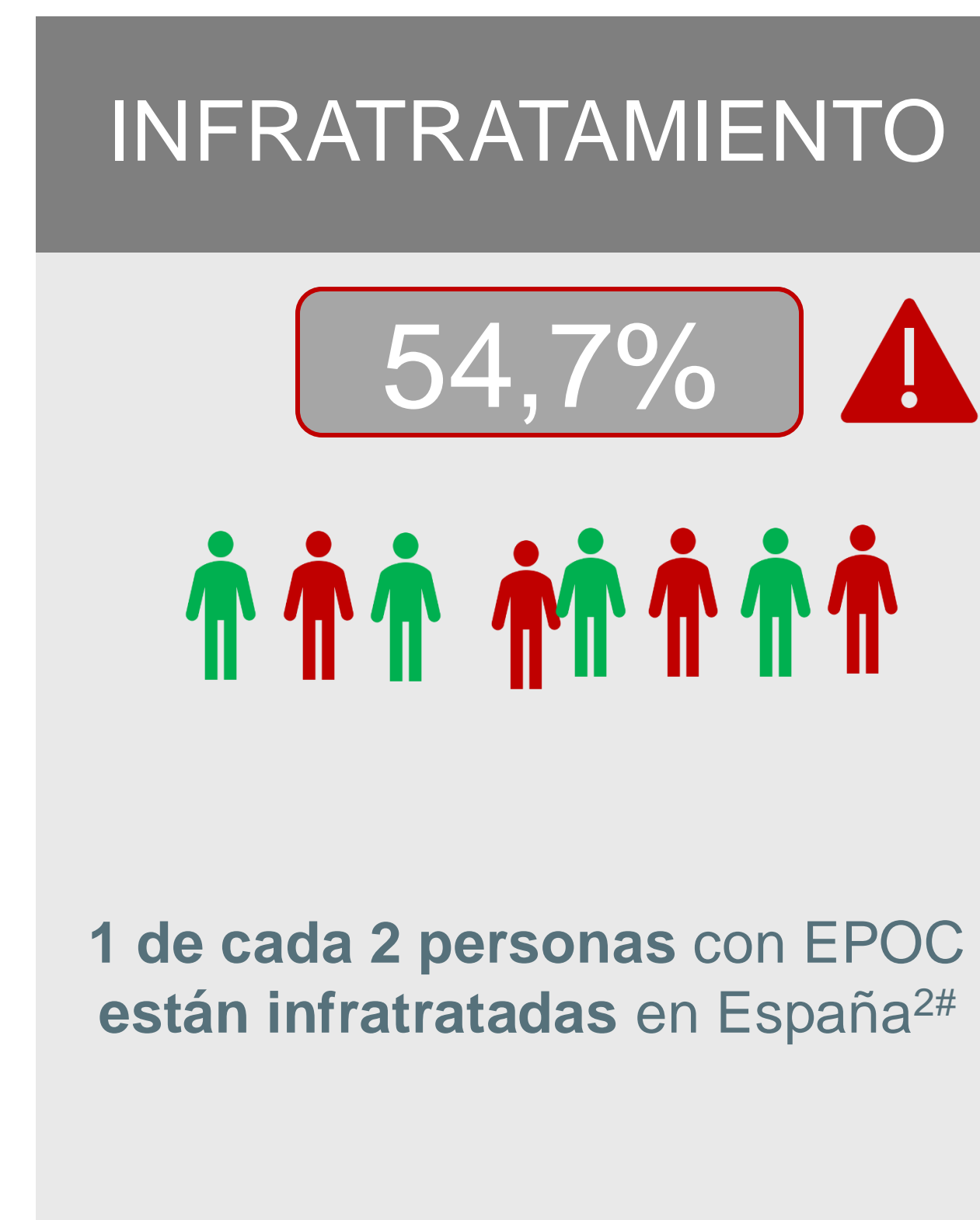
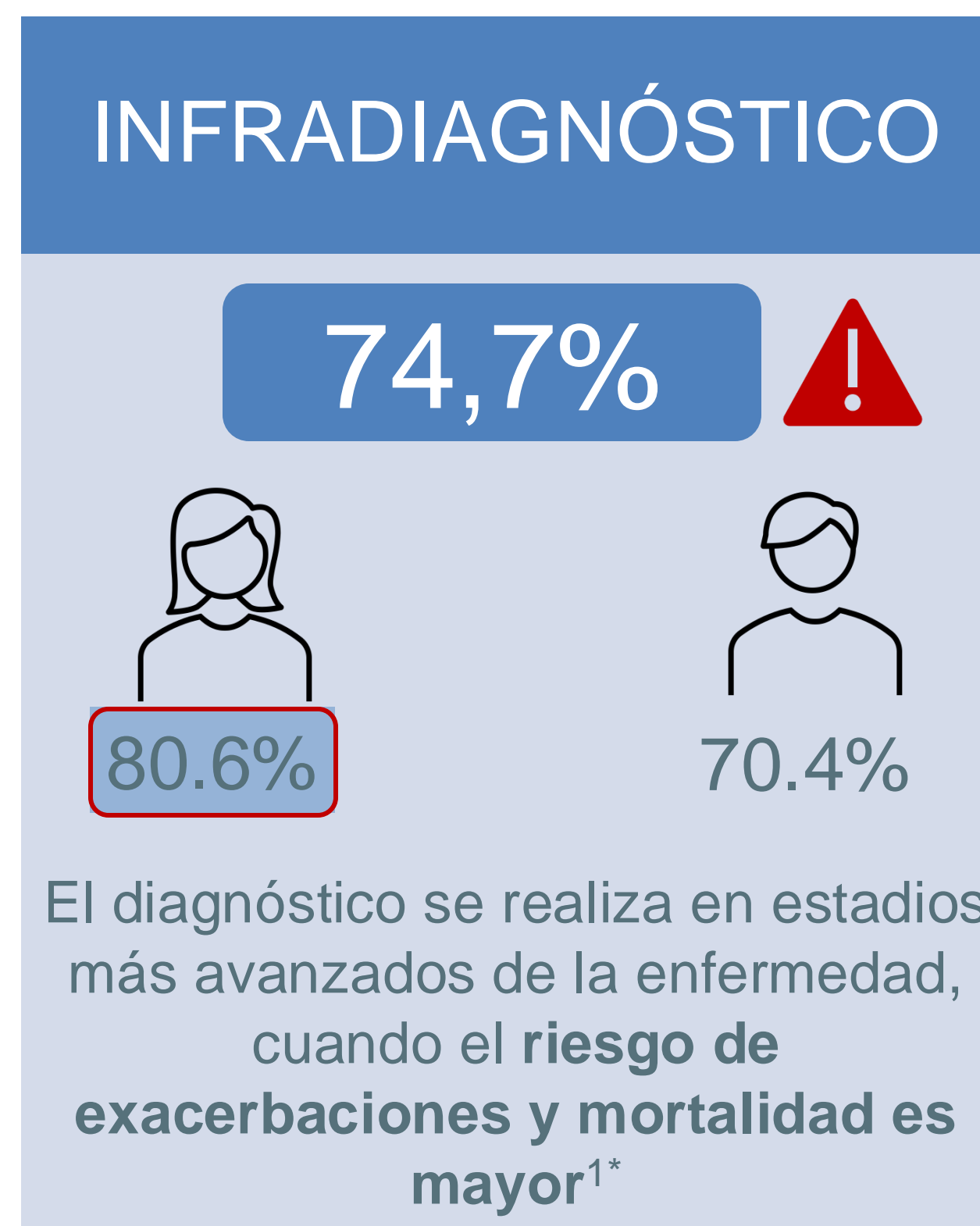
Aaron SD, et al. NEJM 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2401389

27 respuestas enviadas

¿Quién debe implicarse en el diagnóstico precoz de la EPOC



La EPOC en España, infradiagnosticada e infratratada



Estudio EPI-SCAN II: epidemiológico nacional, multicéntrico donde participaron 9.433 personas con el objetivo de estimar la prevalencia de EPOC en España en 2021
Subanálisis del estudio observacional y multicéntrico EPI-SCAN I realizado entre mayo de 2006 y julio de 2007, con el objetivo de describir la prevalencia de EPOC, su infradiagnóstico e infratratamiento, y los datos de tabaquismo y mortalidad.

1. Soriano J.B. et al. Arch Bronconeumol. 2021;57(1):61–6; 2.- Soriano J. B et al. Arch Bronconeumol. 2010;46(10):522–530

Early diagnosis and treatment of COPD and asthma, a randomized, controlled trial

Aaron SD, et al. NEJM 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2401389

La detección temprana de enfermedades respiratorias (EPOC/asma) podría mejorar la calidad de vida y contribuir a la reducción de la utilización de servicios de salud.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizan 38.535 encuestas telefónicas para identificar hogares con miembros que presentaban síntomas respiratorios.

Cuestionarios de detección de EPOC/asma; a continuación espirometría para casos sospechosos.

Duración: Junio 2017 a Enero 2024; 17 distritos en Canadá.

Excluyeron: pacientes con diagnóstico previo de enfermedades respiratorias, uso de inhaladores o contraindicación para la espirometría.

N=508 pacientes

Aleatorización: grupo de intervención (neumólogo) vs grupo de atención habitual (atención primaria)

Endpoint primario: tasa anual de utilización de atención médica
Otros resultados analizados: cambios en calidad de vida, carga de síntomas y FEV1

Características de los pacientes

ESTUDIO	INTERVENCIÓN (N=253)	AT. HABITUAL (N=255)
Edad media (años)	63.4 (DE 13.4)	62.8 (DE 13.6)
Sexo (varones)	64%	64%
EPOC	51%	50%
Fumador actual	25%	27%
Exfumador	49%	46%
IPA medio	20	18
CAT medio	17.6 (DE 7.3)	17.6 (DE 7.2)
Grado de obstrucción	74.6%	75.1%
Leve	36%	39%
Moderada	52%	43%
Grave	7%	11%

RESULTADOS

Table 2. Respiratory Treatments Received during the 12-Month Trial Period.*

Treatment†	Intervention (N = 253)	Usual Care (N = 255)
	<i>number (percent) of participants</i>	
No respiratory treatments during the entire trial period	19 (7.5)	92 (36.1)
SABA only	15 (5.9)	35 (13.7)
LAMA	32 (12.6)	27 (10.6)
LABA	0	11 (4.3)
ICS	56 (22.1)	32 (12.5)
LTRA	1 (0.4)	2 (0.8)
LAMA+ LABA	34 (13.4)	6 (2.4)
LABA+ ICS	101 (39.9)	53 (20.8)
LAMA+ LABA+ ICS	29 (11.5)	9 (3.5)
Supplemental oxygen at home	3 (1.2)	1 (0.4)
Short-course systemic glucocorticoid	13 (5.1)	7 (2.7)

RESULTADOS

Endpoint primario (utilización de atención médica): 0.53 eventos/persona-año vs 1.12 en el grupo control

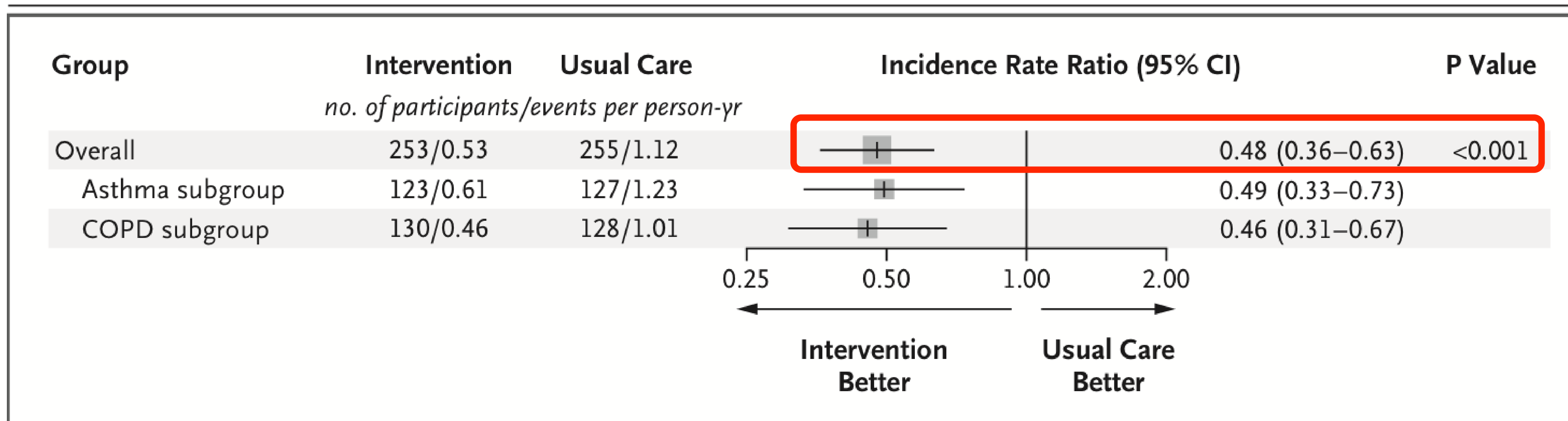


Figure 2. Primary and Subgroup Analyses of the Primary Outcome.

The incidence rate ratio of patient-initiated health care utilization events for respiratory illness over 1 year is shown for the overall cohort (primary-outcome analysis) and for the two subgroups defined according to diagnosis.

RESULTADOS

Table 3. Secondary Outcomes.

Outcome	Intervention	Usual Care	Mean Difference (95% CI)*
SGRQ total score†			
At baseline	39.0	38.3	
At 12 mo	28.8	31.5	
Change over 12 mo — points	-10.2	-6.8	-3.5 (-6.0 to -0.9)
CAT total score‡			
At baseline	17.5	17.5	
At 12 mo	13.7	14.9	
Change over 12 mo — points	-3.8	-2.6	-1.3 (-2.4 to -0.1)
Prebronchodilator FEV₁§			
At baseline — % of predicted normal value	76.1	78.9	

CONCLUSIONS

In this trial in which a strategy was used to identify adults in the community with undiagnosed asthma or COPD, those who received pulmonologist-directed treatment had less subsequent health care utilization for respiratory illness than those who received usual care. (Funded by Canadian Institutes of Health Research; UCAP ClinicalTrials.gov number, NCT03148210.)

3.2 (1.5 to 4.9)

1.9 (-0.4 to 4.2)

Review

The Diagnosis and Treatment of Acute Cholecystitis: A Comprehensive Narrative Review for a Practical Approach

Lara Mencarini ^{1,2}, Amanda Vestito ², Rocco Maurizio Zagari ^{1,3} and Marco Montagnani ^{1,2,*}

The duration of antibiotic therapy depends on clinical features. In patients with mild or moderate AC who are candidates for ELC, antimicrobial therapy is recommended from the diagnosis until surgical intervention or further, if clinically indicated [53,54]. Particular attention should be paid to patients at a high risk of bacterial infection or antimicrobial resistance, as in the case of immunosuppression therapy or healthcare-associated infections [6]. Diabetes is also considered a risk factor for the failure of conservative management [55]. In patients with severe AC, antibiotic treatment should be further extended for 4–7 days after the source of infection is controlled. In case of local complications such as pericholecystic abscesses or gallbladder perforation, the antimicrobial therapy should be discontinued only when the local, systemic, and laboratory (e.g., procalcitonin serum level) signs of infection have disappeared [4].

6.3. Surgery (Cholecystectomy)

The cornerstone of AC treatment is ELC. In particular, ELC performed within 72 h should be the method of choice for the treatment of AC, because it is related to a shorter hospital stay, fewer perioperative complications, and reduced costs [57–59]. The quality of the evidence for this statement is considered to be moderate, and the strength of recommendation is strong. Furthermore, a 7- to 10-day timeframe from the clinical onset of AC to ELC is now considered acceptable [6]. Altogether, the expert guidelines recommend very early (≤ 72 h from symptom onset) or early (<7–10 days from symptom onset) laparoscopic cholecystectomy, even if high-quality definitive evidence is lacking. In cases in which ELC cannot be performed, DLC can be planned. There is a temporal frame, ranging from 1 to 6 weeks after the onset of AC, in which laparoscopic cholecystectomy is not recommended because of a common concern of an increased risk of serious adverse events [6]. Therefore, even if the level of evidence is very low and the strength of recommendation is weak, for patients who cannot undergo ELC within 7 [2] or 10 days [6] from symptom onset, it is suggested to delay surgery beyond 6 weeks (Figure 3).

Early Laparoscopic Cholecystectomy (ELC)

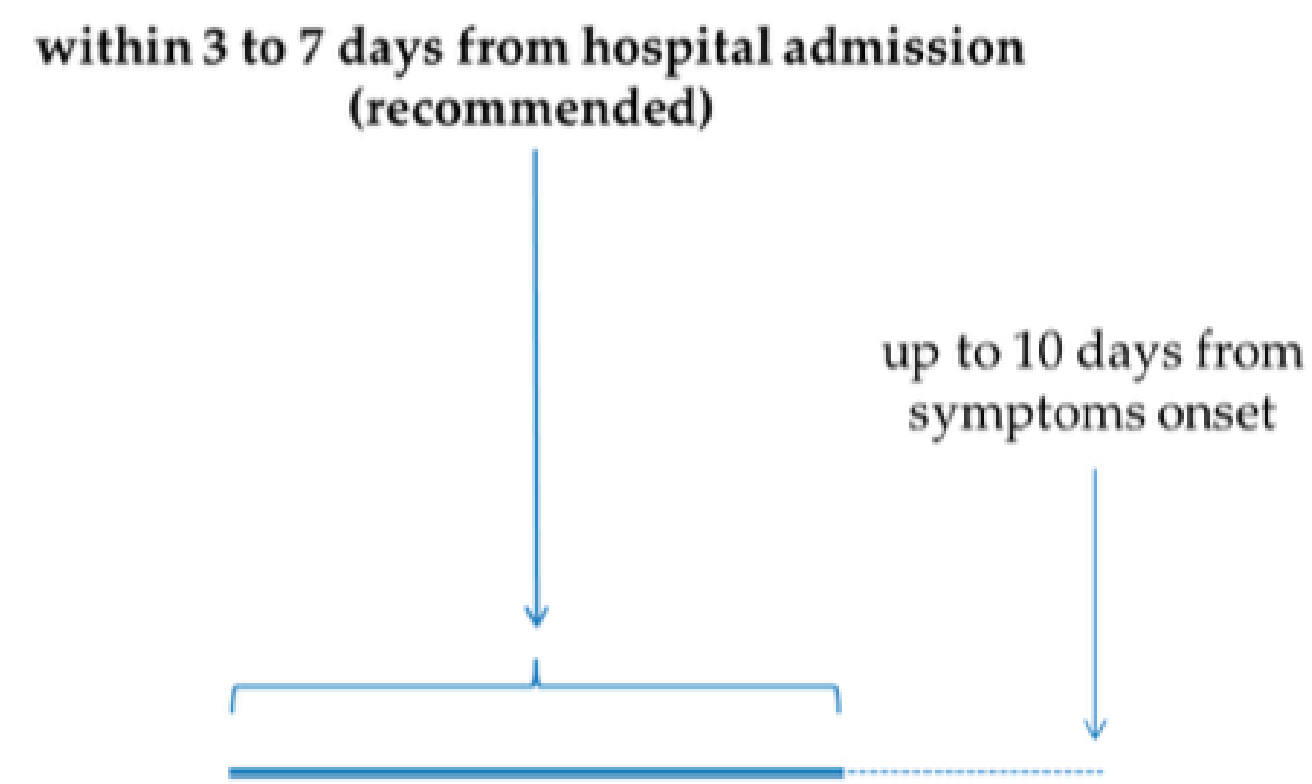


Figure 3. Recommended timeframe for ELC in AC from onset of symptoms and/or hospital admission.

COLECISTITIS AGUDA, CAMBIAR PARA MEJORAR

ACUTE CHOLECYSTITIS, CHANGE TO IMPROVE

F. Estrada-Álvarez, A. Morán-Blanco, B. Cuesta-García, A. Argüelles-Curto,
N. Bonache-Castejón, A. Ferreras-García, J.L. Mostaza-Fernández

Complejo Asistencial Universitario de León. León.

RESUMEN

Introducción: la colecistitis aguda es una enfermedad de manejo quirúrgico, si bien hay cierta controversia sobre el momento más apropiado para la cirugía. En este estudio se analizan las que reciben de inicio tratamiento médico.

Objetivo: el objetivo principal es describir su evolución clínica. Los objetivos secundarios son comprobar el cumplimiento del protocolo de actuación de nuestro hospital, la mortalidad, la existencia de diferencias por sexos y analizar el subgrupo de mayores de 80 años.

Material y métodos: es un estudio retrospectivo y observacional. Se incluyeron 179 pacientes con colecistitis aguda que ingresaron en Medicina Interna del Complejo Asistencial Universitario de León durante el año 2014. El seguimiento fue hasta abril de 2016.

Resultados: el 57% son varones y la mediana de edad 80 años. Las comorbilidades más prevalentes son la cardiopatía (50%) y diabetes (27%). El 25% había tenido un episodio previo. Hubo un 39% de reingresos. Se hizo colecistectomía a 79 de los pacientes y las realizadas a los mayores de 80 años suponen el 32% del total. La mortalidad fue del 5%. El protocolo de actuación se cumplió en el 95% de los casos y la media de edad de los

pacientes que se intervinieron y no, fue de 70 vs. 81 años ($p < 0,01$; IC 95%: 7,5 a 14,6).

Conclusiones: se realizó colecistectomía al 44% de las colecistitis agudas que ingresaron en Medicina Interna. La no adopción de las recomendaciones actuales en el manejo de la colecistitis aguda explica los pobres resultados obtenidos.

Palabras clave: medicina interna, colecistitis aguda, colecistectomía, comorbilidad, anciano.

ABSTRACT

Introduction: acute cholecystitis is a prevalent disease, and laparoscopic surgery is the standard of care, but optimal timing of surgery remains controversial. In this study we analyzed acute cholecystitis receiving medical treatment.

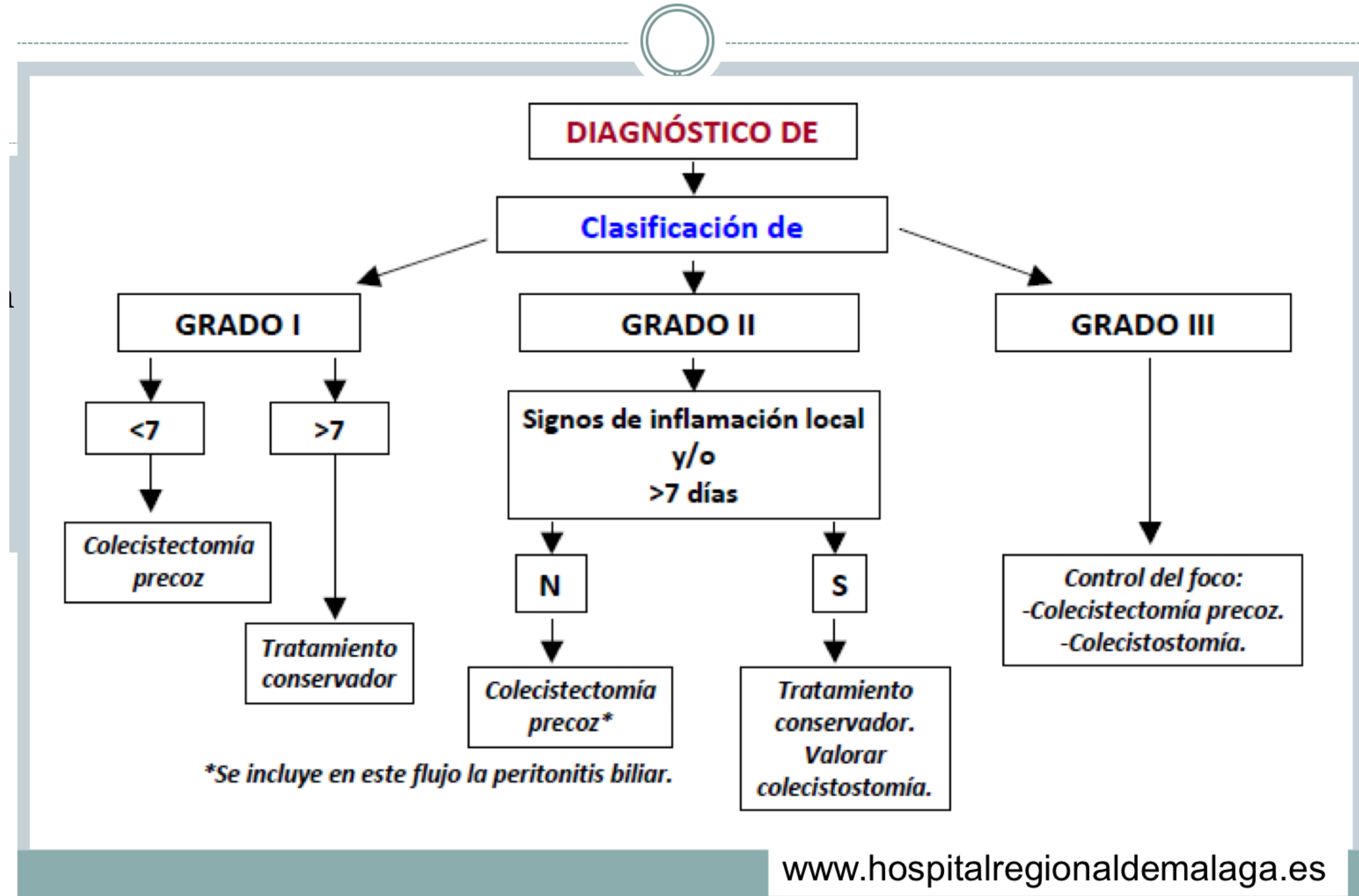
Aims: the main objective is to describe its clinical evolution. The secondary objectives are to verify compliance with the protocol of our hospital, mortality, existence of differences by sex and to analyze the subgroup of ≥ 80 years.

Methods: It is a retrospective and observational study. It includes 179 patients with acute cholecystitis admitted to Internal Medicine of the University Hospital of León during the year 2014. The follow up was until April 2016.

Results: there were 57% males and the median age was 80 years. Common comorbidities were heart disease (50%) and diabetes (27%). 25% had a previous

TRABAJO ENVIADO: 04/08/2017
ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 07/03/2018
CORRESPONDENCIA:
Alberto Morán Blanco
Hospital de León
24071 León
albertomoránblanco@yahoo.es

PROTOCOLO



Heart failure with preserved ejection fraction

Hamo CE, et al. Nature Reviews Disease Primers 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00540-y

Clasificación de la IC basada en la FE:

- FEVI > 50%
- 40-50% moderadamente reducida: pacientes que se benefician de un abordaje similar a pacientes con IC-FEr

Otra clasificación basada en la **trayectoria de la FE:**

- IC con "FE mejorada": pacientes con FE < 40% y posteriormente mejoría del 10% o más.

¿Sirve de algo la clasificación basada en la FEVI?

- Variabilidad intra/interobservador
- Diferencias entre los instrumentos de medida (ecocardiografía vs RMN)
- Variabilidad en función de la frecuencia cardíaca y situación hemodinámica del paciente

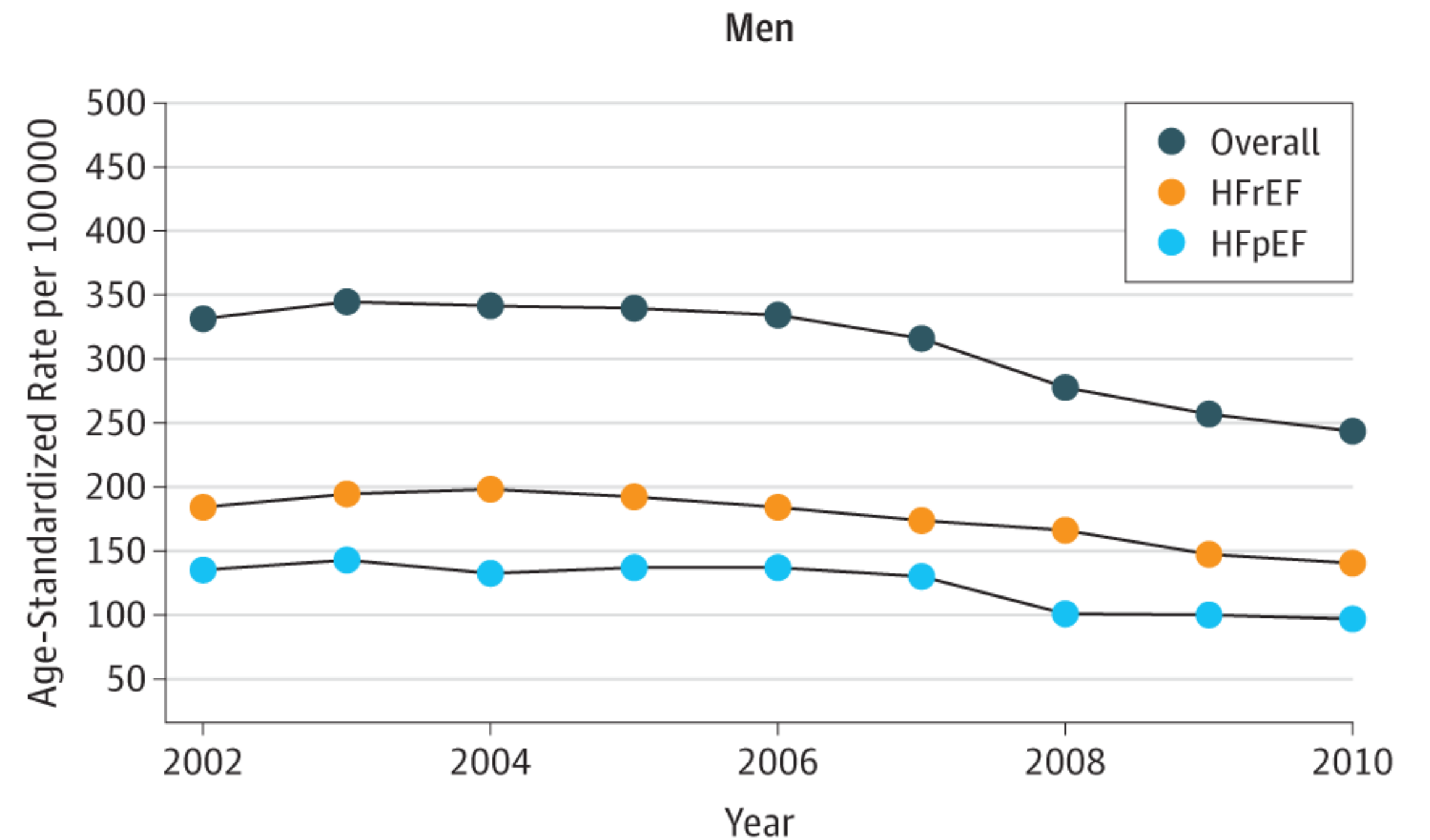
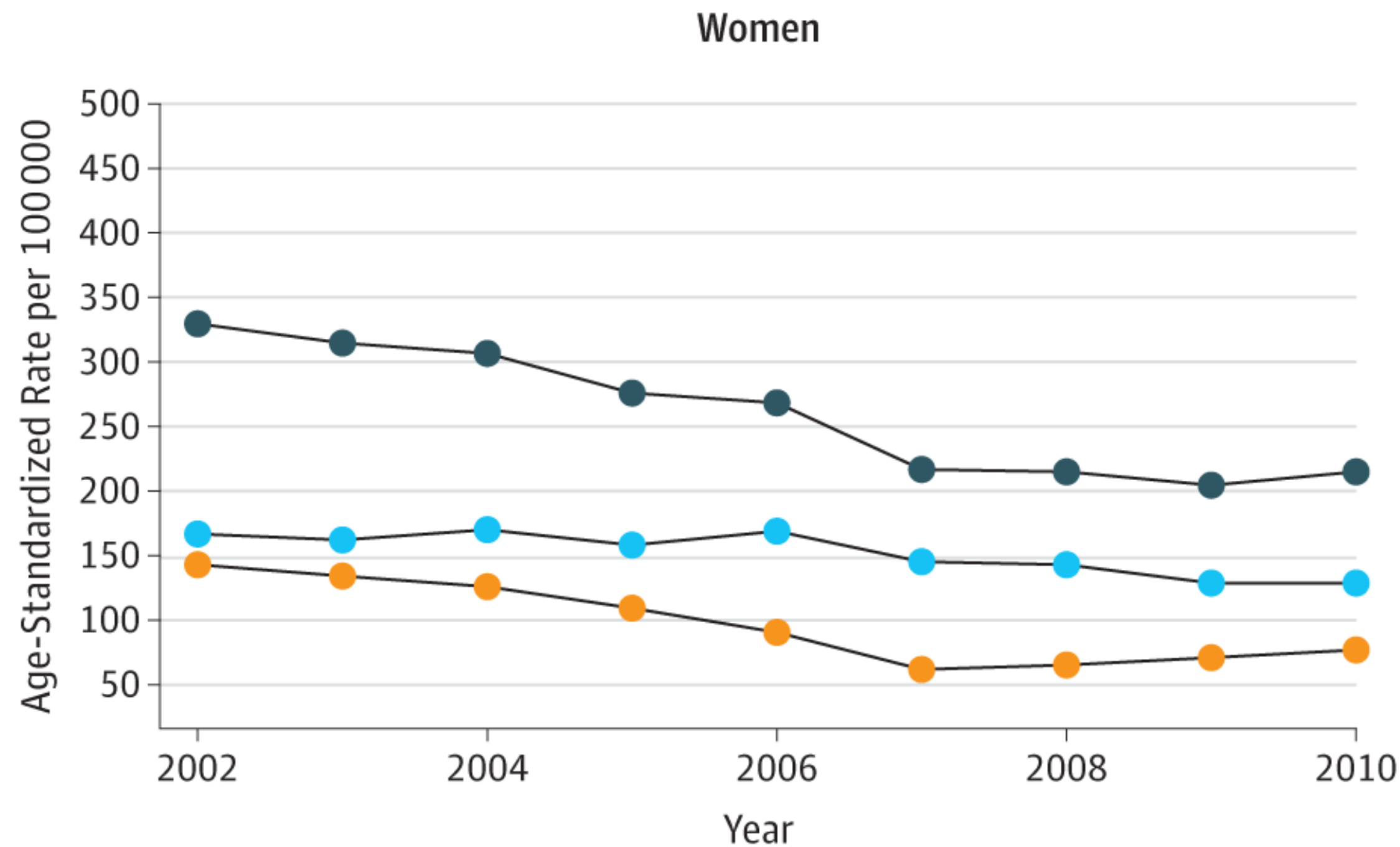
Piedra angular del tratamiento
Además el beneficio disminuye con FEVI > 55-60%



EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia global de la IC: 1-3% de adultos en países desarrollados.
- IC-FEp: 50% de todas las IC (aunque con amplia variabilidad en cada país)
- Prevalencia en aumento con la edad y también mayor en mujeres a cualquier edad.

Condado de Olmstead (JAMA Intern Med 2015)



Y además tener en cuenta:

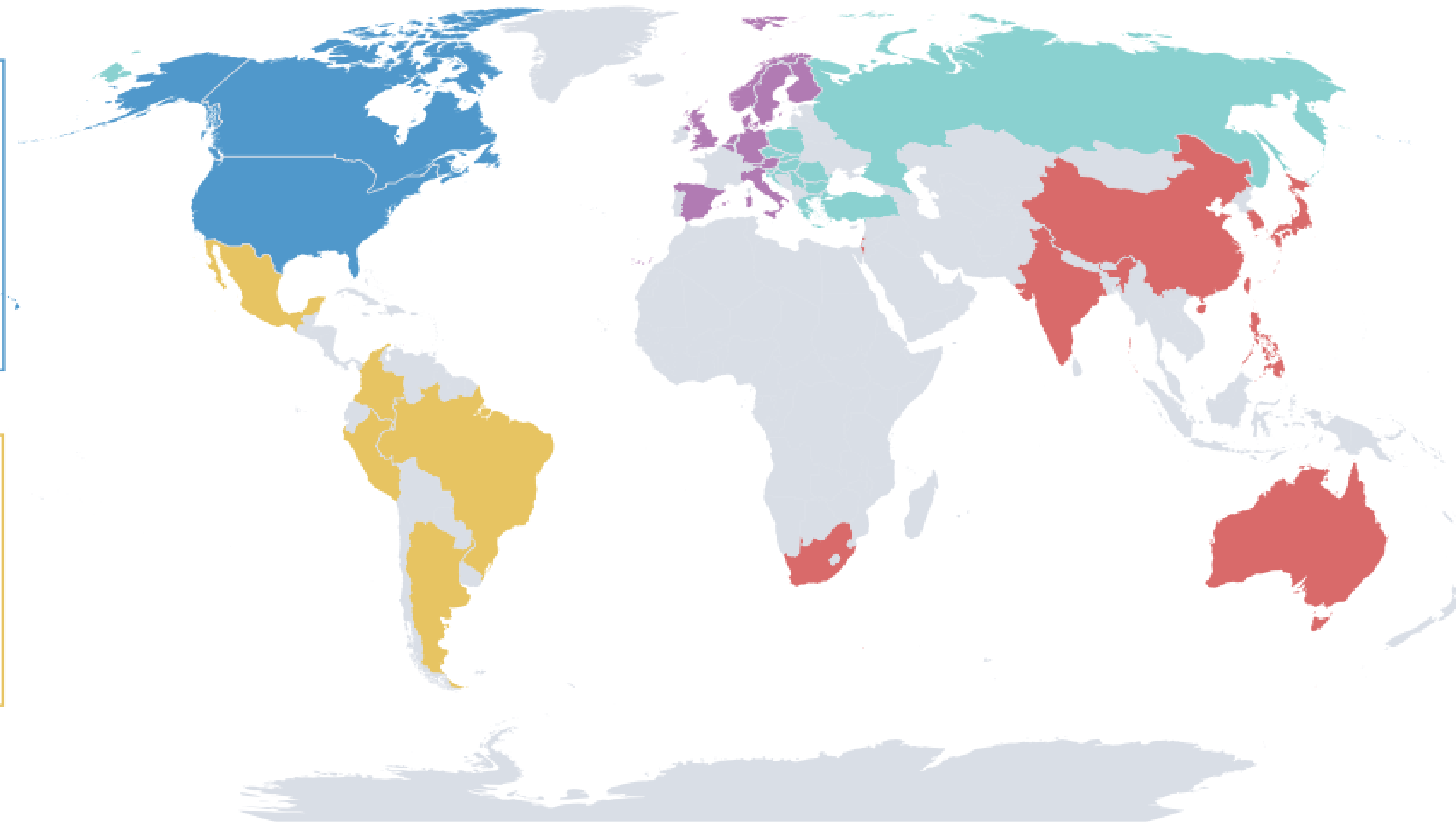
Hay más población de riesgo de IC (envejecimiento, aumento de FA y HTA)

Aumento global de la incidencia de obesidad y diabetes → factores potenciales de IC-FEp

Patrón con más ancianos (edad media 75 años) y mayor prevalencia de FA (36%)



Patrones fenotípicos estudio PARAGON-HF



North America
Obese pattern:
↑ Obesity
↑ Diabetes
↑ Coronary artery disease
↑↑ Heart failure hospitalization/
cardiovascular death

Latin America
Low comorbidity pattern:
↓ Age
↓ Comorbidity burden
↓ Heart failure hospitalization/
cardiovascular death

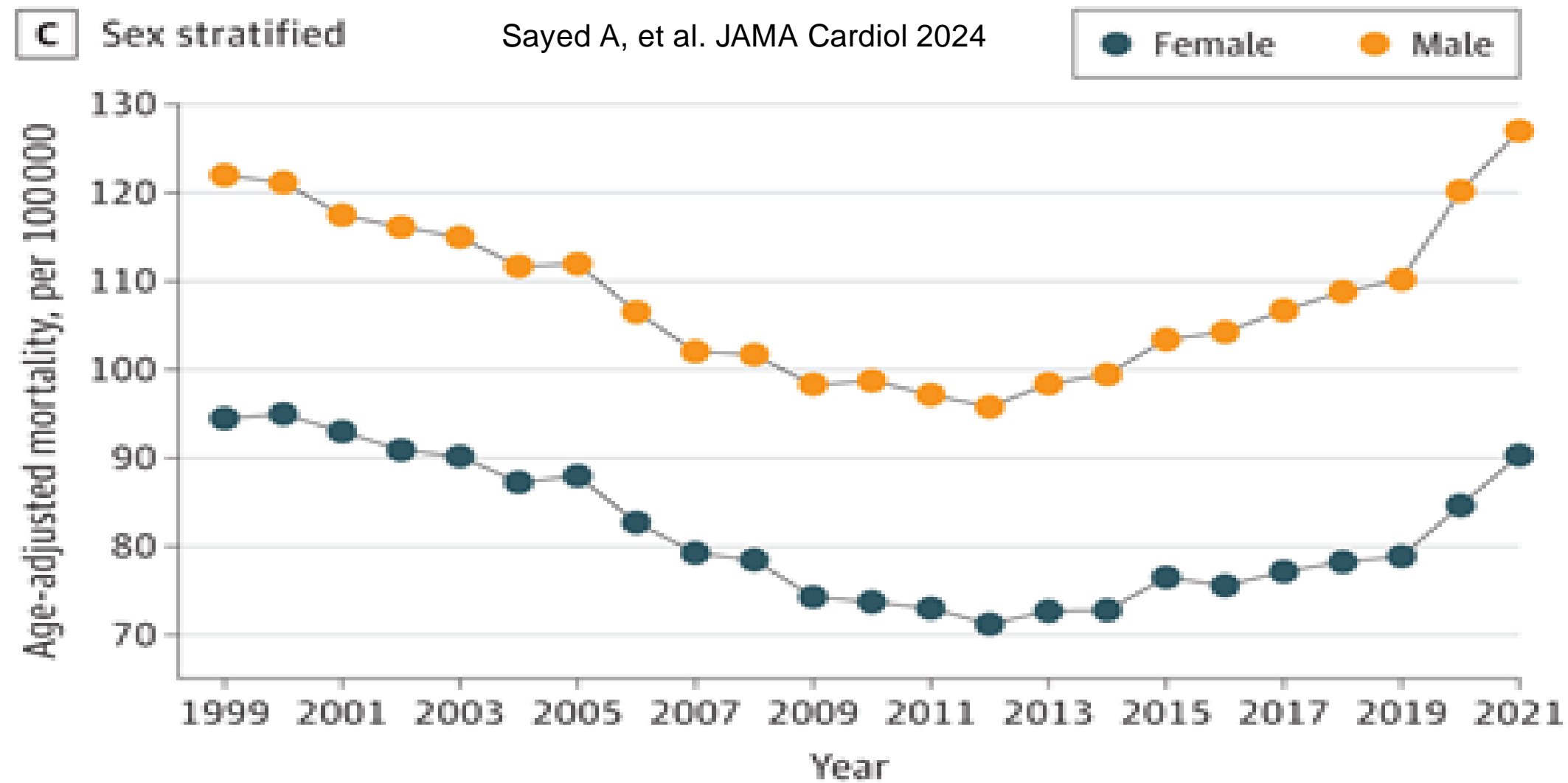
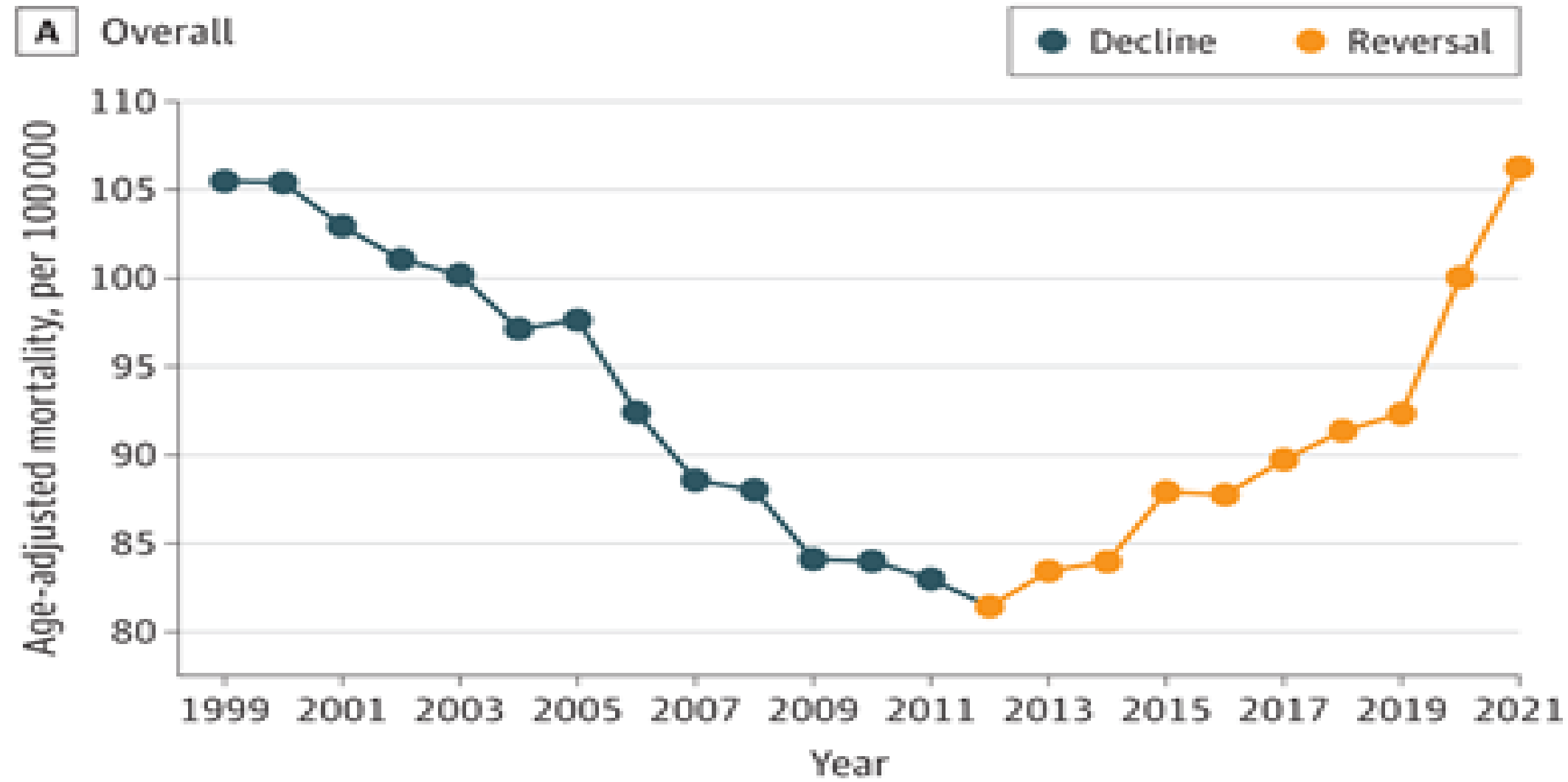
Western Europe
Ischaemic and elderly/
atrial fibrillation pattern:
↑ Age
↑ Atrial fibrillation
↑ Heart failure hospitalization/
cardiovascular death

Central Europe
Ischaemic pattern:
↓ Age
↑ Coronary artery disease
↓↓ Heart failure hospitalization/
cardiovascular death

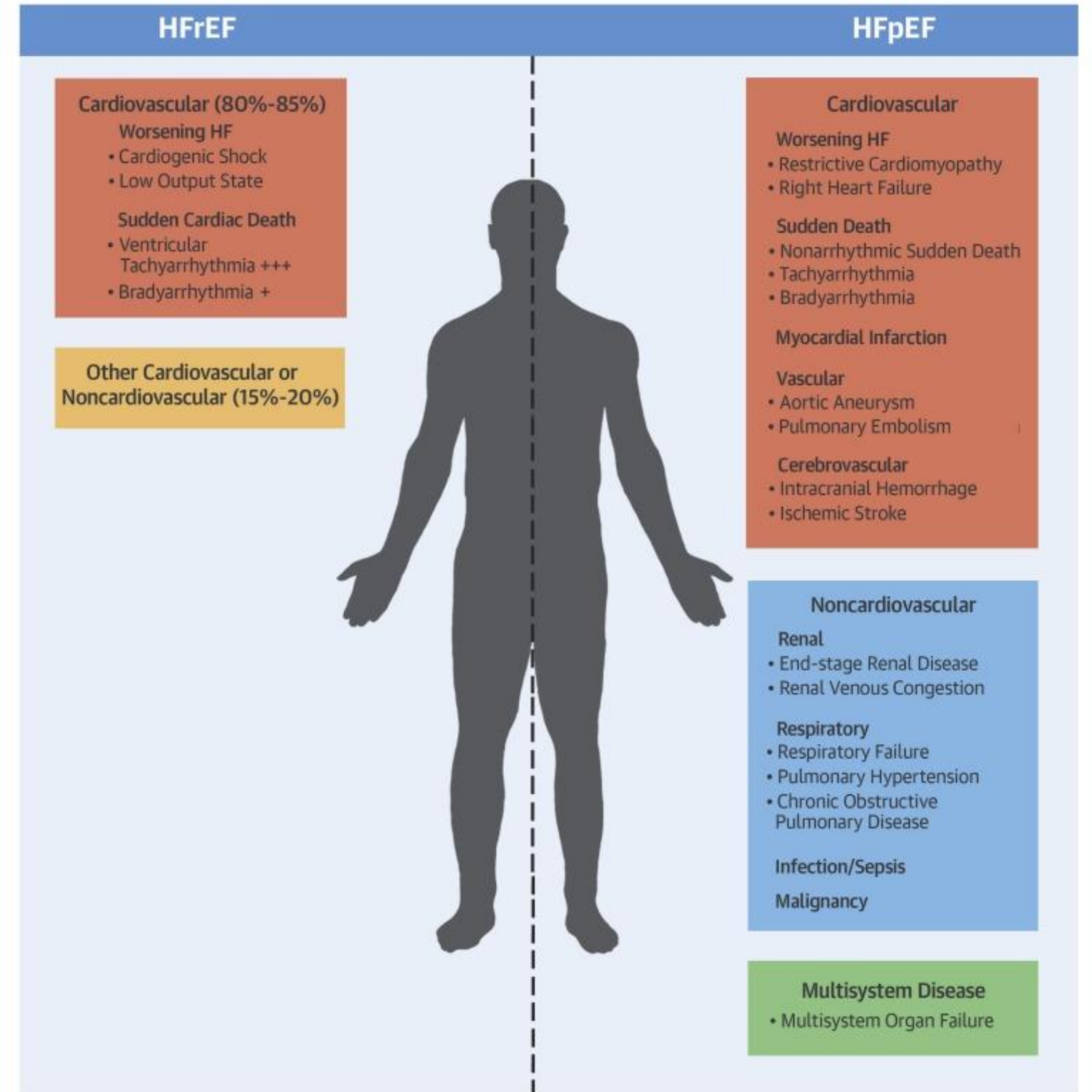
Asia-Pacific
Young-lean pattern:
↓ Age
↓ Obesity
↑ Heart failure hospitalization/
cardiovascular death

PRONÓSTICO

Mortalidad en ascenso en la última década



CENTRAL ILLUSTRATION: Mode of Death Distribution in HFrEF and HFpEF



Vaduganathan, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):556-69.

Clinical HFpEF diagnosis

Current/prior signs or symptoms of HF

+

Natriuretic peptide abnormality

or

Evidence of cardiopulmonary congestion



Signs or symptoms suggestive of HF (for example, dyspnoea on exertion, oedema)



↓
PROTEÍNAS

Bajo consumo
(Malnutrición)

Baja producción
(Cirrosis)

Pérdida
(Malabsorción
Sd nefrótico)



Clinical HFpEF diagnosis

Current/prior signs or symptoms of HF + Natriuretic peptide abnormality or Evidence of cardiopulmonary congestion

HFpEF diagnostic tests

- Natriuretic peptides
- Echocardiogram
- CXR
- RHC +/- exercise
- Cardiac MRI
- CPET
- Ischaemic evaluation

Signs or symptoms suggestive of HF
(for example, dyspnoea on exertion, oedema)

Obtain standard diagnostics

- ECG, CXR, natriuretic peptides, echocardiography
- Consider non-cardiac causes

Calculate H2FPEF or HFA-PEFF score

¿Sabes a que se refieren estas siglas: H2FPEF y HFA PEFF?

77%
No

22%
Sí

Clinical HFpEF diagnosis
Current/prior signs or symptoms of HF + Natriuretic peptide abnormality or Evidence of cardiopulmonary congestion

- HFpEF diagnostic tests**
- Natriuretic peptides
 - Echocardiogram
 - CXR
 - RHC +/- exercise
 - Cardiac MRI
 - CPET
 - Ischaemic evaluation

Signs or symptoms suggestive of HF
(for example, dyspnoea on exertion, oedema)

Obtain standard diagnostics

- ECG, CXR, natriuretic peptides, echocardiography
- Consider non-cardiac causes

Calculate H2FPEF or HFA-PEFF score

H2FPEF 0 or HFA-PEFF <2

HFpEF diagnosis unlikely
Pursue other possible causes of symptoms

H2FPEF 1-4 or HFA-PEFF 2-5

HFpEF diagnosis indeterminate
Consider additional testing and refer to speciality care

H2FPEF ≥5 or HFA-PEFF ≥6

HFpEF diagnosis is likely
Consider further testing for HFpEF mimics

Hipertrofia VI

↓

SIV
≥12 mm

↓

RWT
>0,42

Anomalías llenado VI en diástole

↓

E/e' >9

↓

e' <7 cm/s

↓

LAVI >34 mL/m² en FA
o >29 mL/m² en RS

HT pulmonar

↓

PAPs
>35 mmHg

↓

TRV
>2,8 m/s

HFA PEFF Score

	Funcional	Morfológico	Biomarcador (RS)	Biomarcador (FA)
Mayores (2 puntos)	<ul style="list-style-type: none"> e' septal < 7 cm/s e' lateral < 10 cm/s E/e' ≥ 15 Velocidad IT > 2.8 m/s (PASP > 35 mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> Vol AI (index) > 34 ml/m² Masa VI (index) ≥ 149/122 g/m² y RWT > 0.42 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 220 BNP > 80 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 660 BNP > 240
Menores (1 punto)	<ul style="list-style-type: none"> E/e' 9-14 GLS < 16% 	<ul style="list-style-type: none"> Vol AI (index) 29-34 ml/m² Masa VI (index) > 115/95 g/m² RWT > 0.42 Pared posterior ≥ 12 mm 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 125-220 BNP 35-80 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 365-660 BNP 105 - 240

Clinical HFpEF diagnosis

Current/prior signs or symptoms of HF + Natriuretic peptide abnormality or Evidence of cardiopulmonary congestion

HFpEF diagnostic tests

- Natriuretic peptides
- Echocardiogram
- CXR
- RHC +/- exercise
- Cardiac MRI
- CPET
- Ischaemic evaluation

Signs or symptoms suggestive of HF
(for example, dyspnoea on exertion, oedema)

Obtain standard diagnostics

- ECG, CXR, natriuretic peptides, echocardiography
- Consider non-cardiac causes

Calculate H2FPEF or HFA-PEFF score

H2FPEF 0 or HFA-PEFF <2

HFpEF diagnosis unlikely
Pursue other possible causes of symptoms

H2FPEF 1-4 or HFA-PEFF 2-5

HFpEF diagnosis indeterminate
Consider additional testing and refer to speciality care

H2FPEF ≥5 or HFA-PEFF ≥6

HFpEF diagnosis is likely
Consider further testing for HFpEF mimics

Exclude HFpEF mimics

- Cardiac amyloid
- Cardiac sarcoid
- Hypertrophic CM
- Fabry disease
- High-output HF
- Valvular heart disease
- Myocarditis
- Coronary artery disease
- Pericardial disease

Additional testing for non-cardiac HFpEF mimics
CT chest, PFTs, CPET

Invasive haemodynamic testing
RHC or exercise RHC (gold standard for diagnosis of HFpEF)

Additional testing of HFpEF mimics
Cardiac MRI, PYP scan

Management of HFpEF

Medical management

SGLT2i

- Contraindication of type 1 diabetes mellitus
- Precaution with mycotic genital infections

MRA

- Avoid with potassium ≥ 5 mmol/l, eGFR < 30 ml/min/1.73 m² or serum creatinine ≥ 2.5 mg/dl

ARB/ARNI

- ARNI most beneficial with ejection fraction below normal
- ARB considered when ARNI contraindicated

Non-pharmacological management

Exercise training

- Improvement in pVO₂

Weight loss in obesity

Comorbidity management

Diabetes mellitus

- Goal HbA1c 7-8%
- SGLT2i
- Metformin

Hypertension

- Goal BP $< 130/80$ mmHg
- ACEi, ARB, MRA, ARNI

CKD

- Sacubitril-valsartan
- SGLT2i
- GLP1RA

Obesity

- Weight loss
- GLP1RA

CAD

- Revascularization for ischaemia

Atrial fibrillation

- Anti-coagulation
- Catheter ablation

Sleep apnoea

- Evaluation with polysomnography
- Unclear benefit to continuous positive pressure

Iron deficiency

- Consider iron repletion

COPD

- Smoking cessation
- O₂ therapy as needed

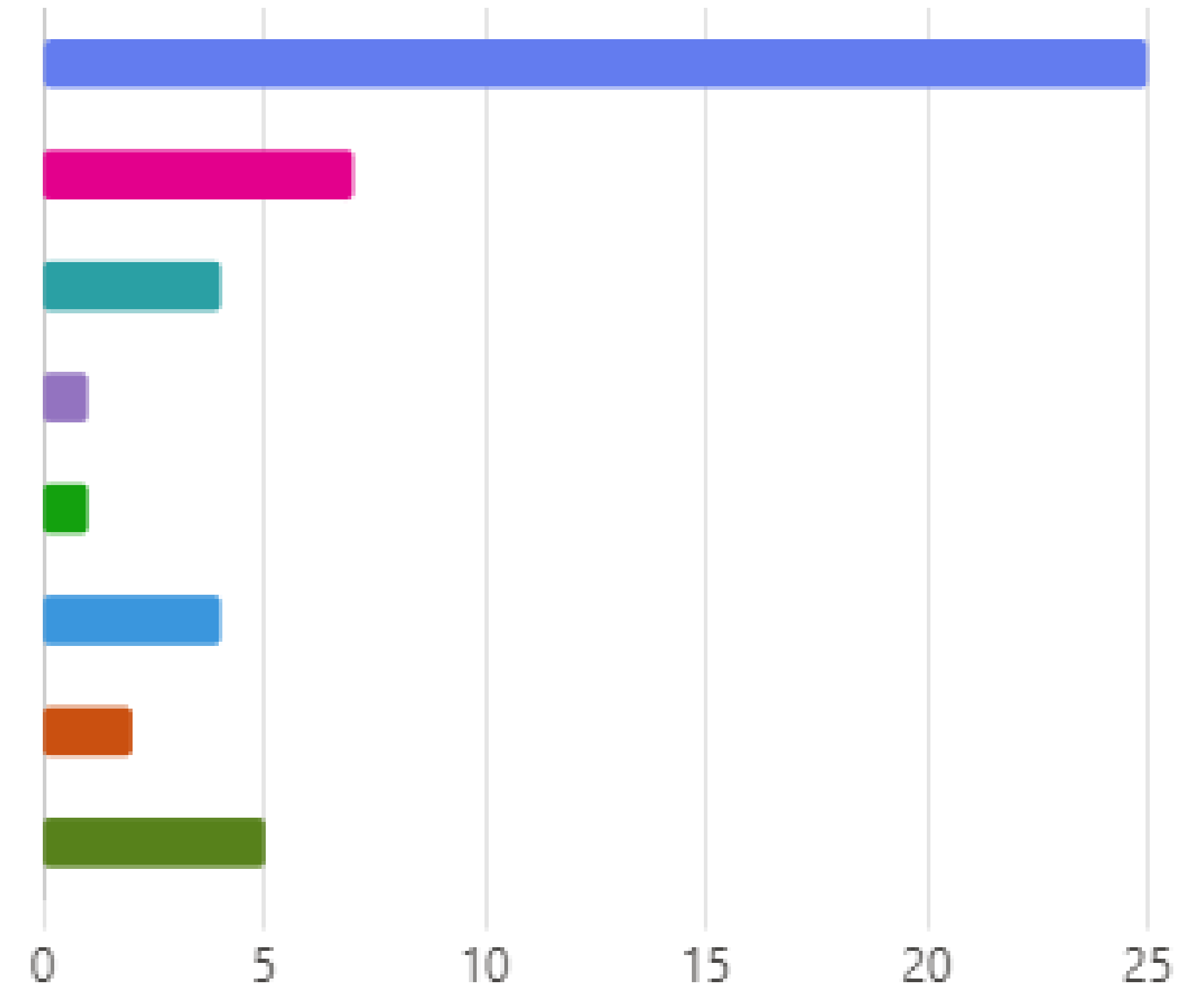
Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	FEVI	ENDPOINT PRIMARIO	RESULTADOS	DURACIÓN
EMPEROR Preserved¹ (2021)	Empaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 21% en hospitalización por IC (HR 0.79, p<0.001); sin diferencia en muerte cardiovascular	26.2 meses
DELIVER² (2022)	Dapaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 18% en hospitalización o muerte cardiovascular (HR 0.82, p<0.001).	2.3 años
TOPCAT³ (2014)	Espironolactona	IC-FEp con HTA	≥ 45%	Combinación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), incluyendo muerte CV.	No hubo reducción significativa en MACE. Reducción en hospitalización por IC (HR 0.83, p=0.042).	3.3 años
PARAGON-HF⁴ (2019)	Sacubitrilo Valsartán	iC-FEp	≥ 45%	Combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por IC.	No alcanzó significancia estadística en el desenlace primario (HR 0.87, p=0.06). Reducción en hospitalización por IC.	35 meses
ARA2	Utilizar en caso de contraindicación a ARNI. Valorar Candesartan. Recomendación 2B en IC-FEmr (SEC)					
BETA BLOQUEANTES	No indicados para el tratamiento de la IC-FEp, aunque se pueden utilizar en FA, HTA o angor. Precaución: exacerbación de insuficiencia cronotrópica. Recomendación 2b en IC-FEmr					

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos han mostrado reducción de hospitalización o de mortalidad en la IC-FEVI preservada?...

● iSGLT2	25
● ARM	7
● Betabloqueantes	4
● Diuréticos de asa	1
● Antagonistas del calcio	1
● ARNI	4
● Losartan	2
● Hierro endovenoso	5



Comorbidity management

Diabetes mellitus

- Goal HbA1c 7-8%
- SGLT2i
- Metformin

Hypertension

- Goal BP <130/80 mmHg
- ACEi, ARB, MRA, ARNI

CKD

- Sacubitril-valsartan
- SGLT2i
- GLP1RA

Obesity

- Weight loss
- GLP1RA

CAD

- Revascularization for ischaemia

Atrial fibrillation

- Anti-coagulation
- Catheter ablation

Sleep apnoea

- Evaluation with polysomnography
- Unclear benefit to continuous positive pressure

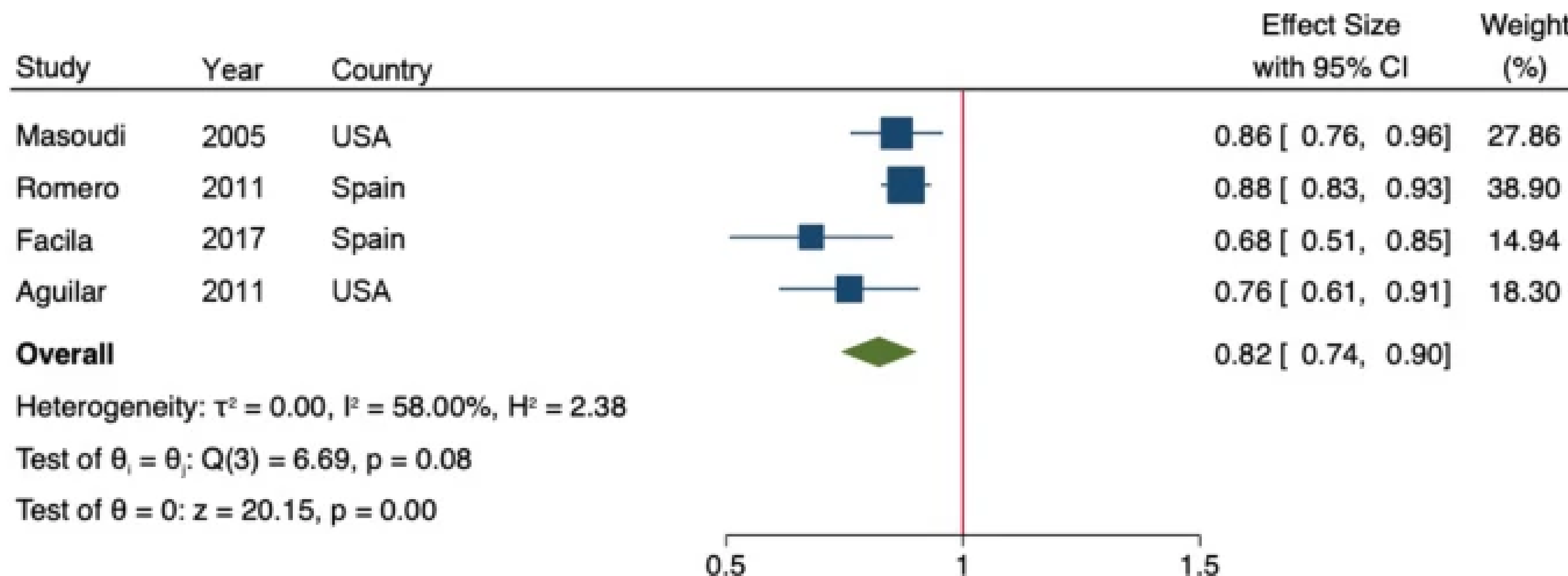
Iron deficiency

- Consider iron repletion

COPD

- Smoking cessation
- O₂ therapy as needed

Meta-análisis de efecto estimado de mortalidad en IC-FEp en pacientes diabéticos en tratamiento con metformina



Random-effects REML model

Comorbidity management

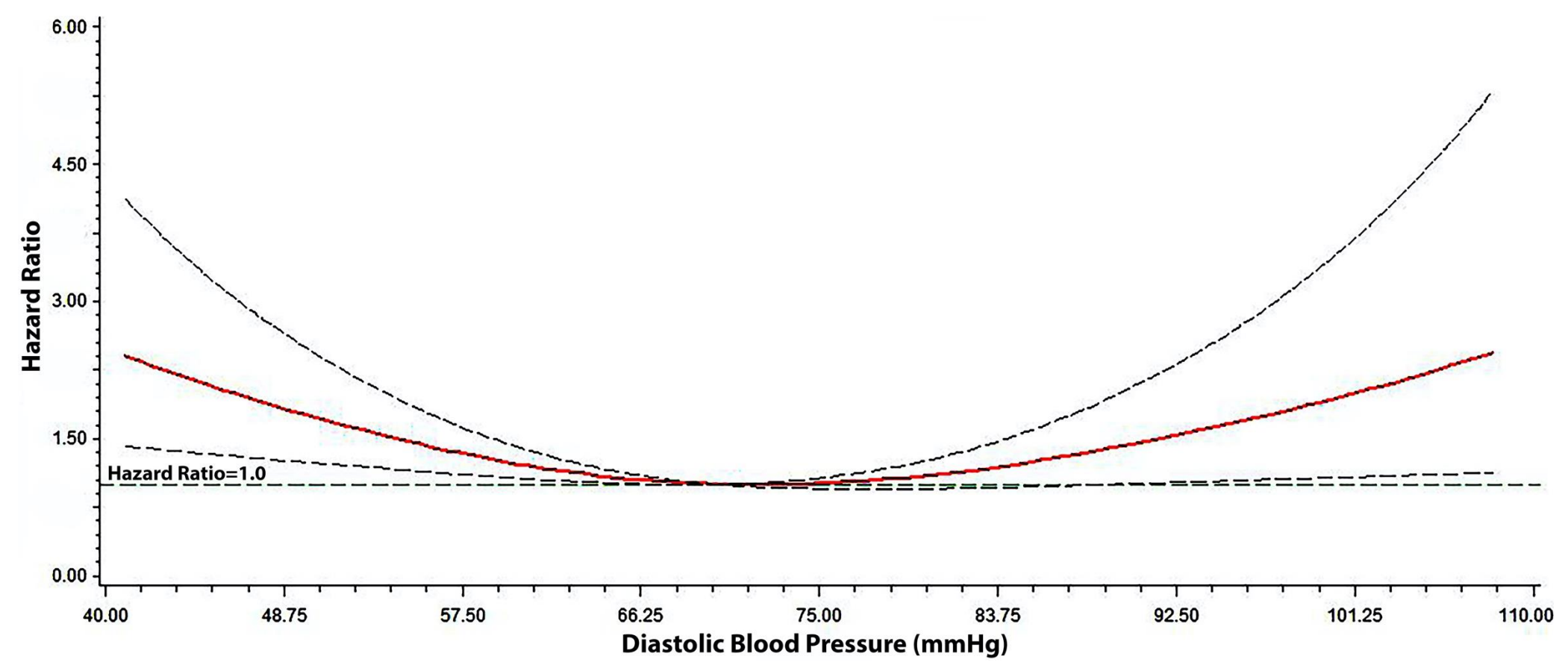
<p>Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal HbA1c 7-8% • SGLT2i • Metformin 	<p>Hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal BP <130/80 mmHg • ACEi, ARB, MRA, ARNI 	<p>CKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril-valsartan • SGLT2i • GLP1RA 	<p>Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight loss • GLP1RA 	<p>CAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revascularization for ischaemia 	<p>Atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-coagulation • Catheter ablation 	<p>Sleep apnoea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation with polysomnography • Unclear benefit to continuous positive pressure 	<p>Iron deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider iron repletion 	<p>COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smoking cessation • O₂ therapy as needed
--	--	--	---	---	---	---	---	---

ORIGINAL RESEARCH

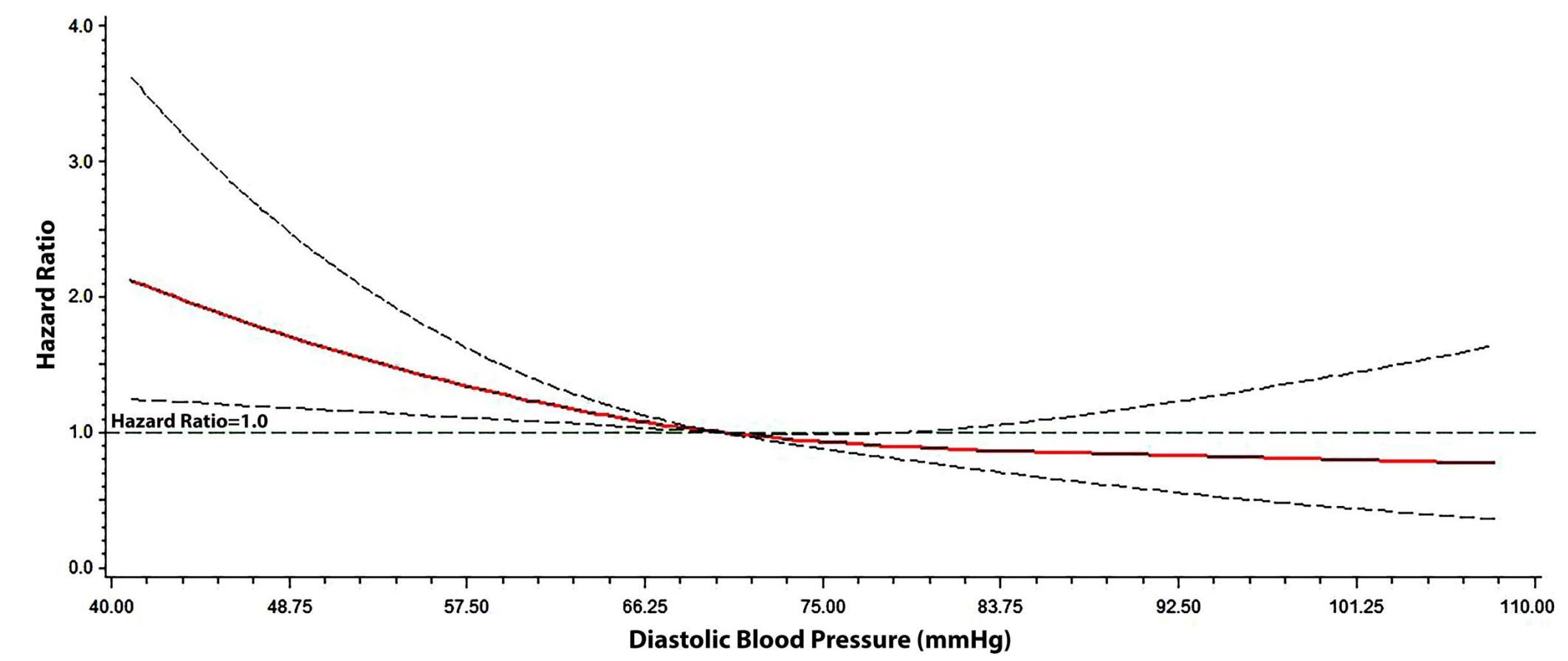
Diastolic Blood Pressure and Adverse Outcomes in the TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) Trial

Contribuye a la sobrecarga del miocardio, inflamación sistémica y remodelado
 Objetivo <130/80 y preferible utilizar IECA/ARA2/ARM
 Precaución con los betabloqueantes

Mortalidad



Hospitalización por IC



Sandesara PB, et al. JAMA 2018

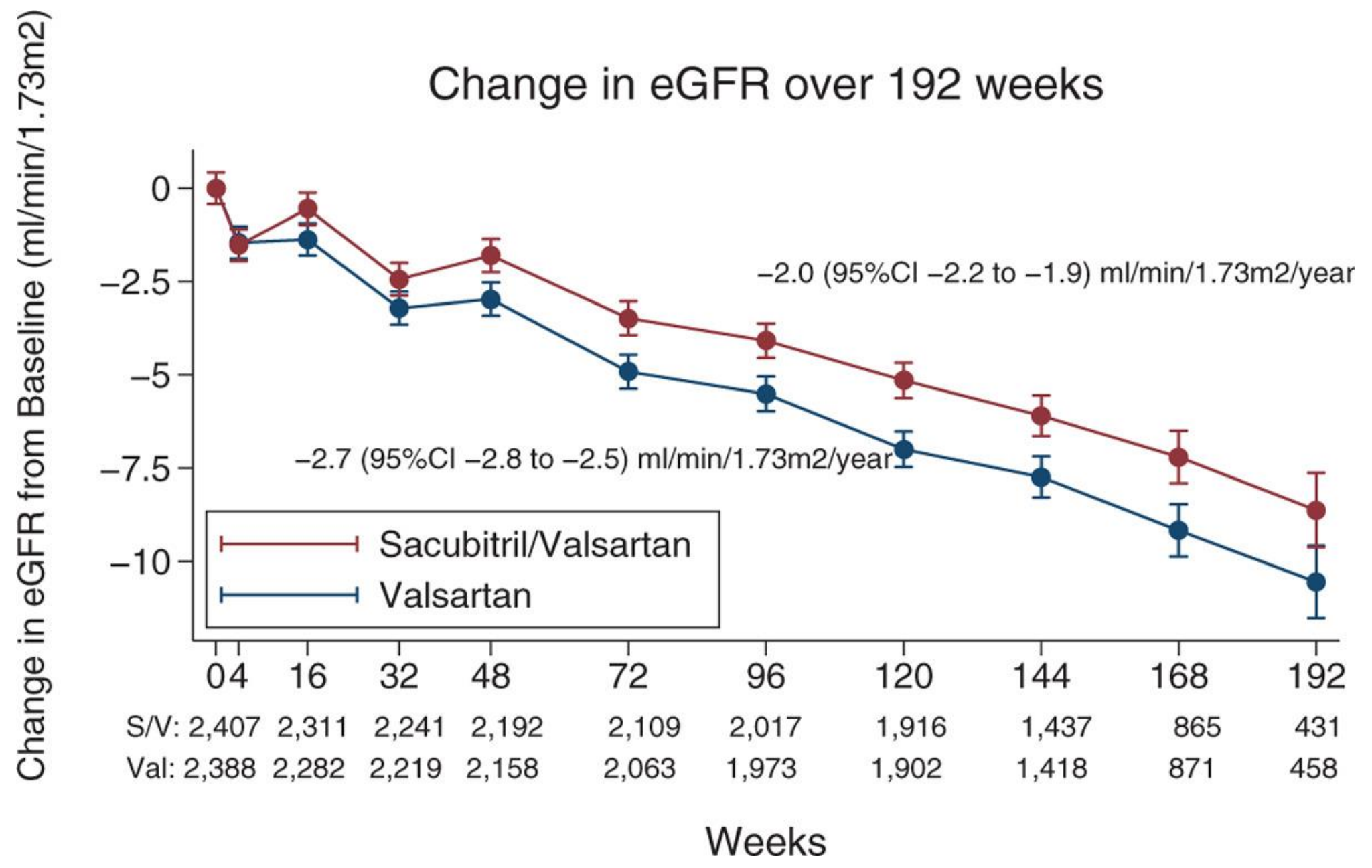
Comorbidity management

<p>Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal HbA1c 7-8% • SGLT2i • Metformin 	<p>Hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal BP <130/80 mmHg • ACEi, ARB, MRA, ARNI 	<p>CKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril-valsartan • SGLT2i • GLP1RA 	<p>Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight loss • GLP1RA 	<p>CAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revascularization for ischaemia 	<p>Atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-coagulation • Catheter ablation 	<p>Sleep apnoea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation with polysomnography • Unclear benefit to continuous positive pressure 	<p>Iron deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider iron repletion 	<p>COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smoking cessation • O₂ therapy as needed
--	--	--	---	---	---	---	---	---

RESEARCH ARTICLE | Originally Published 17 August 2020 |

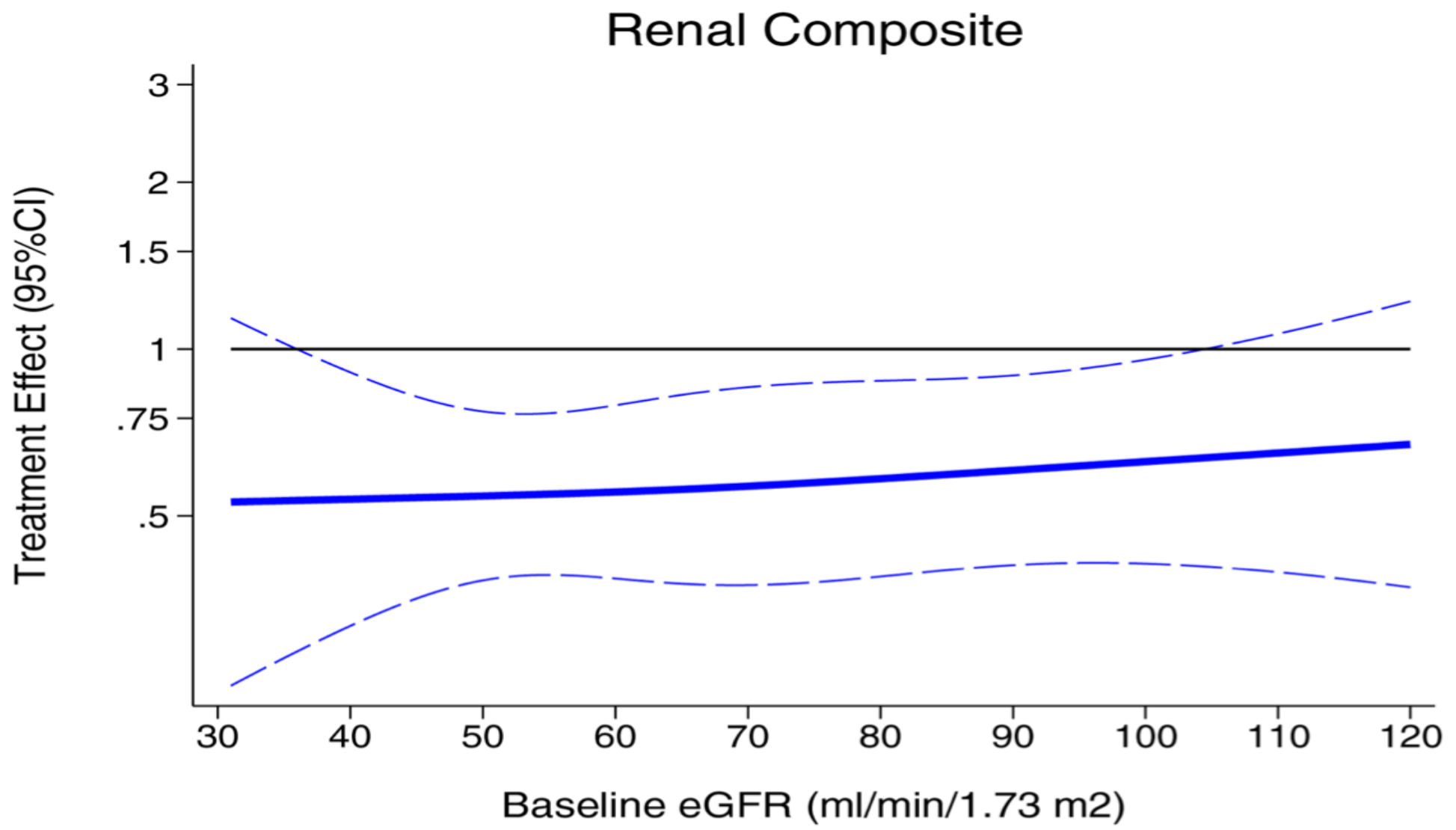
Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Sacubitril/Valsartan



Finian R, Circulation 2020

Efecto independiente del FG (datos del PARADIGM + PARAGON-HF)



Damman K, et al. JACC 2019

Comorbidity management

- Diabetes mellitus**
- Goal HbA1c 7-8%
 - SGLT2i
 - Metformin

- Hypertension**
- Goal BP <130/80 mmHg
 - ACEi, ARB, MRA, ARNI

- CKD**
- Sacubitril-valsartan
 - SGLT2i
 - GLP1RA

- Obesity**
- Weight loss
 - GLP1RA

- CAD**
- Revascularization for ischaemia

- Atrial fibrillation**
- Anti-coagulation
 - Catheter ablation

- Sleep apnoea**
- Evaluation with polysomnography
 - Unclear benefit to continuous positive pressure

- Iron deficiency**
- Consider iron repletion

- COPD**
- Smoking cessation
 - O₂ therapy as needed

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 14, 2021 VOL. 385 NO. 16

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

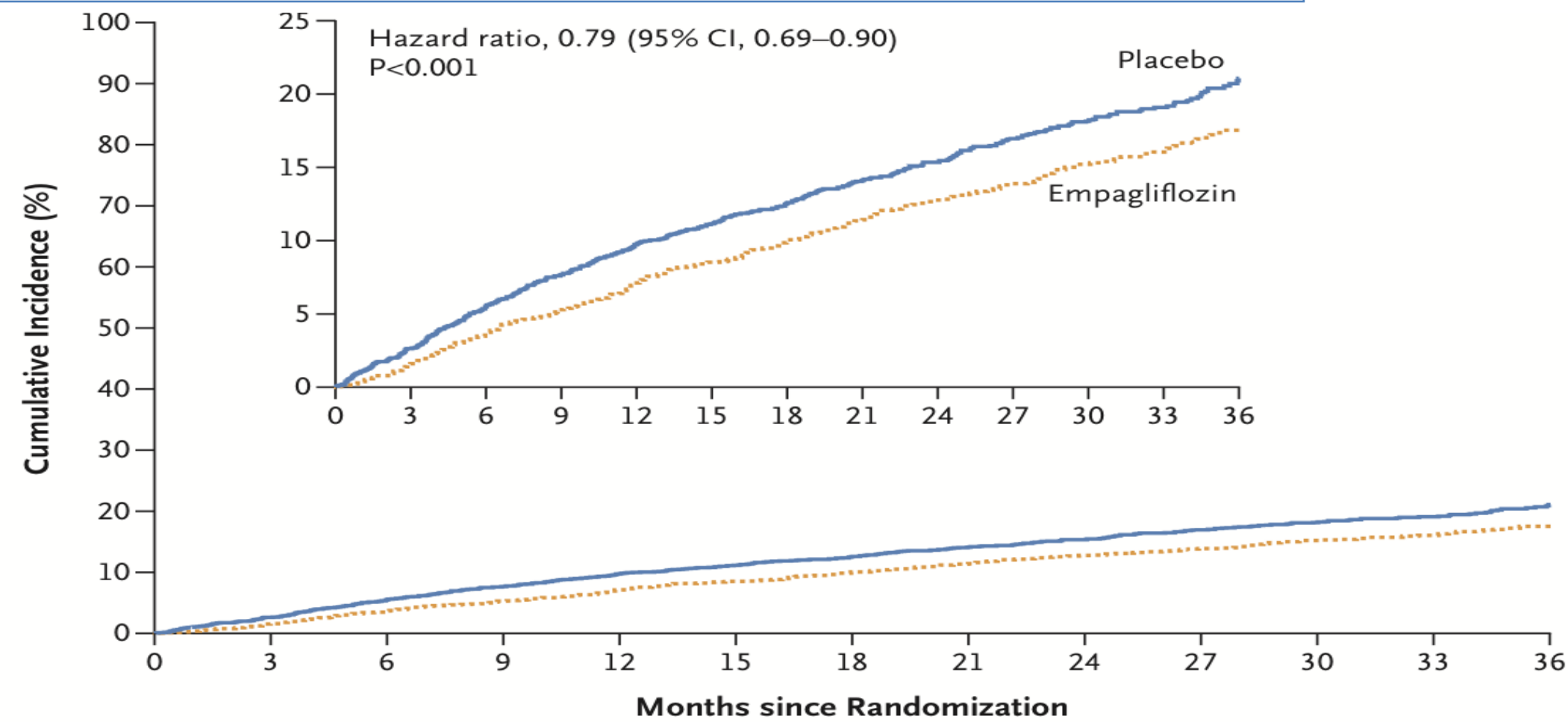
EMPEROR PRESERVED

DELIVER

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

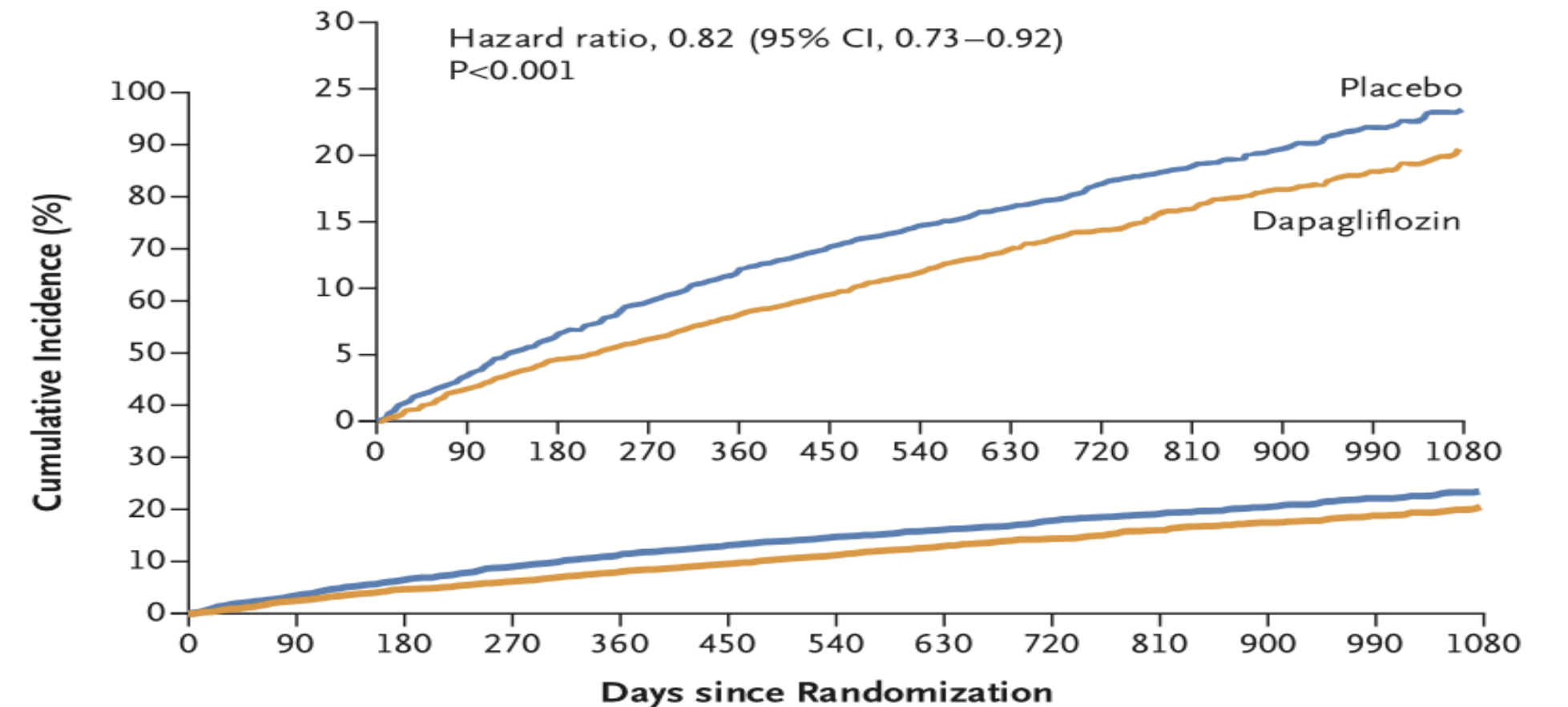
DM (49%) y no DM
50% con FG<60 y todos con ICFEp (40% o más)
Endpoint 1º: compuesto mortalidad CV/hospitalización por IC



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

DM (44%) y no DM
50% con FG<60 y todos con ICFEp (40% o más)
Endpoint 1º: compuesto mortalidad CV/hospitalización por IC

A Primary Outcome



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

Anker SD et al. New Engl J Med 2021

Solomon SD, et al. N Engl J Med 2022

Comorbidity management

Diabetes mellitus

- Goal HbA1c 7-8%
- SGLT2i
- Metformin

Hypertension

- Goal BP <130/80 mmHg
- ACEi, ARB, MRA, ARNI

CKD

- Sacubitril-valsartan
- SGLT2i
- GLP1RA

Obesity

- Weight loss
- GLP1RA

CAD

- Revascularization for ischaemia

Atrial fibrillation

- Anti-coagulation
- Catheter ablation

Sleep apnoea

- Evaluation with polysomnography
- Unclear benefit to continuous positive pressure

Iron deficiency

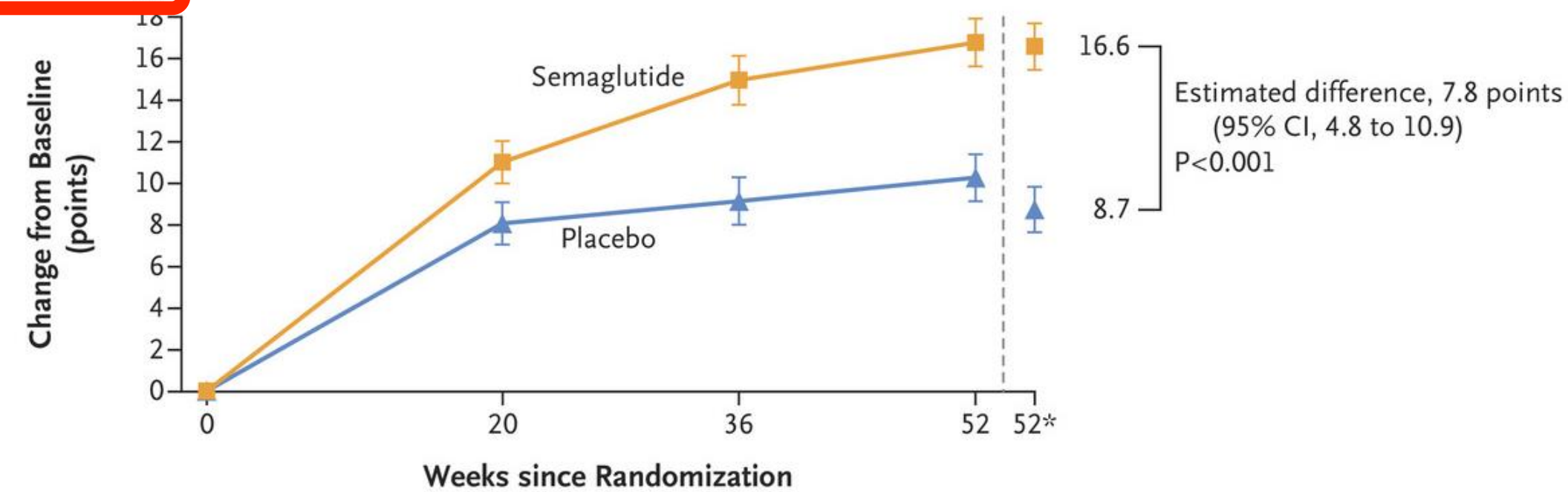
- Consider iron repletion

COPD

- Smoking cessation
- O₂ therapy as needed

Change in KCCQ-CSS

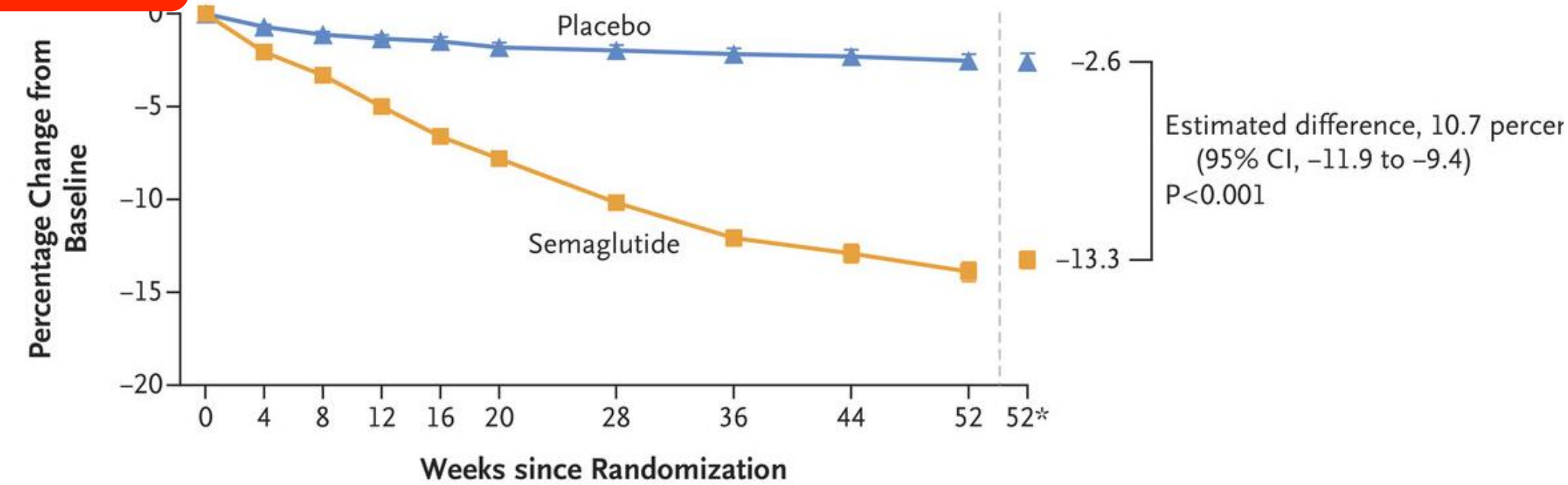
Efecto beneficioso sobre la calidad de vida



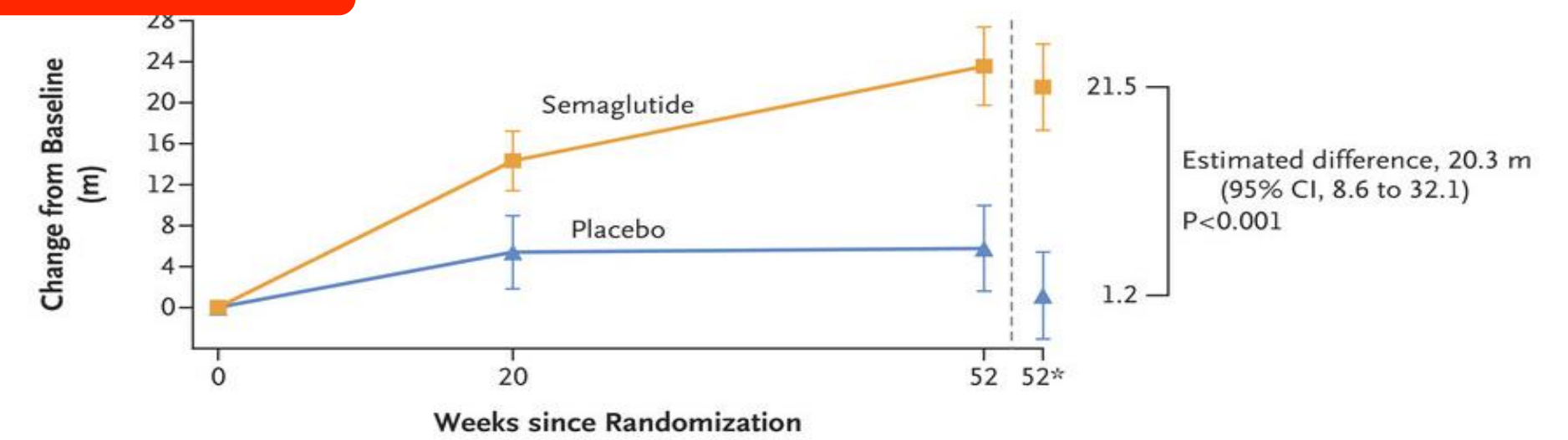
No. of Participants

	0	20	36	52	52*
Semaglutide	263	249	225	243	263
Placebo	266	242	217	237	266

Change in Body Weight



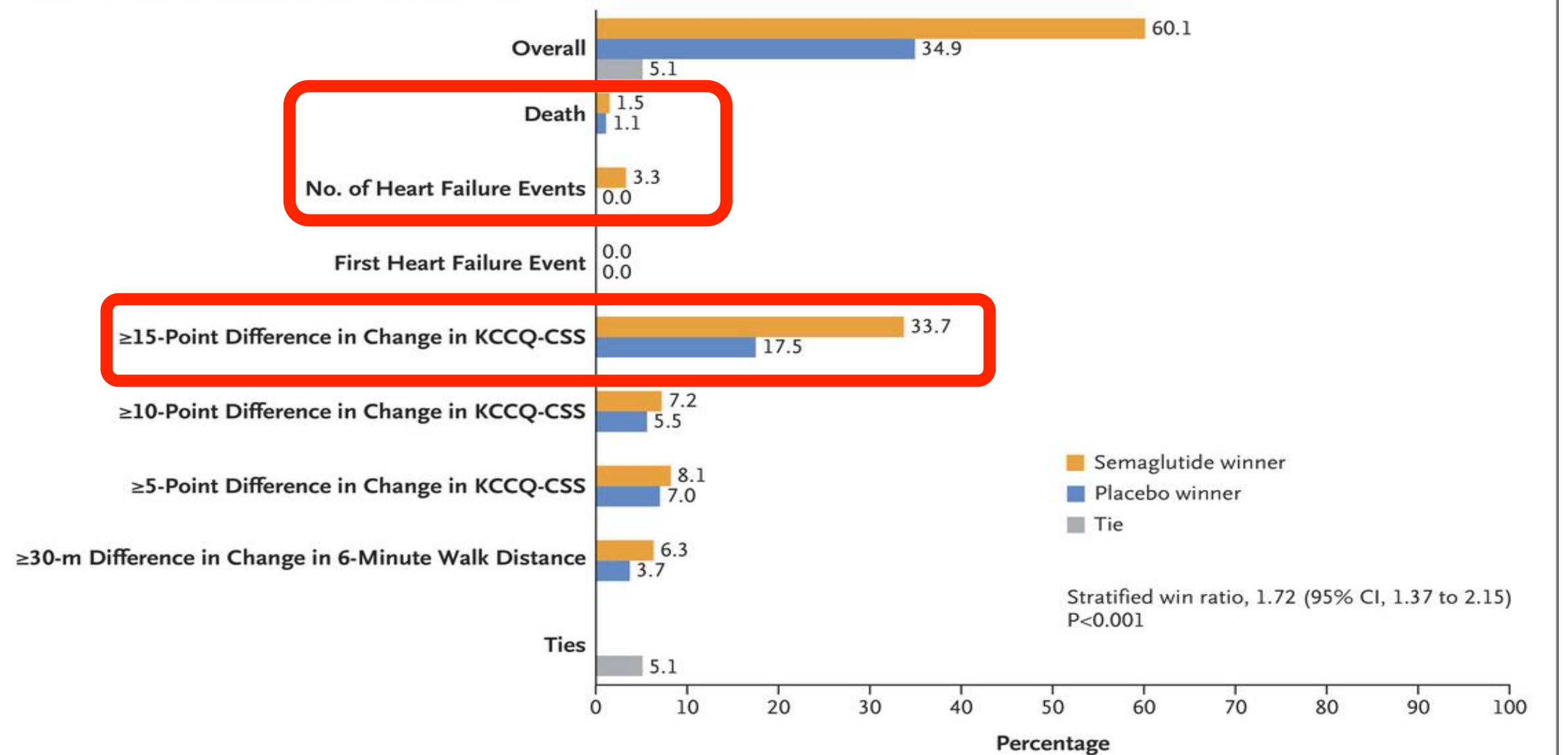
Change in 6-Minute Walk Distance



No. of Participants

	0	20	52	52*
Semaglutide	263	245	240	263
Placebo	266	232	225	266

Stratified Win Ratio for Hierarchical Composite End Point



Comorbidity management

<p>Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal HbA1c 7-8% • SGLT2i • Metformin 	<p>Hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal BP <130/80 mmHg • ACEi, ARB, MRA, ARNI 	<p>CKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril-valsartan • SGLT2i • GLP1RA 	<p>Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight loss • GLP1RA 	<p>CAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revascularization for ischaemia 	<p>Atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-coagulation • Catheter ablation 	<p>Sleep apnoea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation with polysomnography • Unclear benefit to continuous positive pressure 	<p>Iron deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider iron repletion 	<p>COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smoking cessation • O₂ therapy as needed
--	--	--	---	---	---	---	---	---

Algunos datos sugieren el beneficio de la revascularización

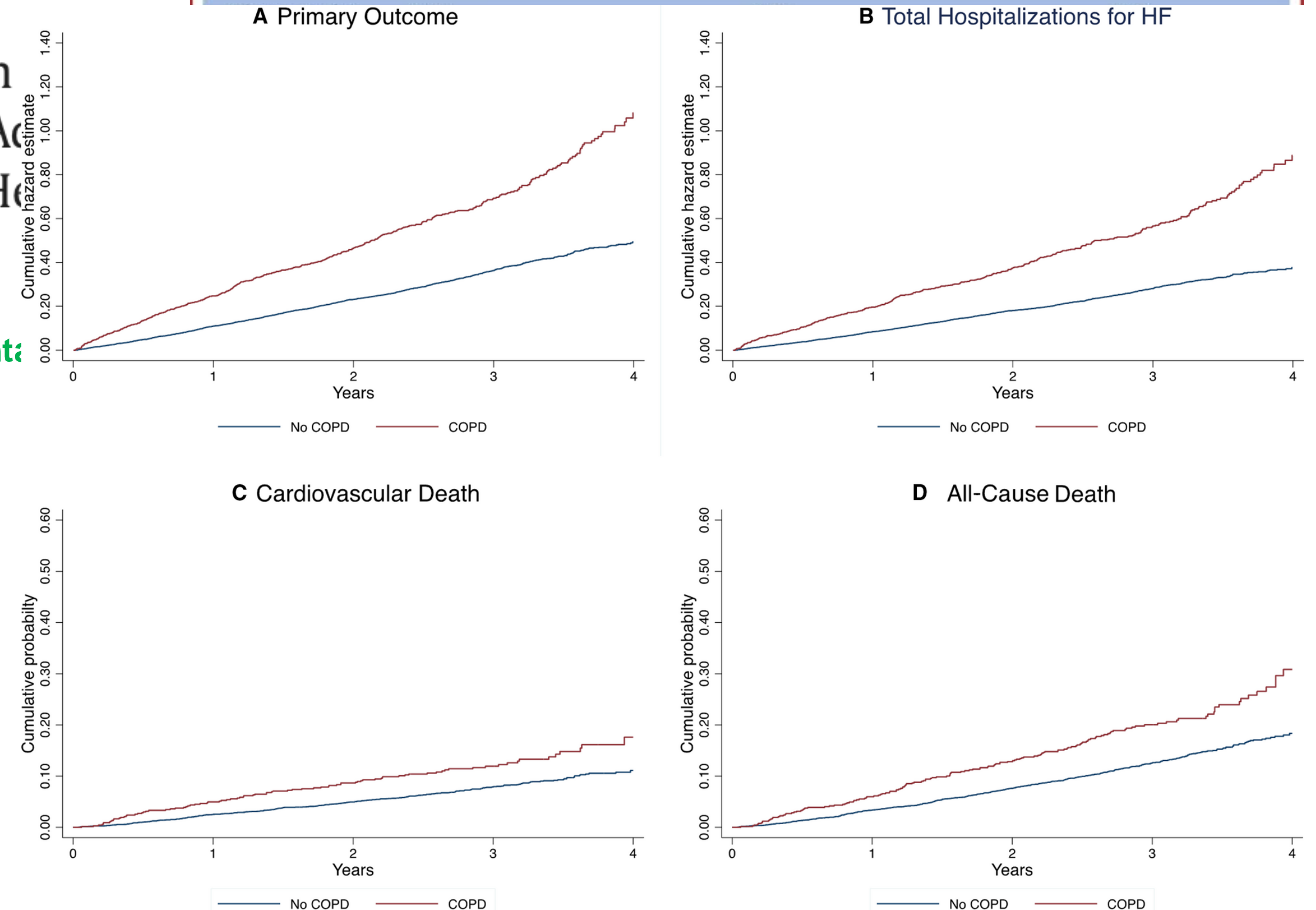
Un 15% de los pacientes con ICFEp también padecen EPOC
Peor pronóstico respecto a pacientes sin EPOC

CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Effects of Adaptive Servo-Ventilation in Heart Failure Patients With and Without COPD

Original Investigation

Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation–Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial

Un 50% de pacientes con ICFEp present: Presentan niveles elevados de proBNP ¿Beneficio con CPAP?



O'Connor C, et al. JACC 2017

Mooney L, et al. JAHA 2023

Comorbidity management

<p>Diabetes mellitus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal HbA1c 7-8% • SGLT2i • Metformin 	<p>Hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> • Goal BP <130/80 mmHg • ACEi, ARB, MRA, ARNI 	<p>CKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sacubitril-valsartan • SGLT2i • GLP1RA 	<p>Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight loss • GLP1RA 	<p>CAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revascularization for ischaemia 	<p>Atrial fibrillation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-coagulation • Catheter ablation 	<p>Sleep apnoea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation with polysomnography • Unclear benefit to continuous positive pressure 	<p>Iron deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider iron repletion 	<p>COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smoking cessation • O₂ therapy as needed
--	--	--	---	---	---	---	---	---

Original Investigation

FREE

December 22/29, 2020

Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life

Sin diferencias en calidad de vida (digoxina vs bisoprolol)

The RATE-AF Randomized Clinical Trial

Study or Subgroup	Events	Total	Events
Fukui A et al 2020	3	35	24
Machino-Ohtsuka T et al 2019	5	79	18
Ratka M et al 2021	10	43	17
Total (95% CI)		157	
Total events	18		59
Heterogeneity: Tau ² = 0.14; Chi ² = 3.36, df = 2 (P = 0.19); I ² Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.003)			

Mortal

(B)

Study or Subgroup	CA therapy Events	Total	Medical Events
Machino-Ohtsuka T et al 2019	2	79	6
Ratka M et al 2021	2	43	1
Total (95% CI)		122	
Total events	4		7
Heterogeneity: Tau ² = 1.14; Chi ² = 2.11, df = 1 (P = 0.15); I ² Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)			

Table 2. Primary Outcome at 6 Months

	At baseline		At 6 mo		Adjusted mean difference (95% CI) ^b	P value
	Digoxin (n = 80)	Bisoprolol (n = 80)	Digoxin (n = 76)	Bisoprolol (n = 74)		
36-Item Short Form Health Survey^a						
Physical component summary score (PCS), mean (SD) ^c	28.5 (12.0)	26.7 (10.5)	31.5 (12.0)	29.3 (11.7)	1.3 (-1.2 to 3.9)	.30
PCS normalized for the UK population, mean (SD) ^{c,d}	28.9 (11.6)	27.2 (10.2)	31.9 (11.7)	29.7 (11.4)	1.4 (-1.1 to 3.8)	.28

^a Patient responds to 36 questions reflecting 8 domains of general physical and emotional health.

^b Compares digoxin with bisoprolol and was adjusted for baseline values (eg, for PCS, 31.5 vs 29.3, respectively, and not the difference in change from baseline). The bisoprolol group is used as the reference group. Higher values indicate better response with digoxin therapy. All adjusted models also include sex, age at randomization, modified European Heart Rhythm Association class, and left ventricular ejection fraction percentage.

^c Range is from 0 to 100. Higher values indicate better patient-reported quality of life (additional details regarding the scoring process appear in the eMethods in Supplement 3).

^d Allows for comparison across studies. A score of 50 is the expected normal score (additional details regarding the component domains appear in eFigure 3 in Supplement 3).

Gu G, et al. Clin Cardiol 2022

Kotecha D, et al. JAMA 2020

Comorbidity management

Diabetes mellitus

- Goal HbA1c 7-8%
- SGLT2i
- Metformin

Hypertension

- Goal BP <130/80 mmHg
- ACEi, ARB, MRA, ARNI

CKD

- Sacubitril-valsartan
- SGLT2i
- GLP1RA

Obesity

- Weight loss
- GLP1RA

CAD

- Revascularization for ischaemia

Atrial fibrillation

- Anti-coagulation
- Catheter ablation

Sleep apnoea

- Evaluation with polysomnography
- Unclear benefit to continuous positive pressure

Iron deficiency

- Consider iron repletion

COPD

- Smoking cessation
- O₂ therapy as needed

Screening Period (2 weeks)

Inclusion criteria

- Chronic HF with LVEF $\geq 45\%$
- Stable ambulatory (≥ 7 days) in NYHA II/III
- Treatment with a diuretic
- One of the following:
 - a. Hospitalization for HF in previous 12 months
 - b. Raised natriuretic peptide level if in sinus rhythm: NT-proBNP >300 pg/mL or BNP >100 pg/mL
 - if in AF: NT-proBNP >600 pg/mL or BNP >200 pg/mL
- 6-min walking test distance <450 m
- Haemoglobin >9.0 and ≤ 14.0 g/dL
- Presence of iron deficiency: ferritin <100 ng/mL or ferritin <300 ng/mL & TSAT <20%

Intervention Period (52 weeks)

Ferric carboxymaltose (intravenous)



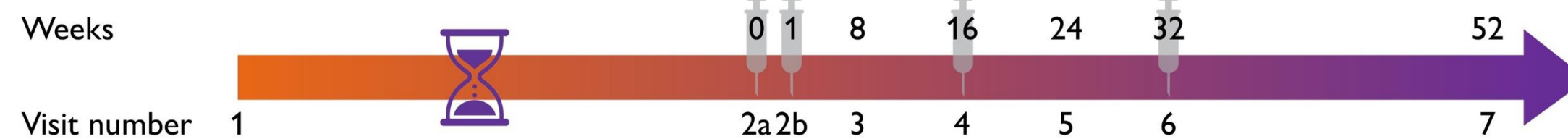
Placebo (saline)



Follow-up for the following:

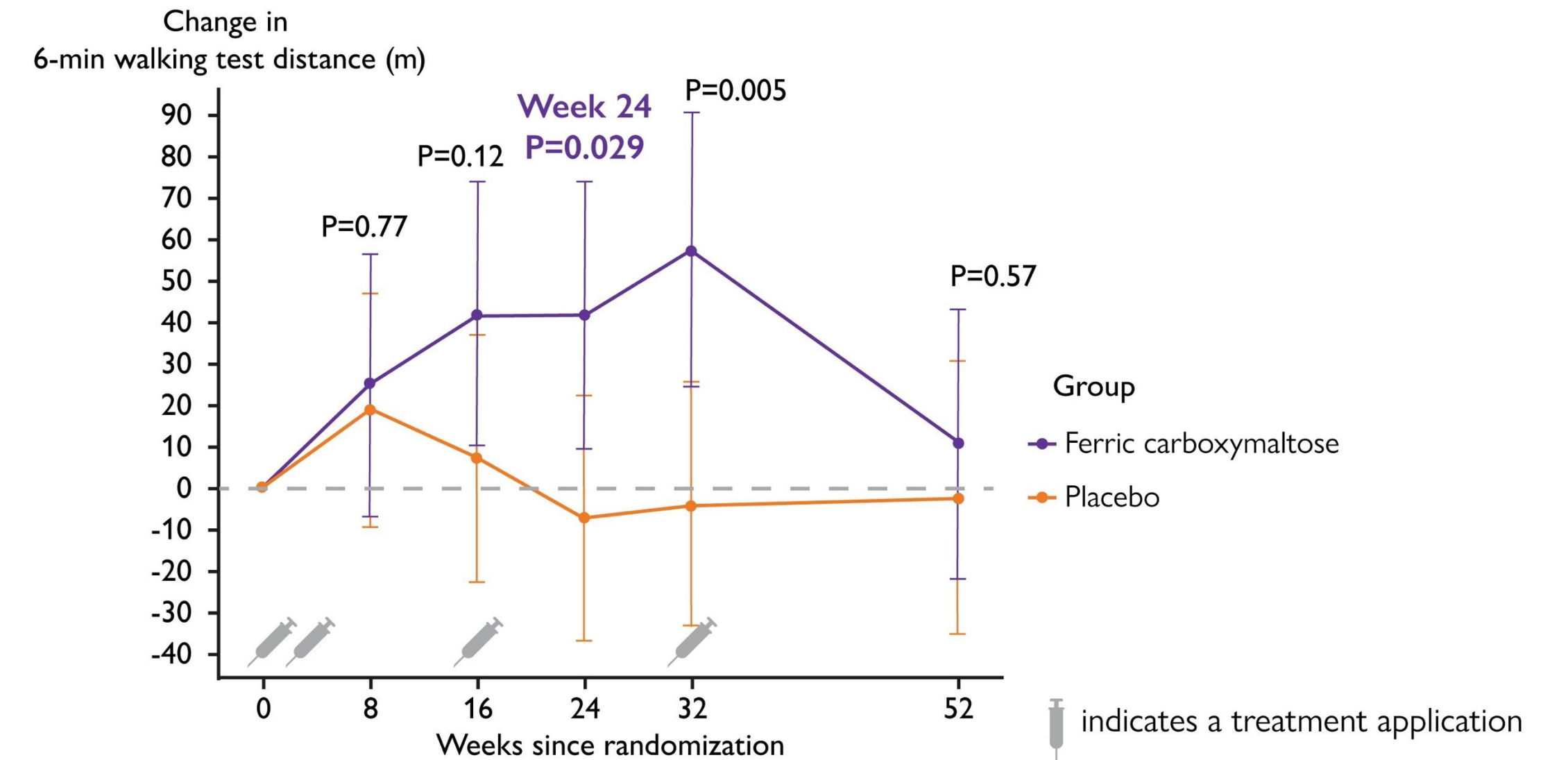
- 6-min walking test distance (= primary endpoint @ 24 weeks)
- Quality of life and symptoms
- Biomarker changes and safety

Randomization 1:1



JOURNAL ARTICLE

Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial



Mejoría en la capacidad funcional de los pacientes

Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	FEVI	ENDPOINT PRIMARIO	RESULTADOS	DURACIÓN
EMPEROR Preserved¹ (2021)	Empaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 21% en hospitalización por IC (HR 0.79, p<0.001); sin diferencia en muerte cardiovascular	26.2 meses
DELIVER² (2022)	Dapaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 18% en hospitalización o muerte cardiovascular (HR 0.82, p<0.001).	2.3 años
TOPCAT³ (2014)	Espironolactona	IC-FEp con HTA	≥ 45%	Combinación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), incluyendo muerte CV.	No hubo reducción significativa en MACE. Reducción en hospitalización por IC (HR 0.83, p=0.042).	3.3 años
PARAGON-HF⁴ (2019)	Sacubitrilo Valsartán	iC-FEp	≥ 45%	Combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por IC.	No alcanzó significancia estadística en el desenlace primario (HR 0.87, p=0.06). Reducción en hospitalización por IC.	35 meses

¿Y EL HIERRO ENDOVENOSO?

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency

Mentz RJ, et al. NEJM 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968

¿Funciona el hierro endovenoso en la IC?

Datos del **IRONMAN** –derisomaltosa- (Lancet 2022), con pacientes ambulatorios y un 14% durante una hospitalización por IC, sin encontrar diferencias (compuesto de hospitalizaciones y muerte CV) (RR 0,82 IC95%, 0,66-1,02; P = 0,070. Los ingresos por IC tampoco se redujeron.

AFFIRM-AHF –carboximaltosa- (Lancet 2020), en 1132 pacientes hospitalizados con IC y FEVI<50%, tampoco hubo diferencias en el compuesto, pero sí en hospitalización (RR 0.74, 95% CI 0.58-0.94, p=0.013)

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO HEART-FID: Estudio randomizado entre 2017-2021 que incluye:

- Pacientes adultos con IC y FEVI<40%
- Cifras de Hb 9-13.5/15 gr/dl (en función del sexo)
- Déficit de hierro (Ferritina<100 o Ferritina 100-300 con IST<20%), y
- Ingreso por IC en los 12 meses previos (o cifras elevadas de proBNP)

Reciben tratamiento con hierro endovenoso/6 meses (si persiste déficit de hierro).

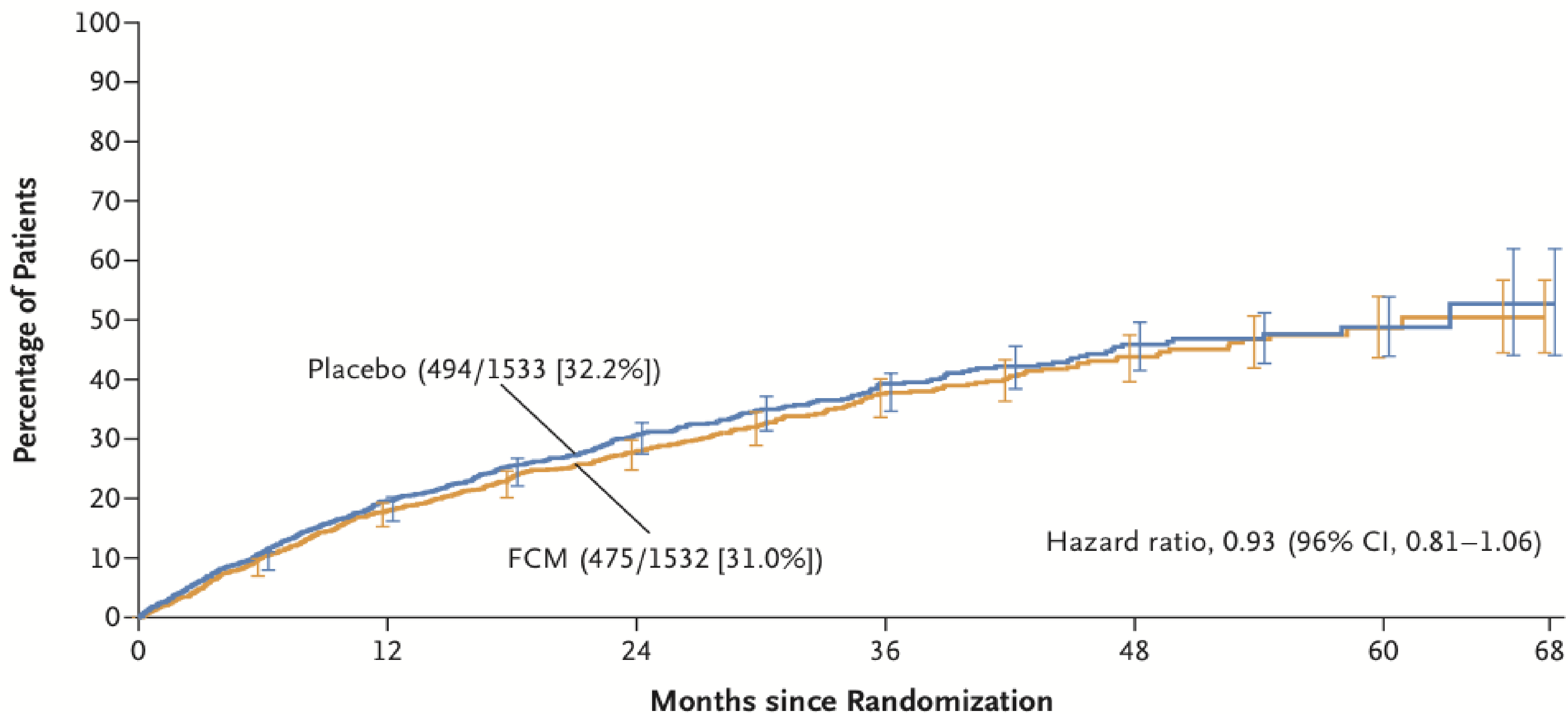
Endpoint primario: compuesto mortalidad/hospitalizaciones por IC/cambio en distancia recorrida en test de los 6 minutos

Características de los pacientes

ESTUDIO	Carboximaltosa (N=1532)	Placebo (N=1533)
Edad media (años)	65 (DE 12)	64 (DE 12)
Sexo (varones)	67%	66%
IMC medio	30 (DE 7)	39 (DE 7)
FEVI media	32 (DE 7)	32 (DE 7)
NYHA clase II	64%	63%
Hemoglobina	12.2 (DE 1.4)	12.2 (DE 1.4)
Ferritina	74	78
IST	176%	17%
HTA	77%	76%
Diabetes	45%	44%
FA	44%	45%
Beta bloqueantes	96%	96%
IECA/ARA/ARNI	95%	95%
ARM	71%	72%
iSGLT2	26%	25%

RESULTADOS

B Cardiovascular Death or First Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	1533	1369	1189	872	610	410	291	197	140	81	34	9	0
FCM	1532	1390	1219	913	642	429	314	229	156	94	39	9	0

RESULTADOS

Secondary outcomes		
Cardiovascular death or first hospitalization for heart failure during follow-up‡		
Patients — no. (%)		
Either outcome	475 (31.0)	494 (32.2)
Cardiovascular death	124 (8.1)	141 (9.2)
Hospitalization for heart failure	351 (22.9)	353 (23.0)
Events — no. per 100 patient-yr	16.0	17.3
Hazard ratio (96% CI)	0.93 (0.81–1.06)§	—
Cardiovascular death or intervention for worsening heart failure during follow-up‡		
Patients — no. (%)	487 (31.8)	500 (32.6)
Events — no. per 100 patient-yr	16.5	17.6
Hazard ratio (96% CI)	0.94 (0.83–1.07)§	—
Cardiovascular death or cardiovascular hospitalization during follow-up‡		
Patients — no. (%)	570 (37.2)	592 (38.6)
Events — no. per 100 patient-yr	20.4	22.1
Hazard ratio (96% CI)	0.92 (0.82–1.04)§	—
Cardiovascular death during follow-up‡		
Patients with event — no. (%)	251 (16.4)	275 (17.9)
Events — no. per 100 patient-yr	7.2	8.2
Hazard ratio (96% CI)	0.86 (0.72–1.03)§	—

DISCUSIÓN:

Revisan posibles explicaciones de la discordancia con estudios previos. Se centran también en la seguridad de las dosis repetidas de hierro endovenoso, con solo 7 casos de reacciones de hipersensibilidad.

FORTALEZAS:

- Menor riesgo basal.
- Pacientes con mejor tratamiento de base

LIMITACIONES:

- Posible impacto de la pandemia (hospitalizaciones y cambios en el patrón de atención médica).
- Uso limitado de iSGLT2

CONCLUSIONS

Among ambulatory patients who had heart failure with a reduced ejection fraction and iron deficiency, there was no apparent difference between ferric carboxymaltose and placebo with respect to the hierarchical composite of death, hospitalizations for heart failure, or 6-minute walk distance. (Funded by American Regent, a Daiichi Sankyo Group company; HEART-FID ClinicalTrials.gov number, NCT03037931.)

Guías ESC 2021 CdR 2A, NdE B para reducción de hospitalizaciones con hierro carboximaltosa y NdE A para mejorar síntomas y calidad de vida



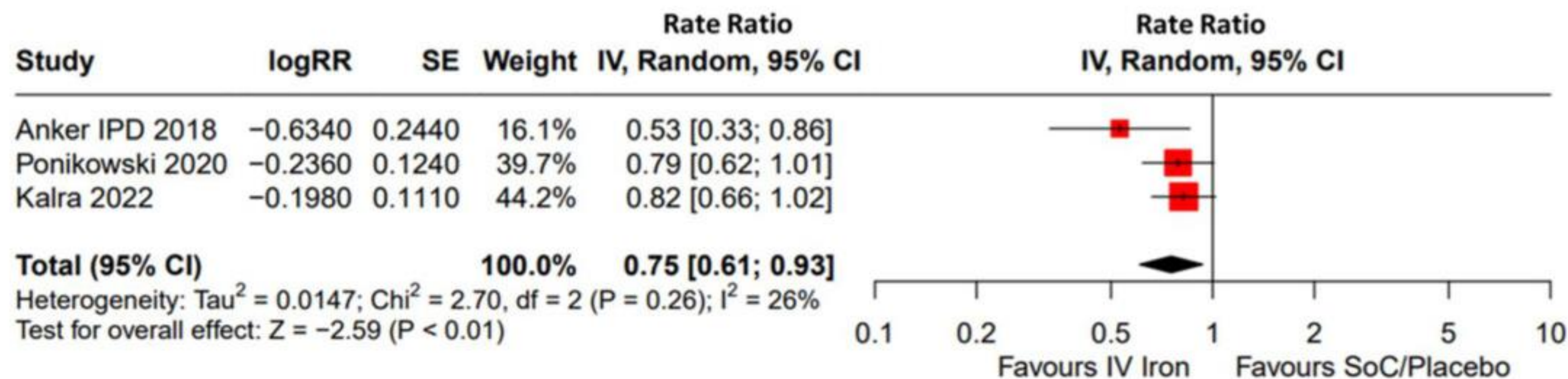
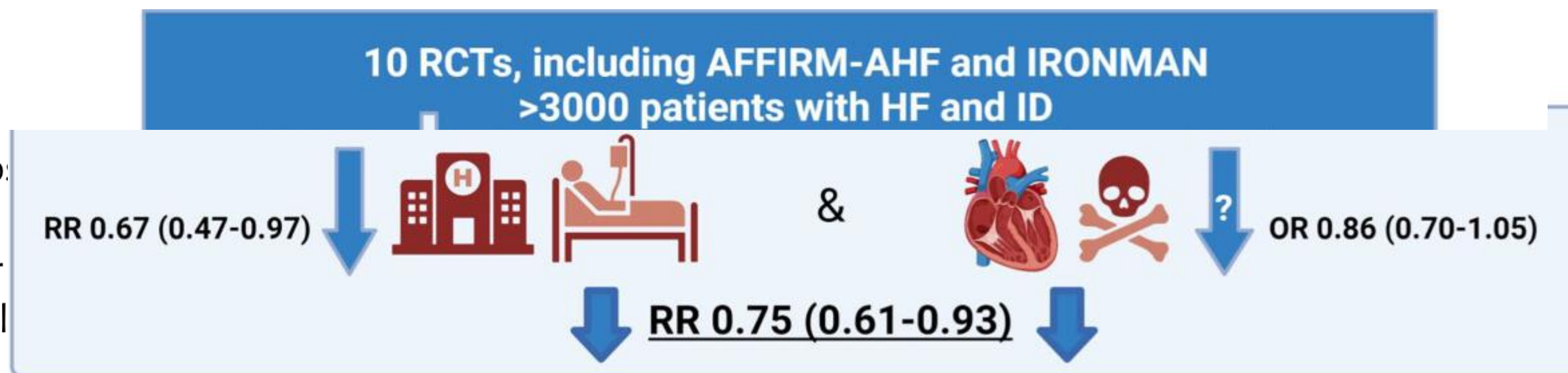
Actualización 2023 de la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Recomendaciones

Se recomienda la administración de suplemento de hierro intravenoso a pacientes sintomáticos con IC-FEr o IC-FElr y déficit de hierro para aliviar los síntomas de insuficiencia cardiaca y mejorar la calidad de vida^{c12,41,47-49}

Se debe considerar la administración de suplemento de hierro intravenoso con carboximaltosa férrica o derisomalto férrica a pacientes sintomáticos con IC-FEr o IC-FElr y déficit de hierro para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca

12,41,43-46



Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	FEVI	ENDPOINT PRIMARIO	RESULTADOS	DURACIÓN
EMPEROR Preserved¹ (2021)	Empaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 21% en hospitalización por IC (HR 0.79, p<0.001); sin diferencia en muerte cardiovascular	26.2 meses
DELIVER² (2022)	Dapaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 18% en hospitalización o muerte cardiovascular (HR 0.82, p<0.001).	2.3 años
TOPCAT³ (2014)	Espironolactona	IC-FEp con HTA	≥ 45%	Combinación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), incluyendo muerte CV.	No hubo reducción significativa en MACE. Reducción en hospitalización por IC (HR 0.83, p=0.042).	3.3 años
PARAGON-HF⁴ (2019)	Sacubitrilo Valsartán	iC-FEp	≥ 45%	Combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por IC.	No alcanzó significancia estadística en el desenlace primario (HR 0.87, p=0.06). Reducción en hospitalización por IC.	35 meses

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction

Solomon SD, et al. NEJM 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2407307

La fisiopatología de la IC FEmr y la IC FEp es compleja y multifactorial, con una interacción de mecanismos que incluyen disfunción diastólica, rigidez ventricular, alteraciones neurohormonales y estrés oxidativo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

N=6.001 pacientes con IC sintomática y FEVI \geq 40%.:

- Edad \geq 40 años
- Clase funcional II-IV de la NYHA)
- FEVI \geq 40% documentada dentro de los 6 meses previos
- Evidencia de enfermedad cardíaca estructural
- Niveles elevados de péptidos natriuréticos

Aleatorización 1:1 Finerenona titulación a 20 mg o 40 mg según FG vs placebo

Endpoint primario: compuesto de hospitalización por IC o visita a Urgencias que requiriera tratamiento intravenoso y muerte cardiovascular.

Potencia estadística: 90% para detectar una reducción del 19% en la tasa de eventos en el grupo de Finerenona.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Finerenone (N = 3003)	Placebo (N = 2998)
Age — yr	71.9 \pm 9.6	72.0 \pm 9.7
Female sex — no. (%)	1355 (45.1)	1377 (45.9)
Left ventricular ejection fraction		
Value — %	52.6 \pm 7.8	52.5 \pm 7.8
<50% — no. (%)	1093 (36.5)	1079 (36.0)
\geq 50% to <60% — no. (%)	1329 (44.3)	1345 (44.9)
\geq 60% — no. (%)	575 (19.2)	572 (19.1)
Median NT-proBNP level (IQR) — pg/ml	1053 (467–1937)	1028 (433–1963)
NYHA functional class — no. (%)		
Missing	1 (<0.1)	0
II	2081 (69.3)	2065 (68.9)
III	903 (30.1)	910 (30.4)
IV	18 (0.6)	23 (0.8)
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2640 (87.9)	2685 (89.6)
Type 2 diabetes mellitus§	1217 (40.5)	1222 (40.8)
Atrial fibrillation on ECG at baseline	1165 (38.8)	1128 (37.6)
Stroke	355 (11.8)	353 (11.8)
Myocardial infarction	784 (26.1)	757 (25.3)
Previous left ventricular ejection fraction <40%	147 (4.9)	146 (4.9)

Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction

Solomon SD, et al. NEJM 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2407307

La fisiopatología de la IC FEmr y la IC FEp es compleja y multifactorial, con una interacción de mecanismos que incluyen disfunción diastólica, rigidez ventricular, alteraciones neurohormonales y estrés oxidativo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

N=6.001 pacientes con IC sintomática y FEVI \geq 40%.:

- Edad \geq 40 años
- Clase funcional II-IV de la NYHA)
- FEVI \geq 40% documentada dentro de los 6 meses previos
- Evidencia de enfermedad cardíaca estructural
- Niveles elevados de péptidos natriuréticos

Aleatorización 1:1 Finerenona titulación a 20 mg o 40 mg según FG vs placebo

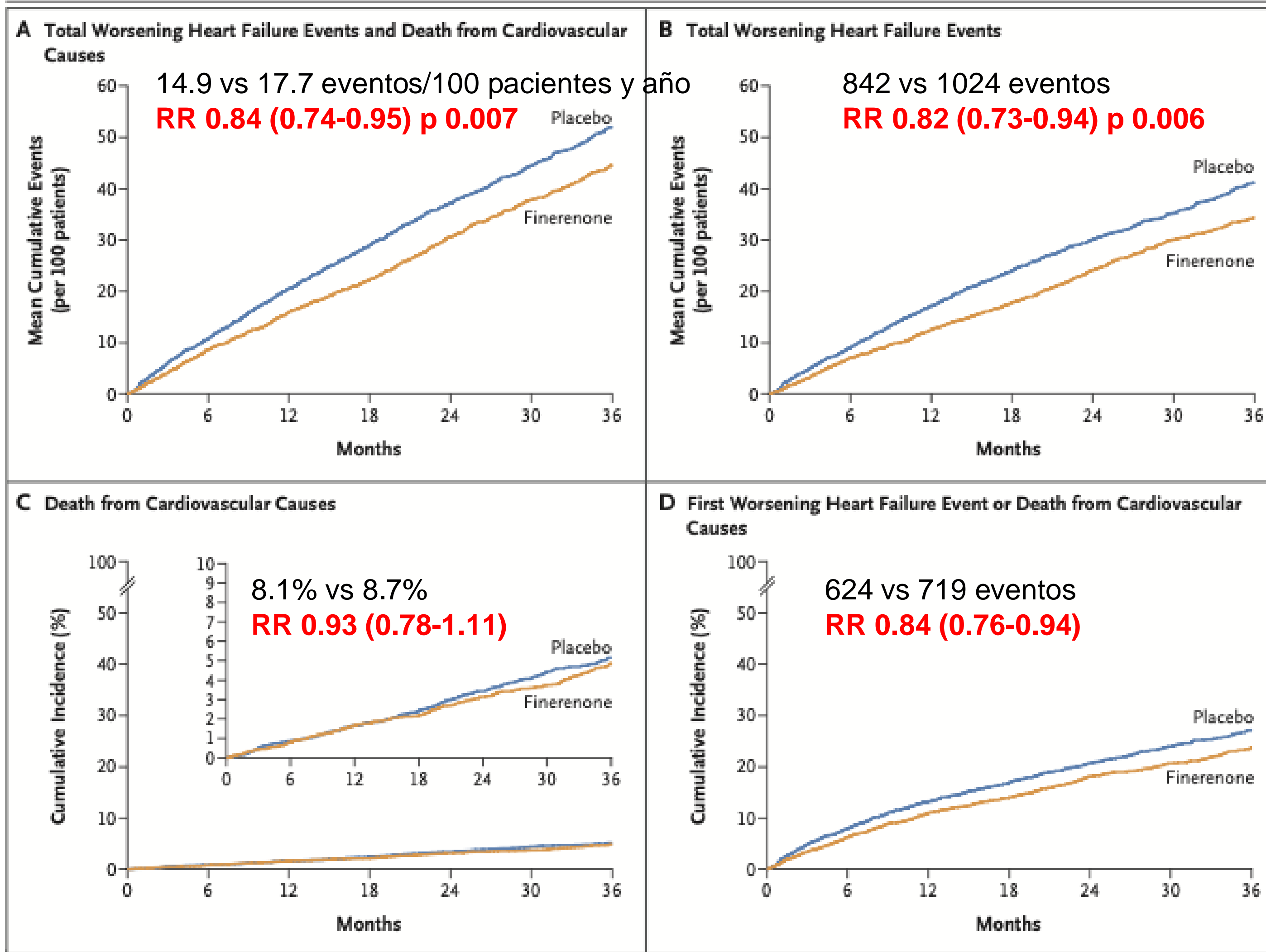
Endpoint primario: compuesto de hospitalización por IC o visita a Urgencias que requiriera tratamiento intravenoso y muerte cardiovascular.

Potencia estadística: 90% para detectar una reducción del 19% en la tasa de eventos en el grupo de Finerenona.

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Finerenone (N = 3003)	Placebo (N = 2998)
Stroke	355 (11.8)	353 (11.8)
Myocardial infarction	784 (26.1)	757 (25.3)
Previous left ventricular ejection fraction <40%	147 (4.9)	146 (4.9)
Medication use — no. (%)		
Beta-blocker	2541 (84.6)	2554 (85.2)
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	1083 (36.1)	1072 (35.8)
Angiotensin-receptor blocker	1047 (34.9)	1055 (35.2)
Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	256 (8.5)	257 (8.6)
Calcium-channel blocker	958 (31.9)	1010 (33.7)
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor	393 (13.1)	424 (14.1)
Loop diuretic	2618 (87.2)	2621 (87.4)
Thiazide diuretic	429 (14.3)	402 (13.4)
Potassium supplement	349 (11.6)	365 (12.2)
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist	79 (2.6)	88 (2.9)

RESULTADOS PRIMARIOS



RESULTADOS SECUNDARIOS

Calidad de vida: Mejora en el cuestionario KCCQ (1.6 puntos de diferencia; p<0.001)

Clase funcional NYHA: Mejoría en el 18.6% de pacientes vs 18.4% con placebo.

Función renal: Los eventos renales fueron más frecuentes en el grupo de Finerenona; RR 1.33 (0.94-1.89)

DATOS SOBRE SEGURIDAD

Table 3. Safety Outcomes.*

Event	Finerenone (N = 2993)	Placebo (N = 2993)
	<i>no. of patients/total no. (%)</i>	
Any serious adverse event	1157/2993 (38.7)	1213/2993 (40.5)
Serum creatinine level ≥ 3.0 mg/dl	57/2897 (2.0)	34/2888 (1.2)
Serum potassium level		
>5.5 mmol/liter	413/2898 (14.3)	199/2889 (6.9)
>6.0 mmol/liter	86/2898 (3.0)	41/2889 (1.4)
<3.5 mmol/liter	127/2898 (4.4)	281/2889 (9.7)
Investigator-reported hyperkalemia	289/2993 (9.7)	125/2993 (4.2)
Hyperkalemia that led to hospitalization	16/2993 (0.5)	6/2993 (0.2)
Hyperkalemia that led to death	0/2993	0/2993
Systolic blood pressure <100 mm Hg	538/2911 (18.5)	361/2904 (12.4)

CONCLUSIONS

In patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction, finerenone resulted in a significantly lower rate of a composite of total worsening heart failure events and death from cardiovascular causes than placebo. (Funded by Bayer; FINEARTS-HF ClinicalTrials.gov number, NCT04435626.)

RESULTADOS SECUNDARIOS

Calidad de vida: Mejora en el cuestionario KCCQ (1.6 puntos de diferencia; $p < 0.001$)

Clase funcional NYHA: Mejoría en el 18.6% de pacientes vs 18.4% con placebo.

Función renal: Los eventos renales fueron más frecuentes en el grupo de Finerenona; RR 1.33 (0.94-1.89)

Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	FEVI	ENDPOINT PRIMARIO	RESULTADOS	DURACIÓN
EMPEROR Preserved¹ (2021)	Empaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 21% en hospitalización por IC (HR 0.79, p<0.001); sin diferencia en muerte cardiovascular	26.2 meses
DELIVER² (2022)	Dapaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 18% en hospitalización o muerte cardiovascular (HR 0.82, p<0.001).	2.3 años
FINEHEARTS (2024)	Finerenona	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 16% en hospitalización por o muerte cardiovascular (HR 0.84, p=0.007).	32 meses

DISCUSION Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los autores comparan los resultados con el estudio TOPCAT (donde no hubo diferencias en cuanto a mortalidad CV); perfil de seguridad más favorable (hiperpotasemia).

Relevancia: la mejora en la calidad de vida percibida (KCCQ) refuerza el beneficio clínico de estos fármacos

Limitaciones: duración del seguimiento y heterogeneidad (variabilidad en la FEVI).

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	POBLACIÓN	FEVI	ENDPOINT PRIMARIO	RESULTADOS	DURACIÓN
EMPEROR Preserved¹ (2021)	Empaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 21% en hospitalización por IC (HR 0.79, p<0.001); sin diferencia en muerte cardiovascular	26.2 meses
DELIVER² (2022)	Dapaglifozina	IC-FEp	≥ 40%	Combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.	Reducción del 18% en hospitalización o muerte cardiovascular (HR 0.82, p<0.001).	2.3 años
TOPCAT³ (2014)	Espironolactona	IC-FEp con HTA	≥ 45%	Combinación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), incluyendo muerte CV.	No hubo reducción significativa en MACE. Reducción en hospitalización por IC (HR 0.83, p=0.042).	3.3 años
PARAGON-HF⁴ (2019)	Sacubitrilo Valsartán	iC-FEp	≥ 45%	Combinación de muerte cardiovascular y hospitalización por IC.	No alcanzó significancia estadística en el desenlace primario (HR 0.87, p=0.06). Reducción en hospitalización por IC.	35 meses
STEP-HFpEF⁵ (2023)	Semaglutida	IC-FEp y obesidad (IMC>30)	≥ 45%	Cambio en la puntuación del KCCQ (calidad de vida) y capacidad de ejercicio (6MWD).	Mejoría significativa de la calidad de vida (KCCQ), aumento en la capacidad física (6MWD), pérdida de peso significativa (-13.3%).	68 semanas

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled análisis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM

Kosiborod MN, et al. Lancet 2024. DOI: 10.S0140-6736(24)01643-X

Los agonistas del receptor GLP-1 tienen efectos multifactoriales más allá del control de la glucemia



Adaptado de Moller TD et al. Mol Metab 2019

Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled análisis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM

Kosiborod MN, et al. Lancet 2024. DOI: 10.S0140-6736(24)01643-X

MATERIAL Y MÉTODOS:

Análisis agrupado post-hoc de cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo:

SELECT: Semaglutida 2.4 mg en personas con ECV establecida y sobrepeso/obesidad, pero sin diabetes.

FLOW: Semaglutida 1 mg en personas con DM-2 y ERC, la mayoría con sobrepeso/obesidad.

STEP-HFpEF y STEP-HFpEF DM: Semaglutida 2.4 mg en personas con IC-FEp relacionada con obesidad, con y sin DM

POBLACIÓN: 22.282 → 3.743 con historia de IC-FEp
1.914 semaglutida vs 1.829 placebo

Endpoint primario:

Compuesto de muerte cardiovascular o 1º evento de empeoramiento de IC (hospitalización o visita a urgencias).

Características de los pacientes

ESTUDIO	SEMAGLUTIDA (N=1914)	PLACEBO (N=1829)
Edad media	64 años	64 años
Sexo (varones)	62.8%	61%
NYHA II	62.5%	61%
FEVI>50%	84.5%	84.5%
Fibrilación auricular	24.1%	26.1%
HTA	91%	91.5%
ECV aterosclerótica	77%	75.6%
FG<60 ml/min	74.6%	75.1%
IMC medio	33.9	34.2
Circunferencia de cintura (cm)	113	114
Betabloqueantes	80.6%	81.7%
ISGLT-2	6.9%	6.8%
Diuréticos de asa	35.1%	37.2%
Tiazidas	11%	11.9%
ARM	22%	22.7%
IECA, ARA2 o ARNI	82.9%	83.2%

RESULTADOS

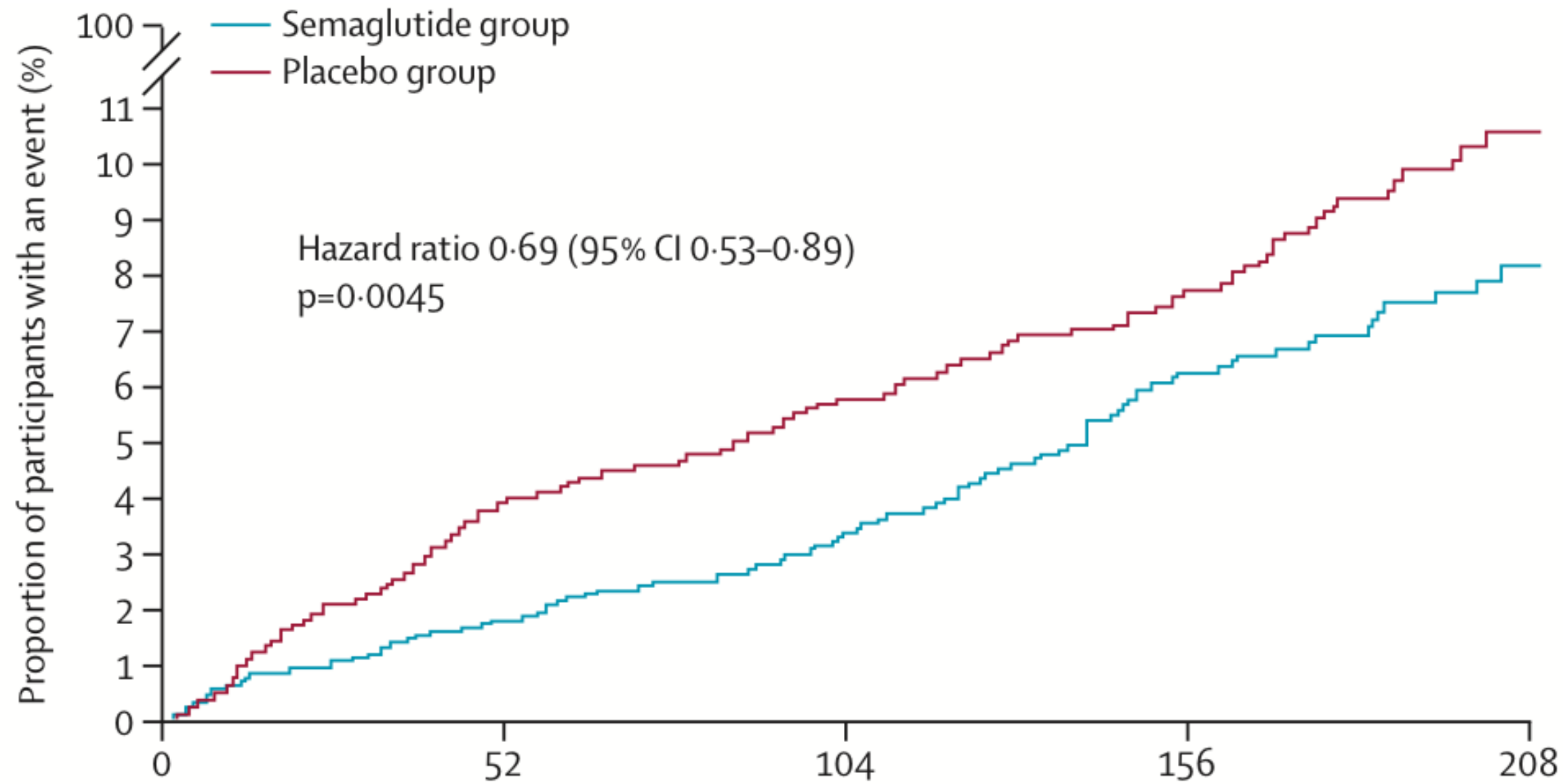
Compuesto mortalidad CV o empeoramiento de IC:

Semaglutida 5.4% vs 7.5% en grupo placebo

HR 0.69 (0.53-0.89; p=0.0045)

NNT 1 año = 57

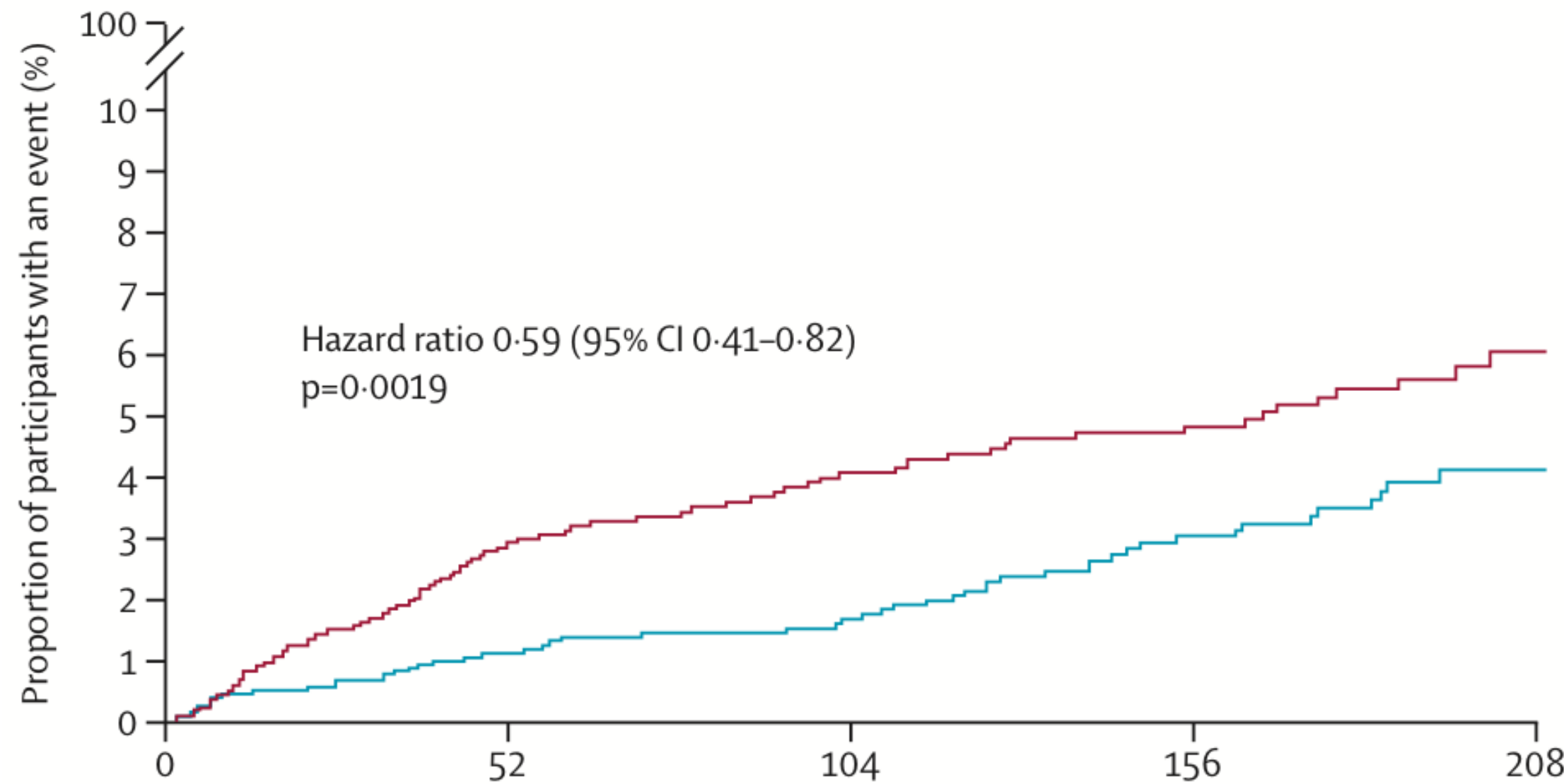
NNT a 4 años = 25



	Number of events/analysed participants		Incidence rate per 100 person-years (semaglutide:placebo)	Hazard ratio (95% CI)	p value
	Semaglutide	Placebo			
Composite of cardiovascular death or worsening heart failure event					0.0045
SELECT	53/1174	66/1099	1.4/1.8	0.75 (0.52-1.07)	
FLOW	40/167	40/158	8.1/9.2	0.87 (0.56-1.36)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	9/310	20/306	2.7/6.2	0.46 (0.20-0.98)	
Overall	103/1914	138/1829	2.1/3.0	0.69 (0.53-0.89)	
Worsening heart failure event					0.0019
SELECT	17/1174	27/1099	0.4/0.7	0.58 (0.31-1.06)	
FLOW	29/167	29/158	5.9/6.7	0.88 (0.53-1.48)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	7/310	18/306	2.1/5.5	0.40 (0.15-0.92)	
Overall	54/1914	86/1829	1.1/1.8	0.59 (0.41-0.82)	
Cardiovascular death*					0.25
SELECT	40/1174	43/1099	1.0/1.2	0.87 (0.56-1.34)	
FLOW	17/167	19/158	3.2/4.0	0.78 (0.40-1.51)	
STEP-HFpEF DM	2/310	4/306	0.6/1.2	0.49 (0.07-2.53)	
Overall	59/1914	67/1829	1.2/1.4	0.82 (0.57-1.16)	

RESULTADOS

Empeoramiento de IC (hospitalización o visita a urgencias):
 Semaglutida 2.8 vs 4.7% en grupo placebo
HR 0.59 (0.41-0.82; p=0.0019)



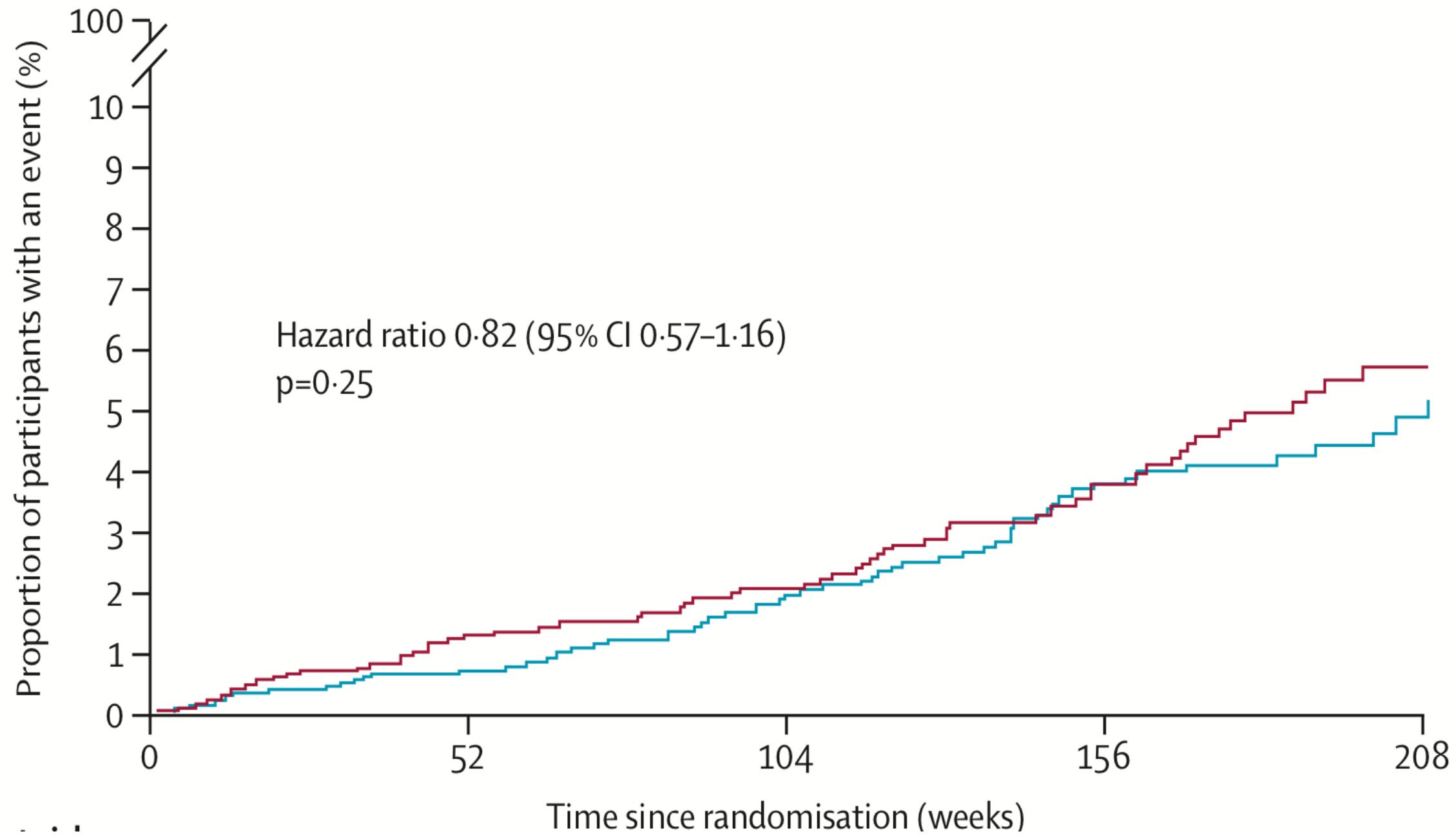
	Number of events/analysed participants		Incidence rate per 100 person-years (semaglutide:placebo)	Hazard ratio (95% CI)	p value
	Semaglutide	Placebo			
Composite of cardiovascular death or worsening heart failure event					
SELECT	53/1174	66/1099	1.4/1.8	0.75 (0.52-1.07)	0.0045
FLOW	40/167	40/158	8.1/9.2	0.87 (0.56-1.36)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	9/310	20/306	2.7/6.2	0.46 (0.20-0.98)	
Overall	103/1914	138/1829	2.1/3.0	0.69 (0.53-0.89)	
Worsening heart failure event					
SELECT	17/1174	27/1099	0.4/0.7	0.58 (0.31-1.06)	0.0019
FLOW	29/167	29/158	5.9/6.7	0.88 (0.53-1.48)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	7/310	18/306	2.1/5.5	0.40 (0.15-0.92)	
Overall	54/1914	86/1829	1.1/1.8	0.59 (0.41-0.82)	
Cardiovascular death*					
SELECT	40/1174	43/1099	1.0/1.2	0.87 (0.56-1.34)	0.25
FLOW	17/167	19/158	3.2/4.0	0.78 (0.40-1.51)	
STEP-HFpEF DM	2/310	4/306	0.6/1.2	0.49 (0.07-2.53)	
Overall	59/1914	67/1829	1.2/1.4	0.82 (0.57-1.16)	

RESULTADOS

Mortalidad cardiovascular:

Semaglutida 3.1 vs 3.7% en grupo placebo

HR 0.82 (0.57-1.16; p=0.25)



	Number of events/analysed participants		Incidence rate per 100 person-years (semaglutide:placebo)	Hazard ratio (95% CI)	p value
	Semaglutide	Placebo			
Composite of cardiovascular death or worsening heart failure event					
SELECT	53/1174	66/1099	1.4/1.8	0.75 (0.52-1.07)	0.0045
FLOW	40/167	40/158	8.1/9.2	0.87 (0.56-1.36)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	9/310	20/306	2.7/6.2	0.46 (0.20-0.98)	
Overall	103/1914	138/1829	2.1/3.0	0.69 (0.53-0.89)	
Worsening heart failure event					
SELECT	17/1174	27/1099	0.4/0.7	0.58 (0.31-1.06)	0.0019
FLOW	29/167	29/158	5.9/6.7	0.88 (0.53-1.48)	
STEP-HFpEF	1/263	12/266	0.3/4.2	0.08 (0.00-0.42)	
STEP-HFpEF DM	7/310	18/306	2.1/5.5	0.40 (0.15-0.92)	
Overall	54/1914	86/1829	1.1/1.8	0.59 (0.41-0.82)	
Cardiovascular death*					
SELECT	40/1174	43/1099	1.0/1.2	0.87 (0.56-1.34)	0.25
FLOW	17/167	19/158	3.2/4.0	0.78 (0.40-1.51)	
STEP-HFpEF DM	2/310	4/306	0.6/1.2	0.49 (0.07-2.53)	
Overall	59/1914	67/1829	1.2/1.4	0.82 (0.57-1.16)	

Fármacos disponibles para el tratamiento de la IC-FEp

FORTALEZAS:

- Diseño riguroso: análisis post-hoc de cuatro ensayos clínicos con una gran cantidad de pacientes.
- Es el estudio con más pacientes incluidos para analizar la utilidad de los GLP1 en la IC-FEp.

LIMITACIONES:

- Análisis post-hoc: son exploratorios y sirven para generar hipótesis.
- Dosis diferentes de semaglutida y también períodos de seguimiento diferentes en cada estudio
- Efectos sobre la mortalidad cardiovascular: Escaso número de eventos
- Diferentes definiciones de IC-FEp en cada uno de los estudios con FEVI: en unos bajo criterios clínicos y otros más subjetivos dependientes del investigador.
- Niveles de proBNP y de medidas ecocardiográficas no se recogieron sistemáticamente en todos los estudios.
- Pacientes más jóvenes, con baja prevalencia de FA o poco uso de diuréticos. Además un 23% estaban en NYHA I
- Resultados no generalizables: pacientes con obesidad/sobrepeso o DM-2.

Kosiborod MN, et al. Lancet 2024	Semaglutida	IC-FEp con/sin obesidad/diabetes	≥ 45%	Combinación de muerte cardiovascular o empeoramiento de IC	Reducción del 31% en muerte CV o empeoramiento de IC (HR 0.69, p=0.004) y del 41% en hospitalización por IC (HR 0.59 p=0.0019)	1-4 años
---	--------------------	---	--------------	---	---	-----------------

1. Packer M et al. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461; 2. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098; 3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392; 4. Solomon SD et al. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620; 5. Nassif ME et al. N Engl J Med. 2023;388(2):152-162.

A close-up photograph of a hand holding a white ceramic coffee cup filled with a latte. The latte has a smooth, white foam top with a simple heart-shaped latte art design. The cup is held against a vibrant red background. In the foreground and background, other coffee cups are visible, some with more intricate latte art designs like a fern or a leaf. The overall scene is warm and inviting, suggesting a coffee shop or a social gathering.

Muchas gracias