

INSUFICIENCIA CARDIACA

Tratamiento agudo y crónico

Diego Kyle

Especialista en cardiología

Coordinador de la Unidad
Coronaria Hospital El Cruce

diegoakyle@gmail.com

Definicion

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia o antecedentes de síntomas y/o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón que resulta en una reducción del gasto cardíaco o en un aumento de las presiones de llenado



INSUFICIENCIA CARDIACA

+65años

PRIMERA CAUSA DE
INTERNACIÓN

MAYOR
INTERNACIÓN

PEOR
PRONOSTICO

BNP
Pro BNP

PASO
IMPORTANTE
AL MOMENTO
DEL
DIAGNOSTICO

1-
2%

PREVALENCIA EN
ADULTOS



Clasificación

IC-FEr

Presencia o antecedentes de signos/síntomas de IC, causados por una alteración cardíaca estructural o funcional, acompañados de reducción del gasto cardíaco o aumento de presiones de llenado en reposo/esfuerzo corroborados por métodos invasivos/no invasivos, o aumento de los péptidos natriuréticos

FEVI $\leq 40\%$

IC-FElr

FEVI 41-49%

IC-FEp

FEVI $\geq 50\%$

IC-FEm

FEVI $\leq 40\%$ que en el seguimiento mejora ≥ 10 puntos con nueva FEVI $> 40\%$



IC

IC avanzada

Síntomas graves, internaciones
frecuentes pese a TMO

IC sintomática

Alteración cardíaca estructural/funcional
+ presencia/antecedentes de signos/síntomas de IC

Pre-IC

Alteración estructural/funcional
Elevación de biomarcadores
(péptidos natriuréticos) sin otra causa que lo justifique

Riesgo de IC

FR para IC
(HTA, DM, Enf. CV, Historia familiar de Miocardiopatías, Exposición a cardiotoxicos)

En Riesgo de IC

Stages of HF

Stage A At risk of HF

Risk factors for HF
No evidence of structural/functional heart disease

Stage B Pre-HF

Risk factors for HF
Evidence of structural/functional heart disease

Stage C Symptomatic HF

Structural/functional heart disease
Current HF symptoms
Previous history of HF

Stage D Advanced HF

Severe HF symptoms with repeat HF hospitalization under optimal therapy

Lifestyle management (exercise/body weight/food/smoking cessation/alcohol reduction)

Treatment for HF risk factors and structural/functional heart disease

BP management	Hypertension	+	ACE inhibitor	LVEF ≤40%
SGLT2 inhibitor	Diabetes + CVD/CVD risk		ARB	Previous MI or LVEF ≤40% ACE inhibitors intolerance
MRA*	Diabetes +CKD		Beta-blocker	LVEF ≤40%
	Diabetes +CKD		Statin	Previous MI or ACS

HF screening with BNP/NT-proBNP
Team-based approach for GDMT optimization

Class I Class IIa

* Only indicated for finerenone

"TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA "

EN QUE DEBEMOS PENSAR



La insuficiencia cardíaca aguda es un síndrome clínico heterogéneo caracterizado por signos y síntomas de rápido inicio (de novo) o empeoramiento de un estado crónico, que presenta una elevada morbilidad y mortalidad



Insuficiencia cardiaca

Origen

Estado hemodinamico

Prioridades al ingreso

Transicion tto cronico

De novo /regaudización

Shock cardiogenico/EAP

Gasto cardiaco, aporte de oxigeno

Destete tto EV

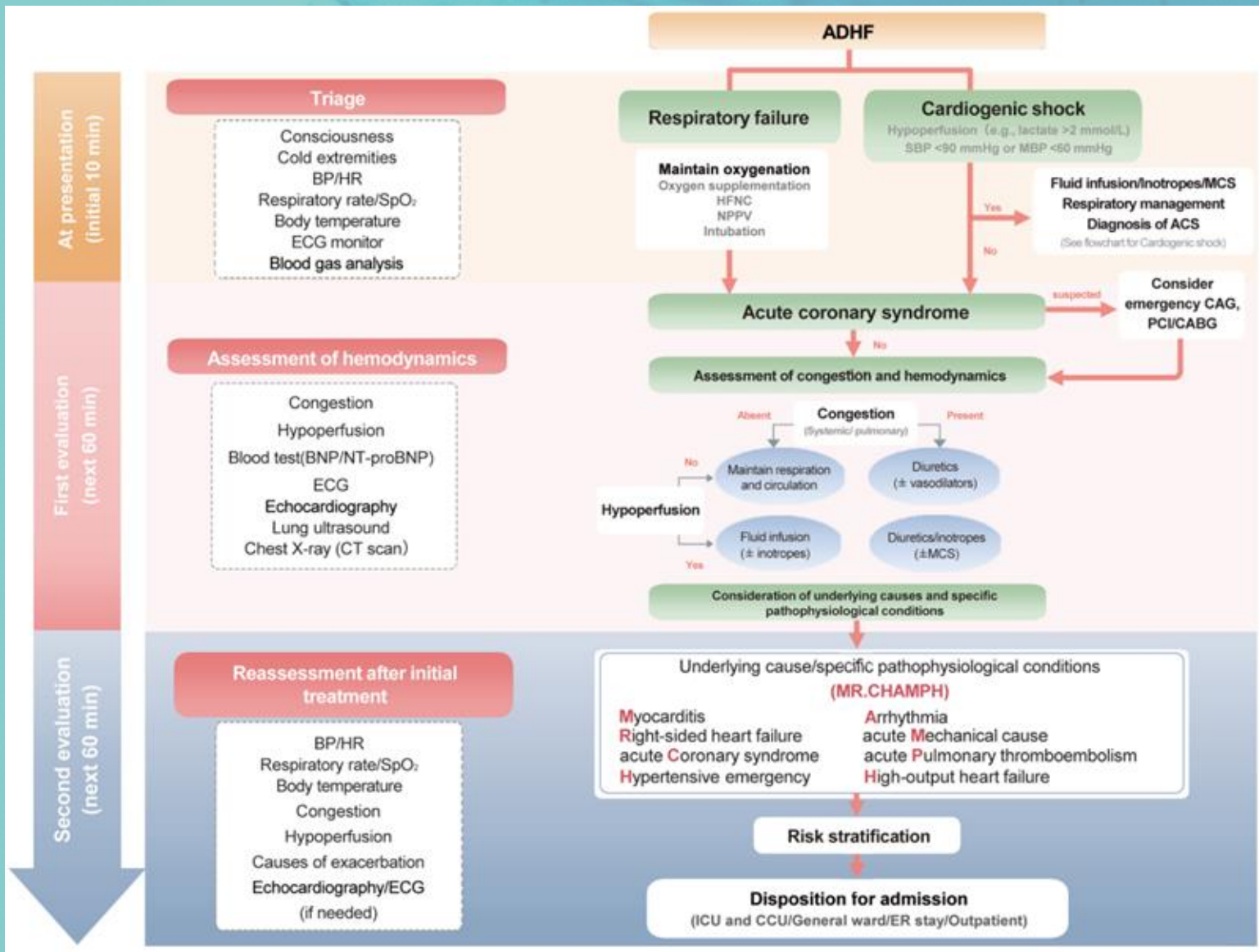
Inicio tto VO





Congestión en reposo

		NO	SÍ
Baja perfusión en reposo	NO	<u>Caliente - Seco</u> PCP normal IC normal RVS normal o disminuida A	<u>Caliente - Húmedo</u> PCP elevada IC normal RVS normal o disminuida B Vasodilatadores Diuréticos
	SÍ	<u>Frío - Seco</u> PCP disminuida/normal IC disminuido RVS normal o elevada D Volumen	<u>Frío - Húmedo</u> PCP elevada - IC disminuido RVS Normal o Elevada C Inotrópicos Vasoactivos (según TA) Diuréticos
		PCP	18 mmHg



01

DIURÉTICOS

02

VASODILATADORES

03

VASOCONSTRICTORES

INSUFICIENCIA CARDIACA

- ESTABILIZACIÓN DEL PACIENTE
- USO DE OXÍGENO SOLO SI LO REQUIERE
- USO DE VNI

De ASA

- 20 a 40 mgr en bolo o infusión continua; si venía tomando, iniciar 1-2 veces la dosis previa.
- Monitorizar con Na urinario a las 2 hrs. o vol. urinario a las 6 hrs.
- En caso de refractariedad, elevar las dosis.
- En caso de resistencia, realizar bloqueo tubular.

FUROSEMIDA EN IC



FUROSEMIDE 20 MG

DATE: / /

NAME:

STRENGTH AND QUANTITY: 20 MG

INDICATION: HEART FAILURE

DOSE:

ROUTE:

PREPARATION:

PHARMACEUTICAL:

DATE:

SIGNATURE:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

PRINT NAME:

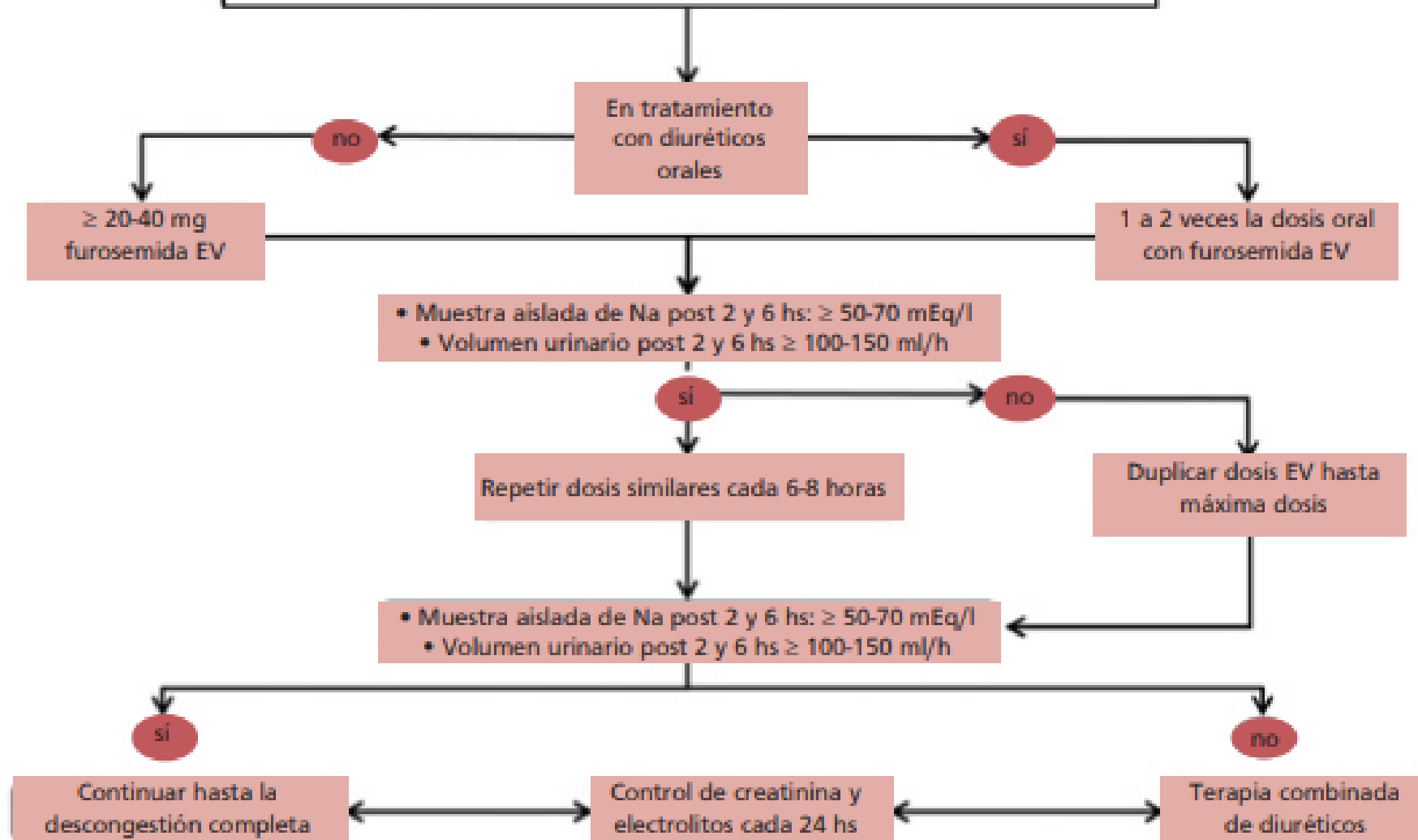
PRINT NAME:

PRINT NAME:



CÓMO AJUSTARLA

Manejo de la terapia diurética en pacientes con IC aguda



NUEVOS ESTUDIOS

ADVOR ACETOZOLAMIDA

CLOROTIC FUROSEMIDA + HCTZ EN FALLA AGUDA

TRANSFORM TORSEMIDA VS FUROSEMIDA

ESTUDIOS iSGLT2 (DAPA CKD, EMPAKIDNEY, DELIVER, EMPEROR Y EMPULSE

FINERENONE FIDELIO FIGARO

HIERRO IRONMAN Y PIVOTAL

REVIVED

STRONG-HF TITULACION RAPIDA

TRILUMINATE PIVOTAL REPARACION TRICUSPIDEA



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

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

DIURETICOS

EL USO DE LOS TRES GRUPOS DE DIURETICOS GENERARÁ EL BLOQUEO TUBULAR

Drug	Initial Daily Dose	Maximum Total Daily Dose	Duration of Action
Loop diuretics			
Bumetanide	0.5–1.0 mg once or twice	10 mg	4–6 h
Furosemide	20–40 mg once or twice	600 mg	6–8 h
Torsemide	10–20 mg once	200 mg	12–16 h
Thiazide diuretics			
Chlorthiazide	250–500 mg once or twice	1000 mg	6–12 h
Chlorthalidone	12.5–25 mg once	100 mg	24–72 h
Hydrochlorothiazide	25 mg once or twice	200 mg	6–12 h
Indapamide	2.5 mg once	5 mg	36 h
Metolazone	2.5 mg once	20 mg	12–24 h

LA INFUSION DE DIURETICOS VIA ORAL O EV NO CAMBIAN EL PRONOSTICO

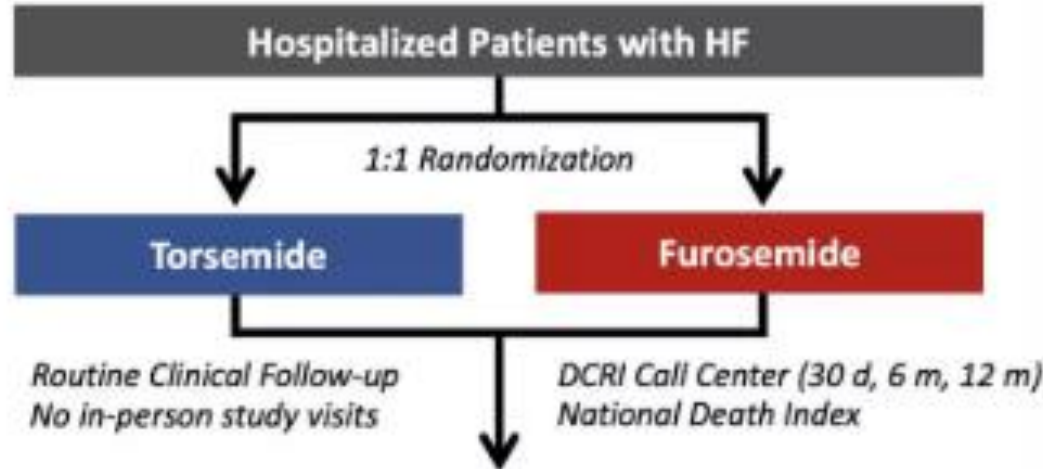


Primary Objective: Compare the **treatment strategy** of torsemide vs. furosemide on long-term clinical outcomes among patients hospitalized with HF through a pragmatic trial



Regardless of EF
Long-term plan for loop diuretic
(60 US Sites)

Open-Label
Dosing per Clinician



Primary Hypothesis:
Torsemide reduces mortality
by 20% vs. furosemide

Event-Driven
721 Death Events
(85% power)

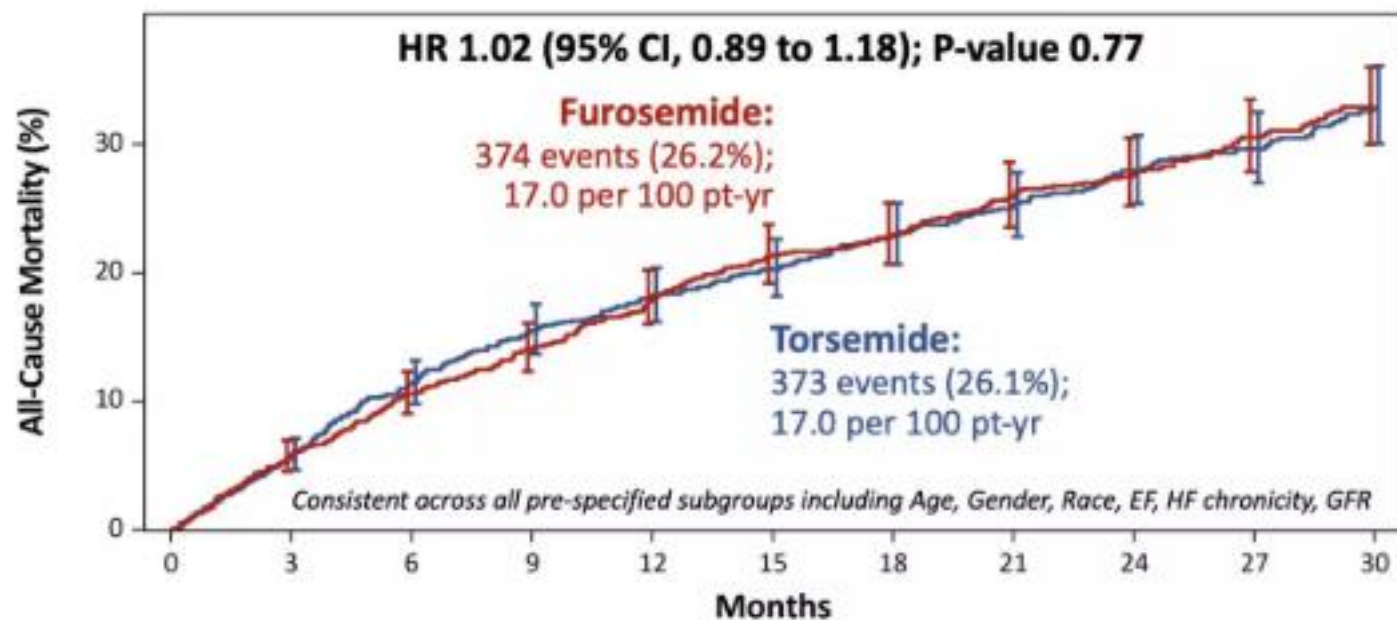
Primary Endpoint:
All-Cause Mortality

Secondary Endpoints:
All-cause Mortality + All-cause Hospitalization
Total Hospitalizations
Health-related Quality of Life (KCCQ)
Symptoms of Depression (PHQ-2)



RESULTADOS

Objetivo primario: mortalidad por cualquier causa

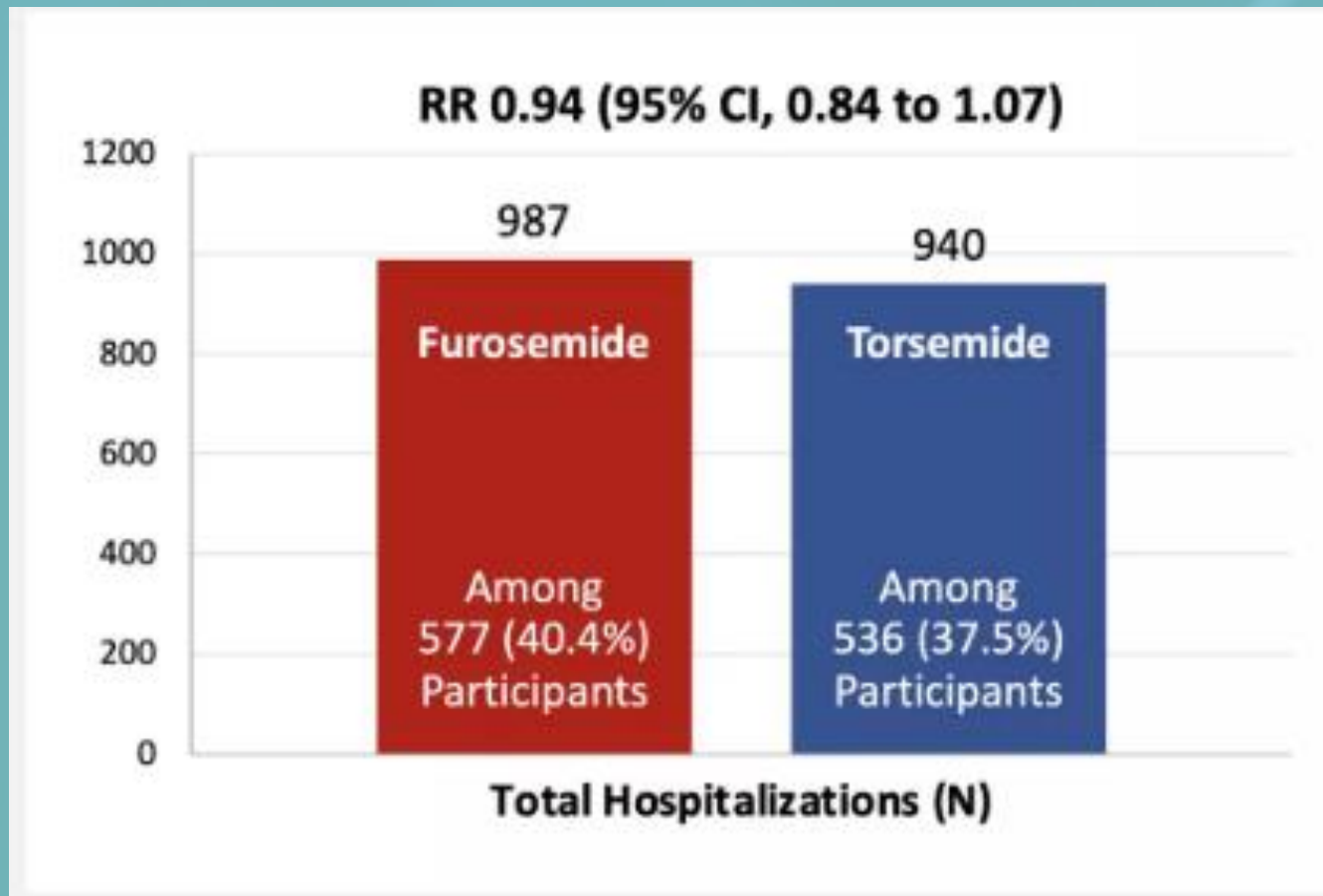


Number at risk:

Torsemide:	1431	1301	1135	1027	904	787	689	661	543	434	317
Furosemide:	1428	1295	1151	1036	897	782	707	658	542	428	317

Median follow-up: 17.4 months (IQR: 8.0 to 29.0)

Mentz R.J. Torsemide comparison with furosemide for management of heart failure. Presented at: AHA 2022, November 5, 2022, Chicago, IL.





¿TORASEMIDA ES MEJOR QUE FUROSEMIDA?



NO, EN IC AGUDA HOSPITALIZADOS

ESTUDIO A 12 MESES, **NO CEGADO, CON CRUZAMIENTOS**

LIMITACIÓN



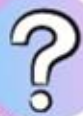
LA TORASEMIDA TIENE **MÁS BIODISPONIBILIDAD, NO LE AFECTAN LOS ALIMENTOS Y EFECTOS PLEIOTRÓPICOS**



NO HUBO DIFERENCIAS EN MUERTE POR CUALQUIER CAUSA Y COMBINADO MUERTE POR CUALQUIER CAUSA+ HOSPITALIZACIONES



PERO ¿EN PACIENTES AMBULATORIOS? NO SABEMOS



A LARGO PLAZO ¿MOSTRARÁN BENEFICIOS RESPECTO A FUROSEMIDA?



¿SERÁN EFICACES EN GRUPOS ESPECIALES?

¿Torsemide reduce la mortalidad vs Furosemide en IC post-hospitalización?

MUERTE TODAS CAUSAS	MUERTE & HOSPITALIZACIONES	HOSPITALIZACIONES TODAS CAUSAS
FUROSEMIDE 26.2%	FUROSEMIDE 49.3%	FUROSEMIDE 987/577
HR 1.02 (0.89-1.18)	HR 0.92 (0.83-1.02)	RR 0.94 (0.84-1.07)
TORSEMIDE 26.1%	TORSEMIDE 47.3%	TORSEMIDE 940/536

Métodos: Trial pragmático, randomizado, 60 hospitales en EE.UU., 2859 adultos hospitalizados por IC, edad mediana 65 años, seguimiento mediano 17.4 meses.

Conclusión: En pacientes dados de alta por IC, torsemide vs furosemide no mostró diferencia significativa en mortalidad por todas causas a 12 meses. La interpretación se limita por pérdida en el seguimiento y cruzamiento entre grupos.

Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial

Joan Carles Trullàs^{1,2*}, José Luis Morales-Rull³, Jesús Casad

Study population

Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

History of chronic heart failure

Treatment with oral furosemide (80–240 mg/day)

Admission for acute decompensation

230 patients were randomized to 5 days of oral treatment with hydrochlorothiazide or placebo

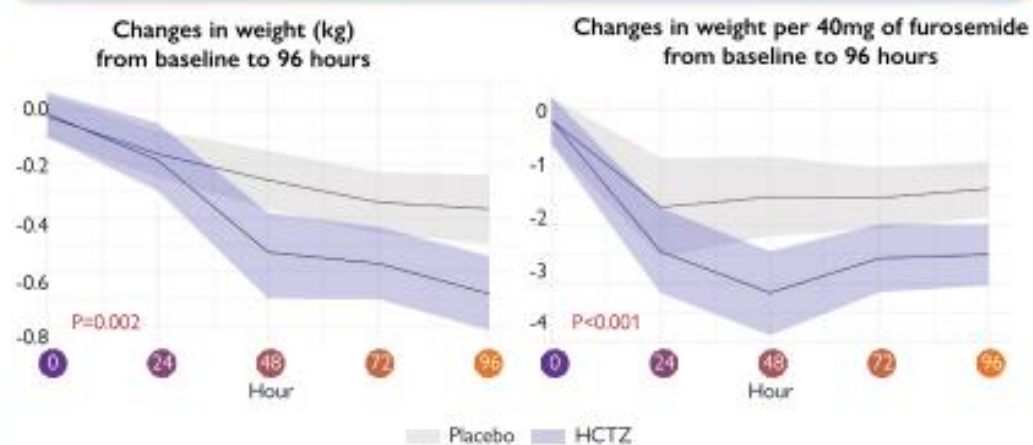
83 years-old

48% women

Comorbidities

HF-PEF 65%

Efficacy



Safety

	Placebo	HCTZ	p-value
All-cause mortality at 90 days	19 (16.4%)	23 (20.2%)	0.566
All-cause rehospitalizations at 90 days	40 (34.5%)	43 (37.7%)	0.709
Impaired renal function (serum creatinine and eGFR)	20 (17.2%)	53 (46.5%)	<0.001
Hyponatraemia (Na ⁺ ≤ 130 mmol/L) - (Na ⁺ ≤ 125 mmol/L)	6 (5.2%)–2 (1.7%)	10 (8.8%)–3 (2.6%)	0.416–0.682
Hypokalaemia (K ⁺ ≤ 3.0 mmol/L) - (K ⁺ ≤ 2.5 mmol/L)	18 (16.1%)–0 (0.0%)	43 (40.6%)–2 (1.8%)	<0.001–0.245
Serious adverse events	27 (23.3%)	26 (22.8%)	0.93

Table 2 Primary, secondary, and safety endpoints

Endpoint	Placebo (n = 116)	Hydrochlorothiazide (n = 114)	P-value
Coprimary endpoints			
Change in weight at 72 h (kg)	−1.5 (−3.2 to 0.0)	−2.3 (−3.9 to −1.2)	0.002
Adjusted estimated difference (notionally 95% confidence interval)	−1.14 [−1.84 to −0.42]		
AUC for dyspnoea at 72 h (VAS)	720 (240–1455)	960 (360–1620)	0.497
Secondary endpoints			
Change in weight at 96 h (kg)	−1.5 (−3.5 to 0.0)	−2.5 (−4.5 to −1.4)	<0.001
Adjusted estimated difference (notionally 95% confidence interval)	−1.57 [−2.35 to −0.76]		
Hospital length of stay (days)	7.0 (6.0–12.5)	7.0 (5.0–9.0)	0.170
All-cause mortality at 30 days	7 (6.0%)	11 (9.6%)	0.438
All-cause mortality at 90 days	19 (16.4%)	23 (20.2%)	0.566
All-cause rehospitalizations at 30 days	19 (16.4%)	27 (23.7%)	0.223
All-cause rehospitalizations at 90 days	40 (34.5%)	43 (37.7%)	0.709

CONCLUSION

A las 72 horas, los pacientes con HCTZ perdieron una media de **2,3 kg** frente a los **1,5 kg** del grupo placebo

A pesar de las alteraciones analíticas (creatinina y potasio), es importante destacar que:

- No hubo diferencias** en la estancia hospitalaria media.
- No hubo diferencias** en la tasa de reingresos a los 30 y 90 días.
- Mortalidad:** Los eventos de mortalidad por todas las causas fueron similares entre ambos brazos del estudio.

ESTUDIO ADVOR

ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

W. Mullens, J. Dauw, P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, E. Meekers, K. Tartaglia, F. Chenot, S. Moubayed, R. Dierckx, P. Blouard, P. Troisfontaines, D. Derthoo, W. Smolders, L. Bruckers, W. Droogne, J.M. Ter Maaten, K. Damman, J. Lassus, A. Mebazaa, G. Filippatos, F. Ruschitzka, and M. Dupont, for the ADVOR Study Group*

El criterio de valoración principal fue la descongestión exitosa, definida como la ausencia de signos de sobrecarga de volumen dentro de los 3 días posteriores a la aleatorización

Los criterios de valoración secundarios incluyeron un compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca durante 3 meses de seguimiento.

Table 2. Primary and Secondary End Points, Sensitivity and Exploratory Analyses, and Adverse Events.*

Variable	Placebo (N=259)	Acetazolamide (N=256)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization — no. (%)†	79 (30.5)	108 (42.2)	Risk ratio, 1.46 (1.17–1.82)	<0.001
Secondary end points				
Duration of hospital stay (95% CI) — days‡	9.9 (9.1–10.8)	8.8 (8.0–9.5)	0.89 (0.81–0.98)	
Death from any cause or rehospitalization for heart failure during 3 mo of follow-up — no. (%)	72 (27.8)	76 (29.7)	Hazard ratio, 1.07 (0.78–1.48)	
Sensitivity analysis of primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization, regardless of escalation of therapy — no. (%)§	86 (33.2)	115 (44.9)	Risk ratio, 1.42 (1.15–1.76)	
Exploratory analysis				
Successful decongestion at discharge among patients who were alive — no./total no. (%)	145/232 (62.5)	190/241 (78.8)	Risk ratio, 1.27 (1.13–1.43)	
Death from any cause at 3 mo — no. (%)	31 (12.0)	39 (15.2)	Hazard ratio, 1.28 (0.78–2.05)	
Rehospitalization for heart failure at 3 mo — no. (%)	45 (17.4)	47 (18.4)	Hazard ratio, 1.07 (0.71–1.59)	
Adverse events				
During treatment phase — no. (%)				
Combined renal safety end point	2 (0.8)	7 (2.7)	—	0.10
Doubling of serum creatinine level from baseline	0	2 (0.8)	—	0.24
≥50% sustained decrease in estimated GFR	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Renal-replacement therapy during index hospitalization	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Severe metabolic acidosis¶	0	0	—	—
Hypokalemia‡	10 (3.9)	14 (5.5)	—	0.39

ADVOR trial

#ESCCongress

Acetazolamide in acute heart failure

Conclusion



Acetazolamide added to intravenous loop diuretics decreases congestion within 3 days in patients with acute decompensated heart failure (HF).

Impact on clinical practice



Acetazolamide is easy to use, safe, effective, off-patent and cheap. It is therefore expected that the results will lead to a paradigm shift in the treatment of acute decompensated HF.

Study objectives



The ADVOR trial examined whether the addition of acetazolamide to intravenous loop diuretics improves decongestion in patients with acute decompensated HF.

Who and what?

Population

- Adults hospitalised with acute decompensated HF
- ≥ 1 clinical sign of volume overload (i.e. ascites, pleural effusion, or oedema)
- Elevated natriuretic peptide levels
- Taking oral diuretics for ≥ 1 month



519 patients

randomised

Acetazolamide
500 mg once daily

Administered as a bolus upon randomisation and during the next 2 days or until successful decongestion

At randomisation



- Oral loop diuretics were stopped
- All patients received high-dose intravenous loop diuretics

Placebo

Primary outcome

Successful decongestion, defined as no clinical signs of fluid overload (other than trace oedema) within 3 days of randomisation without needing escalation of decongestive therapy

Rate%



42.2%



30.5%

Relative Risk 1.46
95% CI 1.17-1.82; p=0.0009

Successful decongestion in patients alive at discharge

Rate%



78.8%

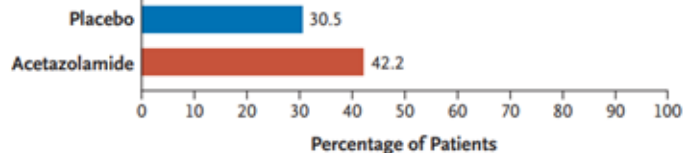


62.5%

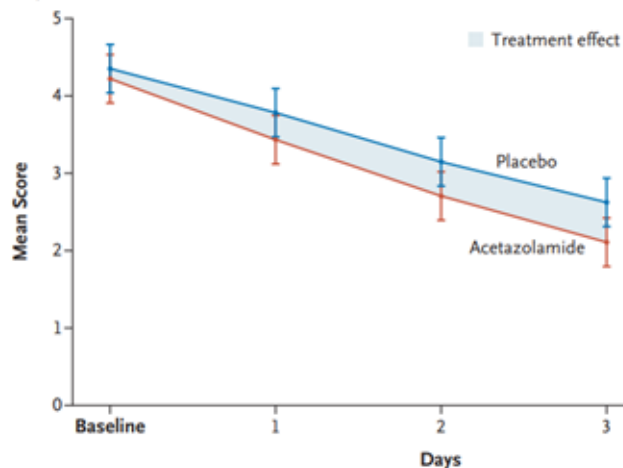
Relative Risk 1.27
95% CI 1.13-1.43; p=0.0001

A Successful Decongestion within 3 Days after Randomization

Risk ratio, 1.46 (95% CI, 1.17-1.82)
P<0.001

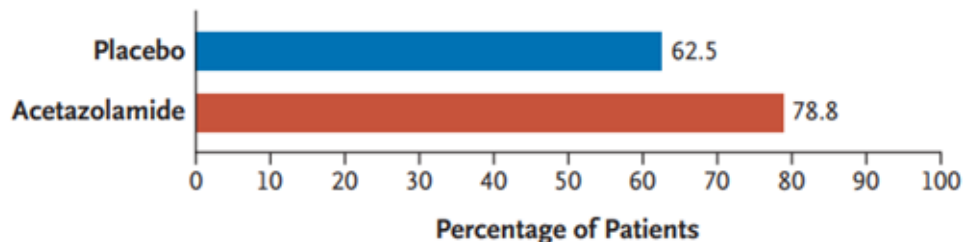


B Congestion Score



C Successful Decongestion at Discharge

Risk ratio, 1.27 (95% CI, 1.13-1.43)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D.,

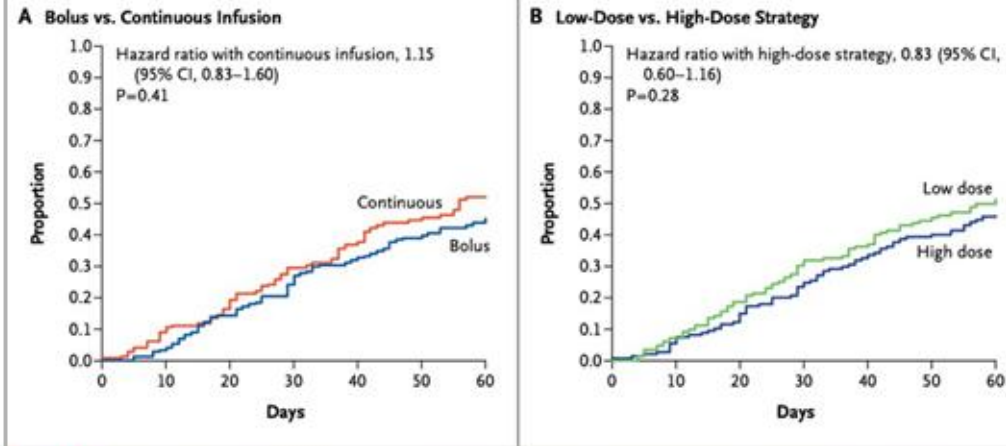
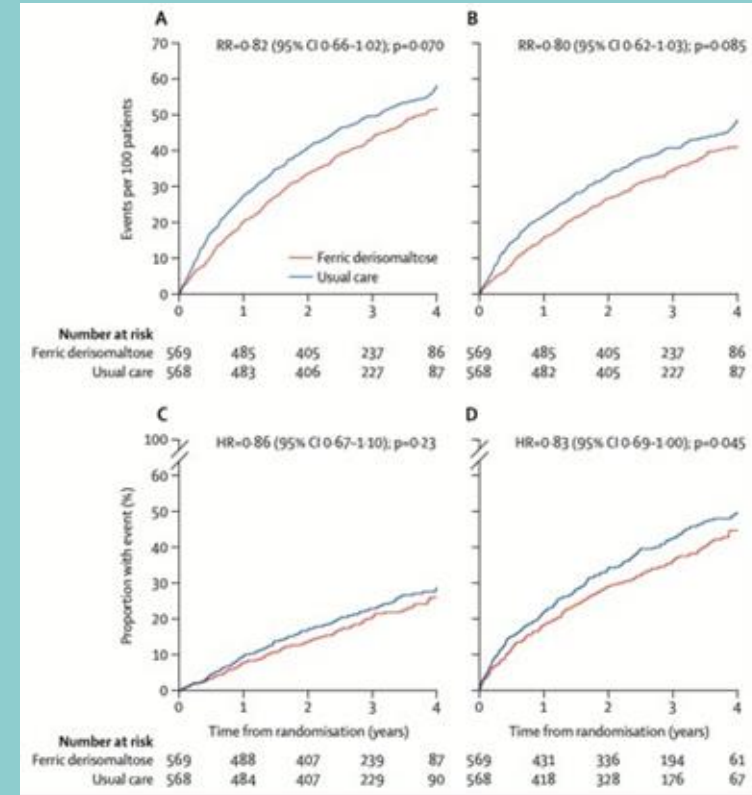


Figure 3. Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit.

Kaplan–Meier curves are shown for death, rehospitalization, or emergency department visit during the 60-day follow-up period in the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion (Panel A) and in the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose) (Panel B).



01

DIURÉTICOS

02

VASODILADORES

03

VASOCONSTRICTORES

INSUFICIENCIA CARDIACA

- ESTABILIZACIÓN DEL PACIENTE
- USO DE OXÍGENO SOLO SI LO REQUIERE
- USO DE VNI
- Droga de elección es la NA (Noradrenalina)
 - Se suele unir con un inotropico dado que aumenta la poscarga del VI
 - Mejora la perfusión orgánica pero al aumentar la poscarga puede afectar al GC

01

DIURETICOS

02

VASODILATADORES E INOTROPICOS

03

VASOCONSTRICTORES

INSUFICIENCIA CARDIACA

- ESTABILIZACION DEL PACIENTE
- USO DE OXIGENO SOLO SI LO REQUIERE USO DE VNI

Beneficio teórico al aliviar la poscarga del vi, el retorno venoso y mejorar así el GC
No tiene evidencia en comparación con diuréticos Se da infusión continua de NTG

Inotrópicos: en pacientes con bajo GC e hipotensión. Se debe tener cuidado con una excesiva vasodilatación



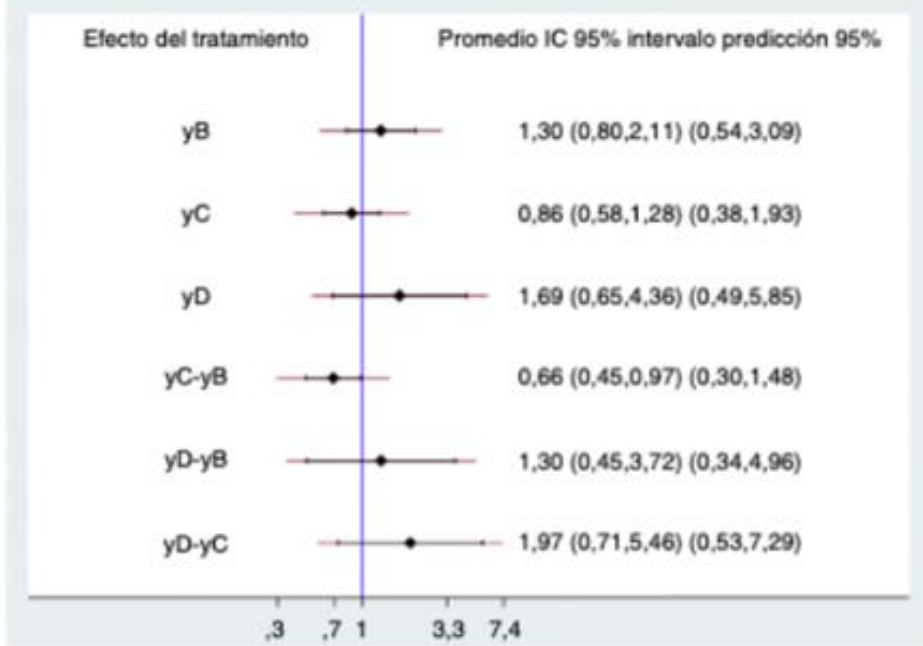


Figura 3 Comparaciones directas e indirectas de inotrópicos. Desenlace muerte. A = placebo; B = dobutamina; C = levosimendán; D = milrinone. Se expresan los OR con su IC 95% (línea negra) y el correspondiente intervalo de predicción 95% (línea extendida roja) entre los diversas comparaciones.

Rev Colomb Cardiol. 2017;24(5):468-479



Revista Colombiana de
Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de los inotrópicos sobre la mortalidad en falla cardíaca aguda. Metaanálisis en red de ensayos clínicos

Juan M. Sénior^{a,b,c,e,*}, Edison Muñoz^{b,c} y James Díaz^c



94

SV Perrone
Levosimendan vs dobutamina en ICAD. Estudio SURVIVE

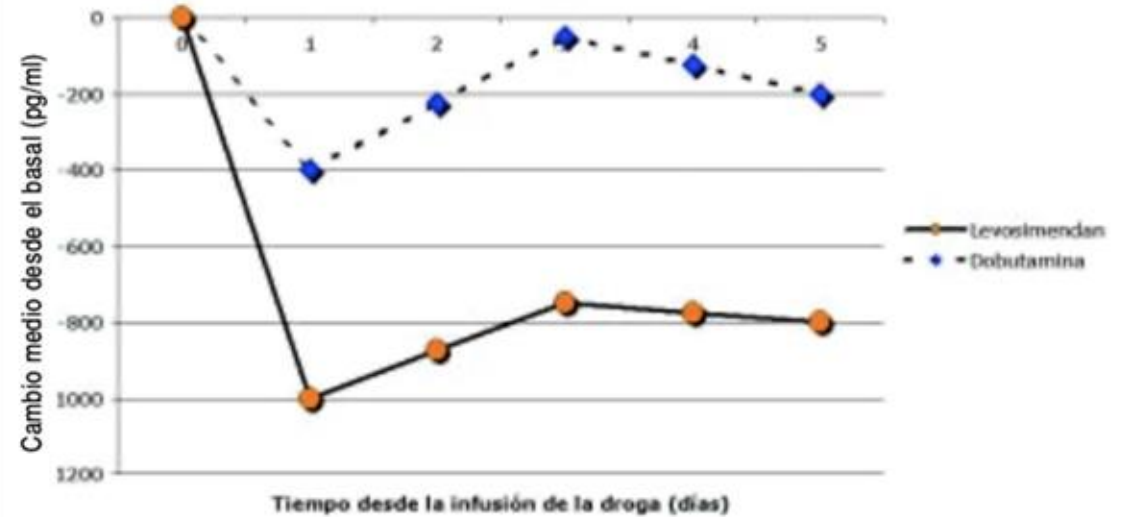


Figura 1. Cambios medios de los niveles de BNP desde el basal¹⁵. Existe una significativa disminución de los niveles plasmáticos del péptido natriurético tipo-B en el grupo que recibió levosimendan, comparado con el grupo que recibió dobutamina a los 1, 3 y 5 días luego del inicio de la infusión de las drogas ($P < 0,01$ en las tres mediciones). La significancia estadística fue determinada usando el *test* Kruskal-Wallis con el efecto del tratamiento.

INSUFICIENCIA CARDIACA
Vol. 2, Nº 3, 2007

93

ISSN: 1650-1044
© 2007 Blood (SIR)

NOVEDADES DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Levosimendan vs dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Estudio randomizado SURVIVE

(The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)

Sergio V. Perrone*

01

DIURETICOS

02

VASODILATADORES

03

VASOCONSTRICTORES



Droga de elección es la NA
Se suele unir con un inotropico dado que aumenta la poscarga del VI Mejora la perfusion organica pero al aumentar la poscarga puede afectar al GC

INSUFICIENCIA CARDIACA

- ESTABILIZACION DEL PACIENTE
- USO DE OXIGENO SOLO SI LO REQUIERE USO DE VNI

La Dopamina no es droga de primera eleccion por la aparicion de arrimias

Drug	Infusion rate
Dobutamine	2–20 µg/kg/min (beta+)
Dopamine	3–5 µg/kg/min; inotropic (beta+) >5 µg/kg/min: inotropic (beta+), vasopressor (alpha+)
Milrinone	0.375–0.75 µg/kg/min
Enoximone	5–20 µg/kg/min
Levosimendan	0.1 µg/kg/min, which can be decreased to 0.05 or increased to 0.2 µg/kg/min
Norepinephrine	0.2–1.0 µg/kg/min
Epinephrine	0.05–0.5 µg/kg/min

Inotropic agents

Inotropic agents may be considered in patients with SBP <90 mmHg and evidence of hypoperfusion who do not respond to standard treatment, including fluid challenge, to improve peripheral perfusion and maintain end-organ function.³⁸⁷

IIb

C

Inotropic agents are not recommended routinely, due to safety concerns, unless the patient has symptomatic hypotension and evidence of hypoperfusion.^{387,467,478}

III

C

Vasopressors

A vasopressor, preferably norepinephrine, may be considered in patients with cardiogenic shock to increase blood pressure and vital organ perfusion.^{485–487}

IIb

B

Other drugs

Thromboembolism prophylaxis (e.g. with LMWH) is recommended in patients not already anticoagulated and with no contraindication to anticoagulation, to reduce the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.^{494,495}

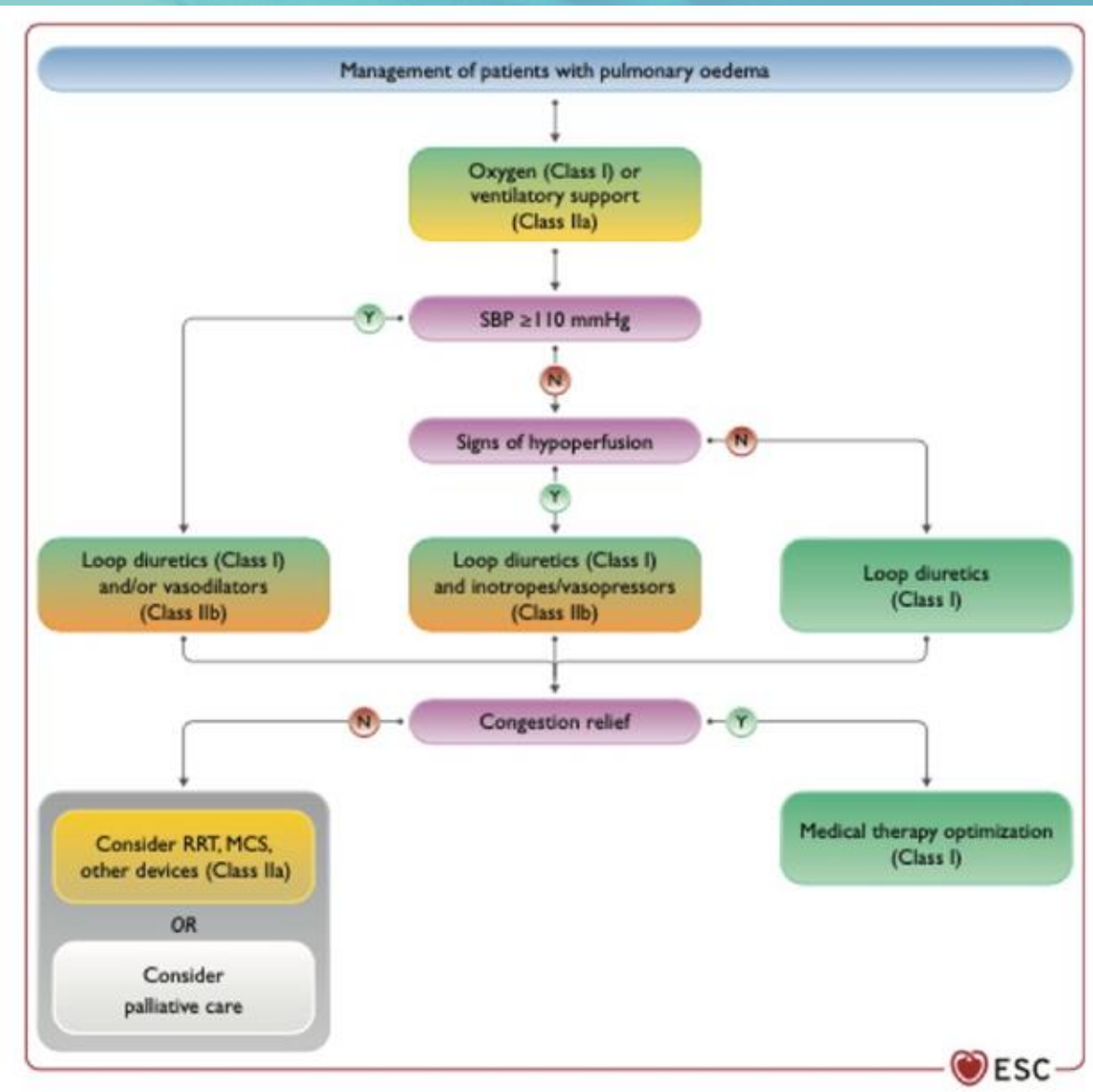
I

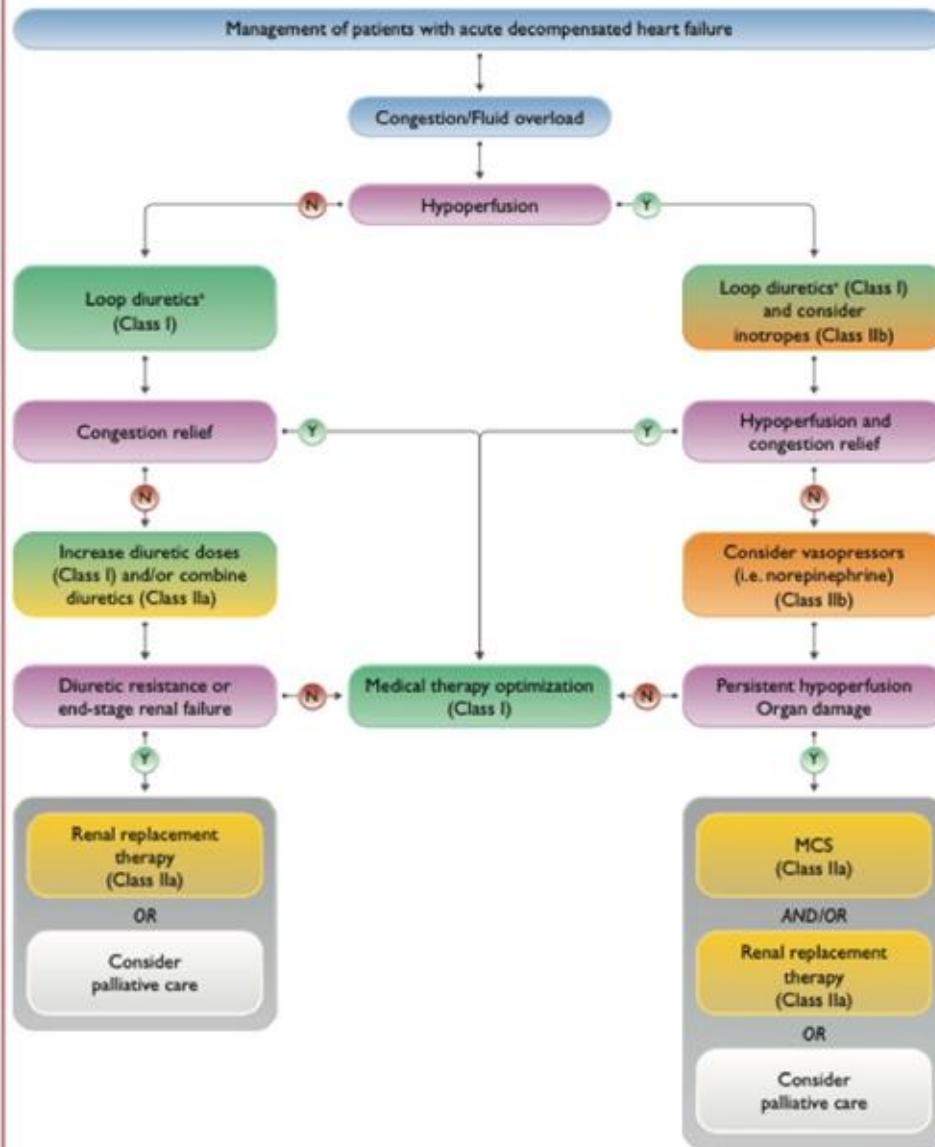
A

Routine use of opiates is not recommended, unless in selected patients with severe/intractable pain or anxiety.^{488,489}

III

C





Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial

Paul R Kalra, John G F Cleland, Mark C Petrie, Elizabeth A Thomson, Philip A Kalra, Iain B Squire, Fozia Z Ahmed, Abdallah Al-Mohammad, Peter J Cowburn, Paul W X Foley, Fraser J Graham, Alan G Japp, Rebecca E Lane, Ninian N Lang, Andrew J Ludman, Iain C Macdougall, Pierpaolo Pellcori, Robin Ray, Michele Robertson, Alison Seed, Ian Ford, for the IRONMAN Study Group*



European Journal of Heart Failure (2022) 24, 1928–1939
doi:10.1002/ehf.2630

RESEARCH ARTICLE

Impact of ischaemic aetiology on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and acute heart failure: insights from the AFFIRM-AHF trial

Marco Metra^{1*}, Ewa A. Jankowska^{2,3}, Matteo Pagnesi¹, Stefan D. Anker⁴, Javed Butler⁵, Fabio Dorigotti⁶, Vincent Fabien⁶, Gerasimos Filippatos⁷, Bridget-Anne Kirwan^{8,9}, Iain C. Macdougall¹⁰, Giuseppe Rosano¹¹, Frank Ruschitzka¹², Daniela Tomasoni¹, Peter van der Meer¹³, and Piotr Ponikowski², on behalf of the AFFIRM-AHF Investigators

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

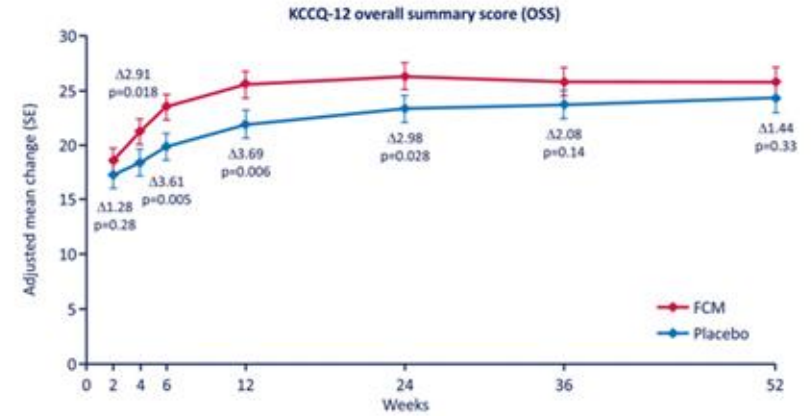
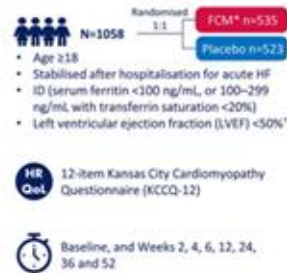
VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D.,

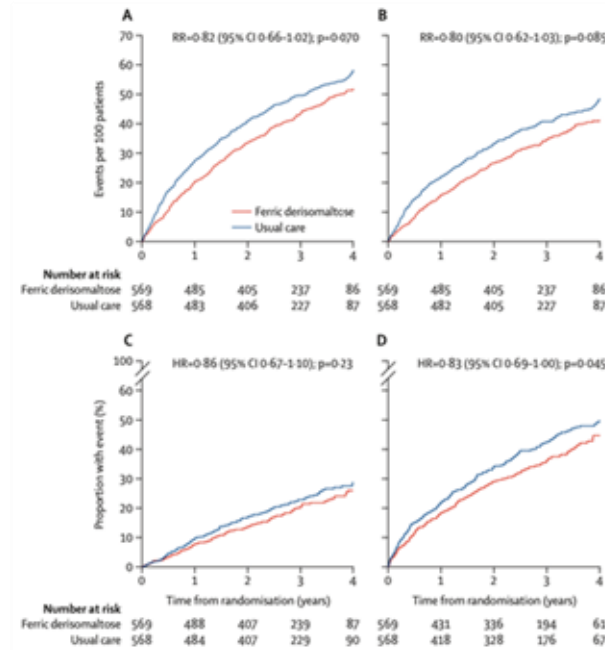
THE EFFECT OF INTRAVENOUS (IV) FERRIC CARBOXYMALTOS (FCM) ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL) IN IRON DEFICIENT (ID) PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE (HF): THE RESULTS OF THE AFFIRM-AHF STUDY

In this analysis, the impact of IV FCM vs placebo on HRQoL in the AFFIRM-AHF population was evaluated



Conclusion: In ID patients with HF and LVEF <50%, who had stabilised after an episode of acute HF, treatment with IV FCM vs placebo resulted in clinically meaningful beneficial effects on HRQoL as early as 4 weeks after treatment initiation, lasting up to week 24

*Total FCM dose required for repletion calculated using baseline haemoglobin and body weight and repletion dose (or placebo) administered at two time points (i.e. at discharge and at week 4); at weeks 12 and 24, if ID persisted, additional FCM doses of 500 mg (or placebo) were administered. †Within 12 months prior to randomisation. AHF, acute heart failure; FCM, ferric carboxymaltose; HF, heart failure; HRQoL, health related quality of life; ID, iron deficiency; IV, intravenous; KCCQ-12, 12-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, left ventricular ejection fraction; OSS, overall summary score.



INICIO DE MEDICACIÓN CRÓNICA

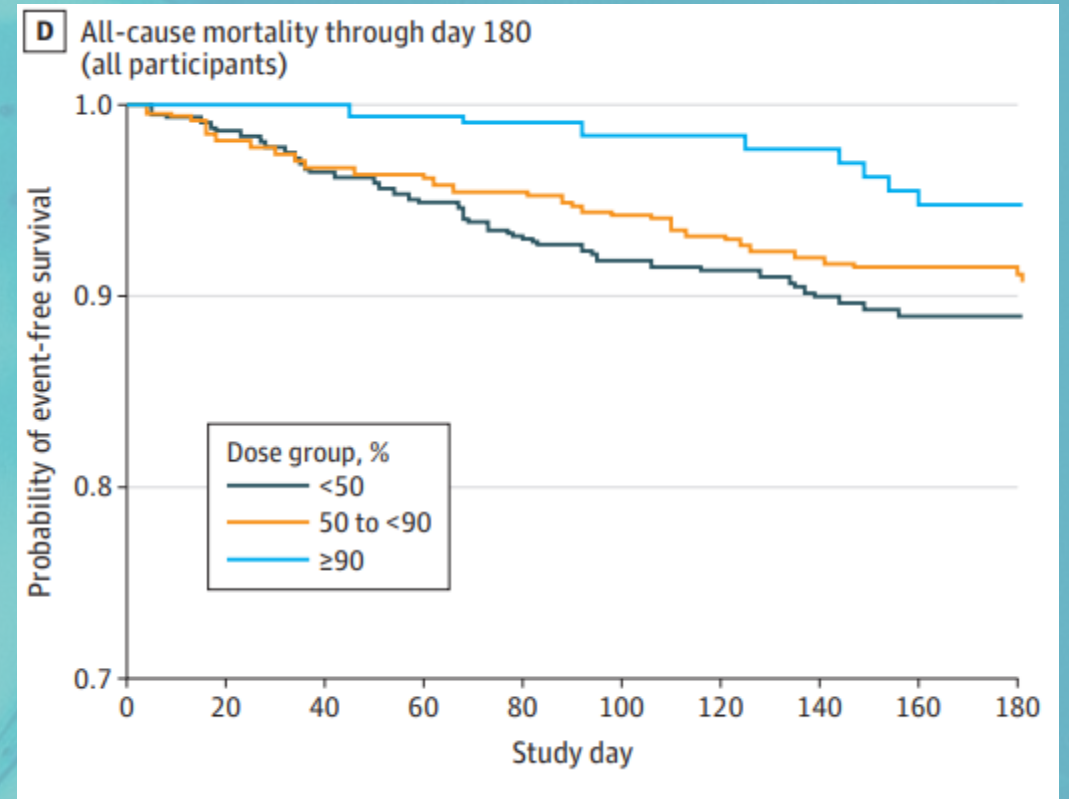
CENTRAL ILLUSTRATION: Key Elements Related to Initiation, Switching, Continuation, and Withdrawal of GDMT During Hospitalization for HF

	Beta-blocker	ACEI/ARB/ARNI	MRA
Continue GDMT	Safe & well-tolerated in most hemodynamically stable patients	Safe & well-tolerated in most hemodynamically stable patients	Safe & well-tolerated in most hemodynamically stable patients
Initiate or switch GDMT	Hemodynamically stable & clinically euvolemic patients	Start ACEI/ARB in hemodynamically stable, clinically euvolemic patients with stable renal function	Hemodynamically stable & clinically euvolemic patients with stable renal function and electrolytes
	Inpatient counseling of anticipated benefits & side effects; requires close postdischarge follow-up	Switch to ARNI in clinically stabilized patients tolerating ACEI/ARB Inpatient counseling of anticipated benefits & side effects; requires close postdischarge follow-up 36h ACEI washout required prior to switching to ARNI	Inpatient counseling of anticipated benefits & side effects; requires close postdischarge follow-up
Withdraw/dose-reduction of GDMT	Hemodynamic intolerance, borderline perfusion, cardiogenic shock, concomitant vasopressor or inotrope requirement	Hemodynamic intolerance, substantial renal dysfunction, allergy (i.e., angioedema)	Hemodynamic intolerance, substantial renal dysfunction, or hyperkalemia

Risks Associated with Failure to Continue/Initiate/Switch GDMT During Hospitalization

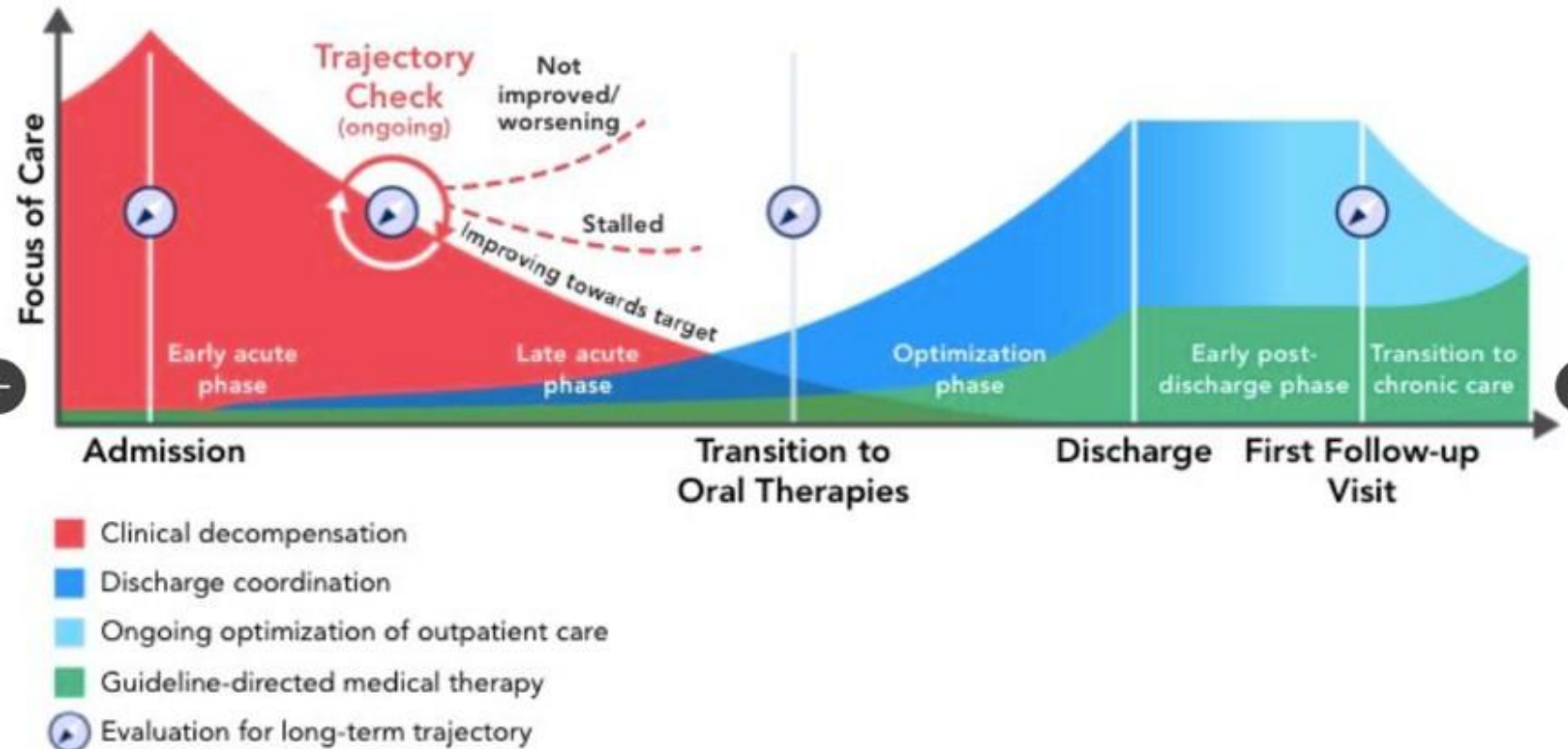
- ↑ risk of readmission & short-, intermediate-, and long-term mortality
- ↓ medication adherence and ↓ medication persistence
- Substantially ↑ likelihood of never being initiated or switched to GDMT as outpatient
- Missing out on the teachable moment during hospitalization

El estudio **STRONG-HF** demostró que la titulación rápida e intensiva de medicamentos betabloqueantes, IECA/ARAII/INRA, ARM) tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) reduce significativamente la mortalidad y reingresos a 180 días.



4. PATHWAY SUMMARY GRAPHIC

FIGURE 1 Clinical Course of Heart Failure



Graphic depiction of course of heart failure admission, showing the degree of focus on clinical decompensation (red), discharge coordination (blue), ongoing coordination of outpatient care (light blue), and optimization of guideline-directed medical therapy (green), with ongoing assessment of the clinical course (circle with arrows), and key time points for review and revision of the long-term disease trajectory for the HF journey (compass signs).



IC

TRATAMIENTO CRONICO

IC AVANZADA

Todos los criterios deben estar presentes a pesar del tratamiento médico óptimo

- 1. Síntomas persistentes en clase funcional III-IV de la NYHA**
- 2. Disfunción cardíaca grave. Definida por al menos uno de los siguientes**
 - FEVI $\leq 30\%$
 - Falla ventricular derecha aislada (ej. DAVD)
 - Valvulopatías graves no operables
 - Cardiopatías congénitas no operables
 - Elevación persistente de los valores de BNP o NT-proBNP y marcada disfunción diastólica del ventrículo izquierdo o anomalías estructurales (acorde a la definición de IC-FEp).
- 3. Episodios de congestión sistémica y pulmonar que requieren altas dosis de diuréticos endovenosos, o episodios de bajo gasto cardíaco que requieren soporte inotrópico o drogas vasoactivas, o arritmias malignas que causan más de una consulta ambulatoria o internación en los últimos 12 meses.**
- 4. Grave empeoramiento de la capacidad funcional** con incapacidad para realizar ejercicio, o baja distancia caminada (<300 mts) en la prueba de 6 minutos o consumo de oxígeno pico (VO_2 pico) <12 mL/kg/min o $<50\%$ del valor predicho estimado, de origen cardíaco.

Los 4 Pilares del Tratamiento Crónico de la IC

1

ARNI

Sacubitrilo/Valsartán
IECA
ARA II

2

B BLOQUEANTES

Bisoprolol
Carvedilol
Metoprolol

3

ANTAGONISTAS
ALDOSTERONA

Espironolactona
Eplerenona
Finerenona

4

iSGLT2

Dapagliflozina
Empagliflozina

1

ARNI

*inhibidor de neprilisina
y del receptor de
angiotensina*

PARADIGM-HF

- 8.442 pacientes con IC clase funcional \geq II y FE \leq 40%
- Asignados aleatoriamente a LCZ696 (sacubitrilo/valsartán) o enalapril
- Estudio interrumpido precozmente a los 27 meses por beneficio significativo a favor del LCZ696
- Reducción 20% en el punto primario compuesto (muerte CV + hospitalización por IC)

PRIMERA LÍNEA — INDICACIÓN 1A

PIONEER-HF

- Pacientes internados por IC aguda descompensada con FE reducida (\leq 40%)
- NT-proBNP \geq 1600 pg o BNP \geq 400 pg
- Mayor reducción en NT-proBNP vs enalapril (-46.7% vs -25.3%)
- HR: 0.71 (IC 95% 0.63-0.85; $p < 0.001$)
- Mayor reducción evidente desde la primera semana
- Sin diferencias en efectos adversos
- ↓ rehospitalizaciones por IC

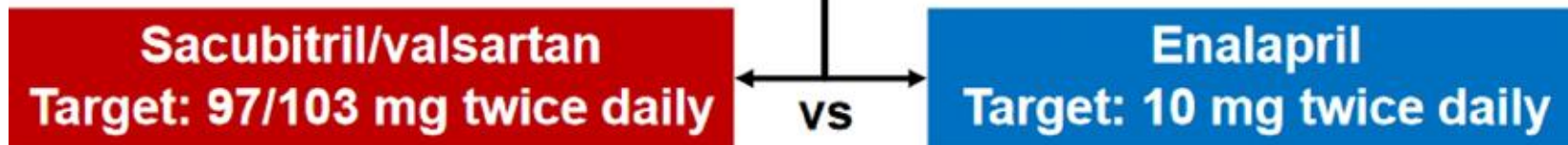
INICIO EN HOSPITALIZACIÓN — CON IECA EN TTO CRÓNICO

Study Design

N --
881

Hospitalized with ADHF (EF 140%)

Stabilized while still hospitalized
SBP \geq 100 mmHg in prior 6h; no symptomatic
BP No increase in IV diuretics in prior 6h
No IV vasodilators in prior 6h
No IV inotropes in prior 24h



Evaluate

- NTproBN
- Safety and tolerability
- Clinical outcomes

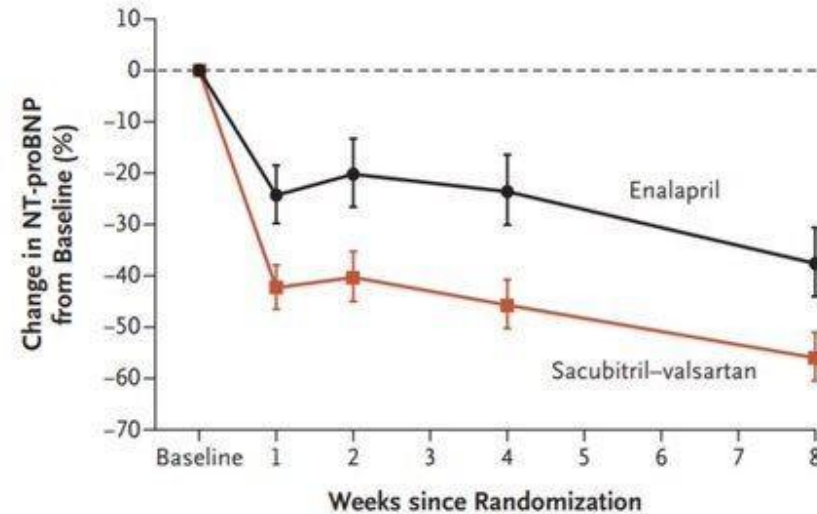
In-hospital initiation
Blinded Study Rx for 8 weeks

PIONEER-HF

Inicio de sac/val durante la hospitalización

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H., Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D., Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D., for the PIONEER-HF Investigators*



No. at Risk	Baseline	1	2	4	8
Enalapril	394	359	351	350	348
Sacubitril-valsartan	397	355	363	365	349

- ❖ 881 pacientes: 440 sac/val y 441 enalapril
- ❖ ↓ a las semanas 4 y 8 de NT-proBNP 46.7% vs 25.3%
- ❖ HR: 0.71 (IC 95% 0.63-0.85; p < 0.001)
- ❖ Mayor reducción evidente desde la primera semana
- ❖ Sin diferencias en eventos adversos: empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema.
- ❖ ↓ de troponina T
- ❖ ↓ de hospitalizaciones por IC.
- ❖ Bajo porcentaje de pacientes con dosis óptimas de tratamiento al final del seguimiento.
- ❖ Incluye pacientes sin IECA ni ARA II.



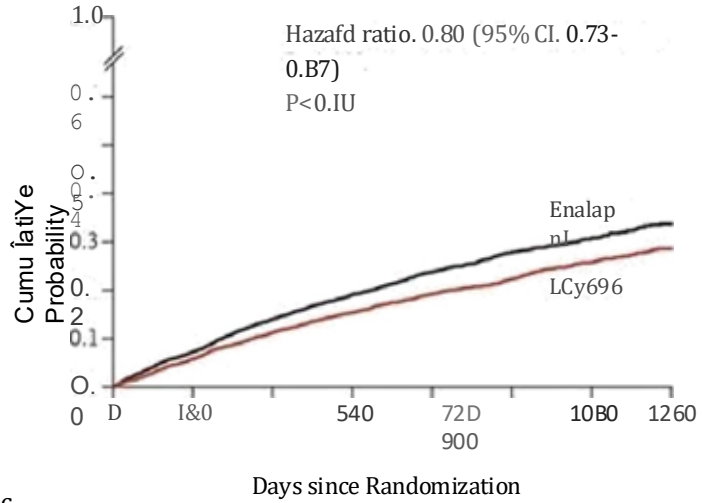
2019 en

Insuficiencia

Cardiaca

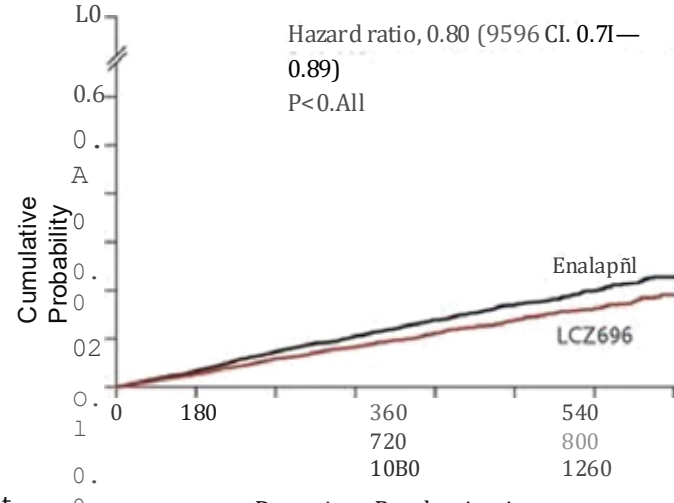
Mi TOP

A Primal End Point



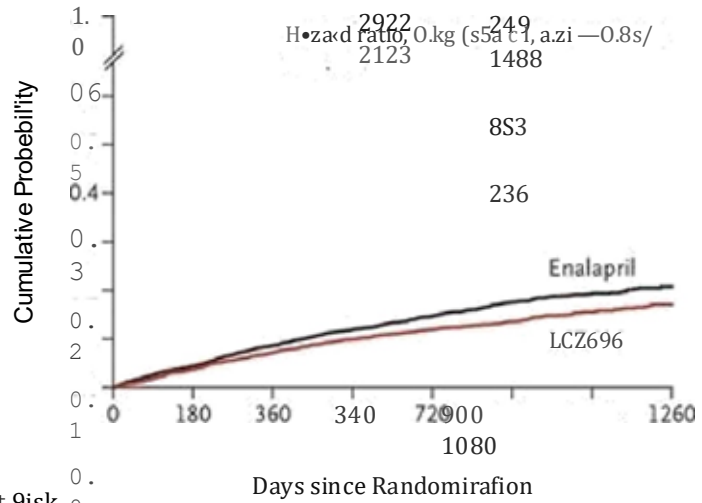
No. at Risk	0	180	360	720	1080	1260
LCZ696	4187	3922	3665	3257	2257	1544
Enalapril	4212	3885	3579	2922	2123	1488

B Death from Cardiovascular Causes



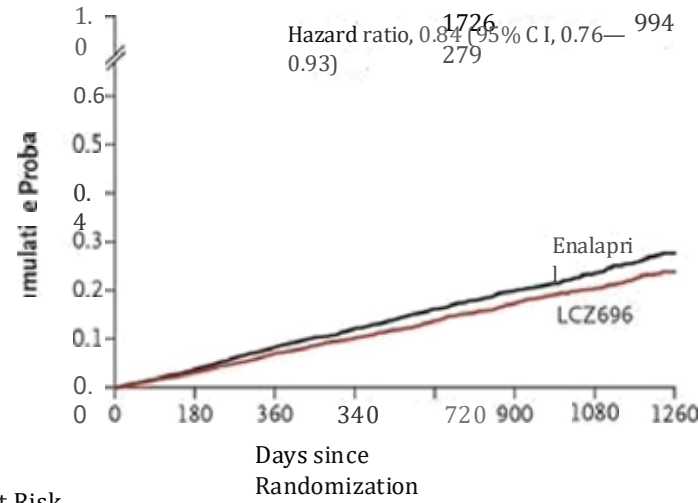
No. at Risk	0	180	360	720	1080	1260
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	260
Enalapril	4212	3860	3231	2410	1726	994

C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	180	360	720	1080	1260
LCZ696	4187	3922	3665	3000	2123	1488
Enalapril	4212	3885	3579	2922	2123	1488

D Death from Any Cause



No. at Risk	0	180	360	720	1080	1260
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	260
Enalapril	4212	3860	3231	2410	1726	994

4

iSGLT2

Inhibidor del
cotransportador de
Na/glucosa tipo 2

Efectos en los diferentes órganos (iSGLT2)

Efectos hemodinámicos y vasculares

- ↓ Presión arterial
- ↓ Rigidez arterial
- ↓ Volumen intersticial
- ↓ Precarga y Postcarga
- ↑ Hematocrito

Efectos cardiovasculares

- ↓ Hipertrofia y fibrosis VI
- ↓ Estrés oxidativo miocárdico
- Inhibir intercambiador Na/H
- Revertir remodelado VI

Efectos renales

- ↓ SRAA
- ↓ Presión Intraglomerular
- ↓ Albuminuria
- ↑ Natriuresis y Diuresis
- ↑ Eritropoyetina

Efectos metabólicos

- ↓ Adiposidad total y visceral
- ↓ Peso
- ↓ Ácido úrico
- ↑ Uptake AGL

El cotransportador ubicado en túbulo contorneado proximal reabsorbe el 90% de la glucosa excretada, acoplado a la reabsorción de sodio

NÚMEROS

DAPA HF

CF II: 67%
CF III: 32%
CF IV: 1%

ICM: 28 KG/M²

76%

SEXO
MASCULINO

31
%

Fevi

1428-1466 PG/ML

NT
proBNP

70
%

RAZA
BLANCA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

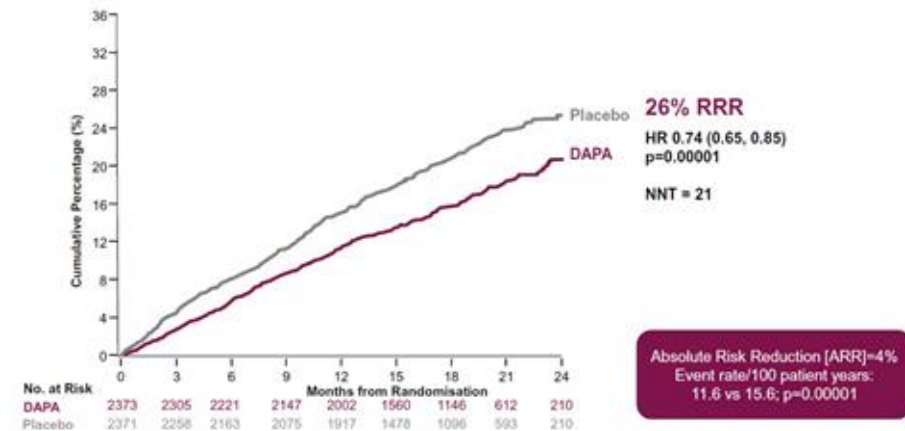
NOVEMBER 21, 2019

VOL. 381 NO. 21

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Køber, M.N. Kosiborod, F.A. Martinez, P. Ponikowski, M.S. Sabatine, I.S. Anand, J. Böhlhávek, M. Böhm, C.-E. Chiang, V.K. Chopra, R.A. de Boer, A.S. Desai, M. Diez, J. Drozd, A. Dukát, J. Ge, J.G. Howlett, T. Katova, M. Kitakaze, C.E.A. Ljungman, B. Merkely, J.C. Nicolau, E. O'Meara, M.C. Petrie, P.N. Vinh, M. Schou, S. Tereshchenko, S. Verma, C. P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF

Primary Endpoint: CV Death or hHF or an Urgent HF Visit



DAPA = dapagliflozin; HF = heart failure; hHF = hospitalisation for heart failure; HR = hazard ratio; NNT = number needed to treat.



DAPA-HF Trial Investigators



20 countries
410 centers



4,744 HF patients
NYHA class II, III, or IV HF
EF \leq 40%



45% Type 2 Diabetes

Randomization (1:1)



Placebo
n= 2371



Dapagliflozin
n= 2373

Median Follow-up
18.2 months

Primary Composite Outcome



Worsening HF



Death from
CV cause

Secondary Outcomes



CV death or
HF hospitalization



Death from
any cause

21.2%

0.74

(0.65-0.85)

16.3%

20.9%

0.75

(0.65-0.85)

16.1%

13.9%

0.83

(0.71-0.97)

11.6%

Conclusion: In patients with HF and a reduced EF (+/- Type 2 diabetes), dapagliflozin reduced the risk of worsening heart failure or death from cardiovascular causes compared to placebo.

Reference: McMurray et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008

Visual abstract by Sudha Mannemuddhu [@drM_sudha](#)

Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes and Adverse Events of Special Interest.*

Variable	Dapagliflozin (N = 2373)		Placebo (N = 2371)		Hazard or Rate Ratio or Difference (95% CI)	P Value
	values	events/100 patient-yr	values	events/100 patient-yr		
Efficacy outcomes						
Primary composite outcome — no. (%) [†]	386 (16.3)	11.6	502 (21.2)	15.6	0.74 (0.65 to 0.85)	<0.001
Hospitalization or an urgent visit for heart failure	237 (10.0)	7.1	326 (13.7)	10.1	0.70 (0.59 to 0.83)	NA
Hospitalization for heart failure	231 (9.7)	6.9	318 (13.4)	9.8	0.70 (0.59 to 0.83)	NA
Urgent heart-failure visit	10 (0.4)	0.3	23 (1.0)	0.7	0.43 (0.20 to 0.90)	NA
Cardiovascular death	227 (9.6)	6.5	273 (11.5)	7.9	0.82 (0.69 to 0.98)	NA
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or heart-failure hospitalization — no. (%)	382 (16.1)	11.4	495 (20.9)	15.3	0.75 (0.65 to 0.85)	<0.001
Total no. of hospitalizations for heart failure and cardiovascular deaths [‡]	567	—	742	—	0.75 (0.65 to 0.88)	<0.001
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo [§]	6.1±18.6	—	3.3±19.2	—	1.18 (1.11 to 1.26)	<0.001
Worsening renal function — no. (%) [¶]	28 (1.2)	0.8	39 (1.6)	1.2	0.71 (0.44 to 1.16)	NA
Death from any cause — no. (%)	276 (11.6)	7.9	329 (13.9)	9.5	0.83 (0.71 to 0.97)	NA
Safety outcomes 						
Discontinuation due to adverse event — no./total no. (%)	111/2368 (4.7)	—	116/2368 (4.9)	—	—	0.79
Adverse events of interest — no./total no. (%)						
Volume depletion	178/2368 (7.5)	—	162/2368 (6.8)	—	—	0.40
Renal adverse event	153/2368 (6.5)	—	170/2368 (7.2)	—	—	0.36
Fracture	49/2368 (2.1)	—	50/2368 (2.1)	—	—	1.00
Amputation	13/2368 (0.5)	—	12/2368 (0.5)	—	—	1.00
Major hypoglycemia**	4/2368 (0.2)	—	4/2368 (0.2)	—	—	NA
Diabetic ketoacidosis ^{††}	3/2368 (0.1)	—	0	—	—	NA
Fournier's gangrene	0	—	1/2368 (<0.1)	—	—	NA

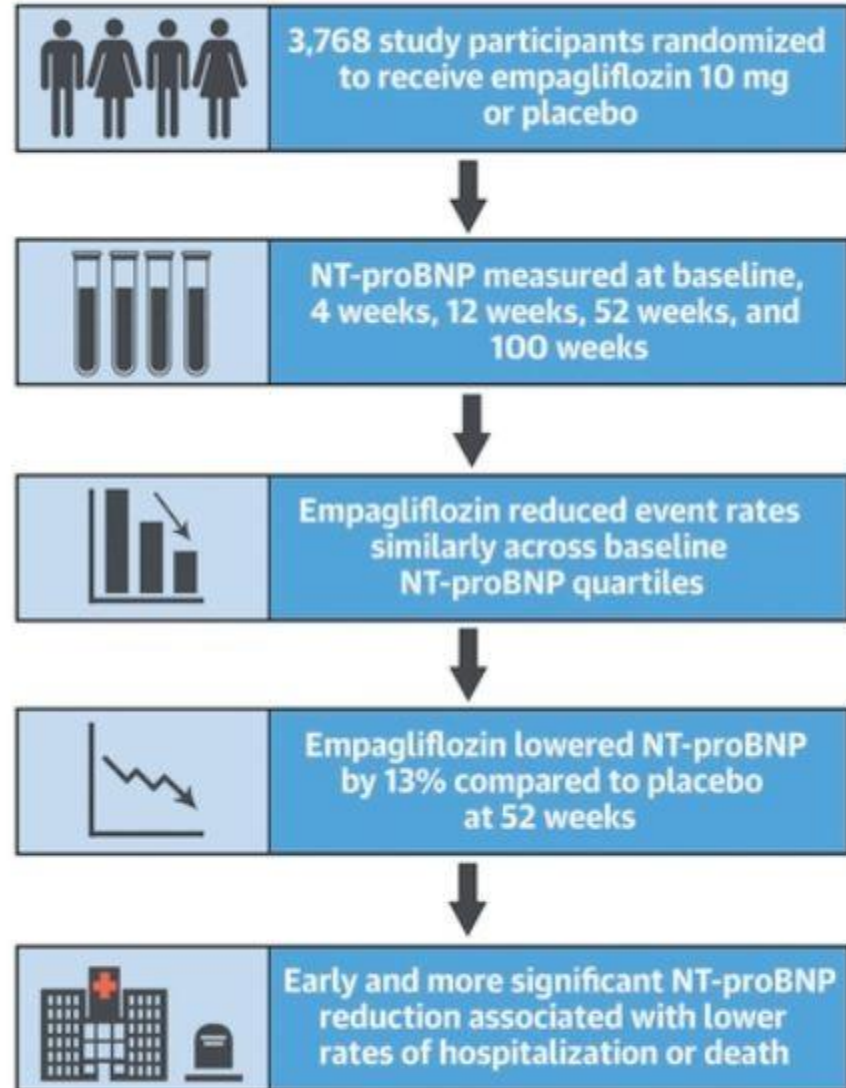
ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure

M. Packer, S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, S.J. Pocock, P. Carson, J. Januzzi, S. Verma, H. Tsutsui, M. Brueckmann, W. Jamal, K. Kimura, J. Schnee, C. Zeller, D. Cotton, E. Bocchi, M. Böhm, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure, N. Giannetti, S. Janssens, J. Zhang, J.R. Gonzalez Juanatey, S. Kaul, H.-P. Brunner-La Rocca, B. Merkely, S.J. Nicholls, S. Perrone, I. Pina, P. Ponikowski, N. Sattar, M. Senni, M.-F. Seronde, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, C. Wanner, and F. Zannad, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators*

EMPEROR-REDUCE

CENTRAL ILLUSTRATION: Key Findings of the EMPEROR-Reduced NT-proBNP Analysis





- 3.730 pacientes
- FEVI < 40% (73% FEV < 30%)
- CF II-IV
- Elevación del NT-proBNP, de los que solo la mitad eran diabéticos.
- Mediana de seguimiento fue de 16 meses.
- **NO se encontró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad**
- Pacientes más graves que en el estudio DAPA y con corto seguimiento.



Primary outcome and components of primary outcome

Secondary outcomes

Worsening HF* or CV death



26% RRR
p<0.001

16.1% vs 20.9%
HR = 0.75 (0.65-0.85)

HHF



30% RRR
NR†

9.7% vs 13.4%
HR = 0.70 (0.59-0.83)

CV death



18% RRR
NR†

9.6% vs 11.5%
HR = 0.82 (0.59-0.83)

HHF or CV death



25% RRR
p<0.001

16.1% vs 20.9%
HR = 0.75 (0.65-0.85)

Total HHF and CV death events



25% RRR
p<0.001

567 vs 742
HR = 0.75 (0.65-0.88)

Total Death



17% RRR
NR†

11.6% vs 13.9%
HR = 0.83 (0.71-0.97)

Primary outcome and components of primary outcome

Secondary outcomes

Prespecific analyses

HFr or CV death



25% RRR
p<0.001

19.4% vs 24.7%
HR = 0.75 (0.65-0.86)

HHF



31% RRR

13.2% vs 18.3%
HR = 0.69 (0.59-0.81)

CV death



8% RRR

10% vs 10.8%
HR = 0.92 (0.75-1.12)

First and recurrent HFr



30% RRR
p<0.001

338 vs 553
HR = 0.75 (0.65-0.88)

Renal Event
eGFR



1.73ml/min/1.73m²

p<0.001

-0.55 vs -2.28

Renal Event

chronic dialysis or renal transplantation or a profound, sustained reduction in the estimated GFR)



50% RRR

1.6% vs 3.1%
HR = 0.50 (0.32-0.77)

Total Death



8% RRR

13.4% vs 14.2%
HR = 0.92 (0.77-1.10)

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner-La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*

CRITERIOS INCLUSIÓN.

- ≥ 18 años
- FEV_i > 40%
- NYHA II-IV
- NT-proBNP > 300 (> 900 pg/mL 5f FA)

N = 5.988 pacientes

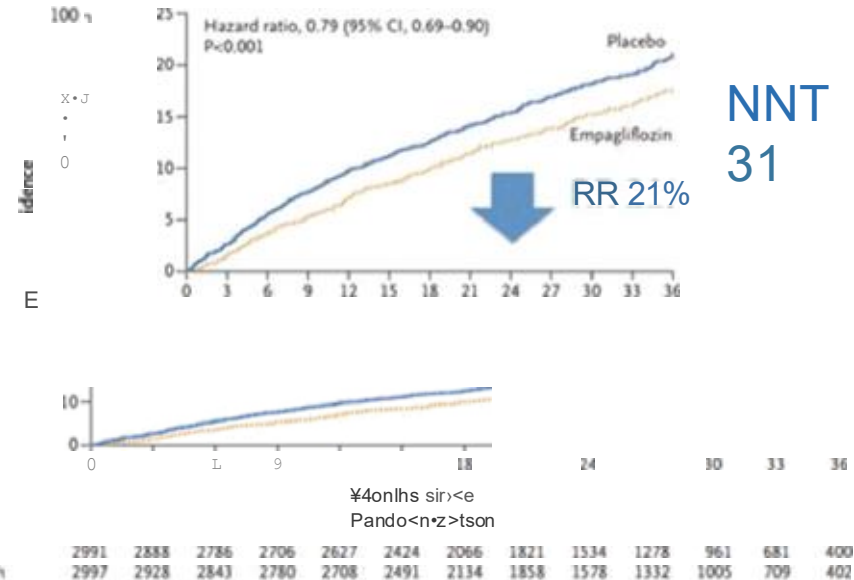
Mediana de seguimiento: 26,2 meses

EMPAGLIFLOZINA 10 mg/24h vs PLACEBO

END POINT 1º: Muerte CV u hospitalización por IC

EMPEROR-PRESERVED

EMPAGLIFLOZINA: primer fármaco con datos positivos en IC con FEV_i preservada con o sin DNI.

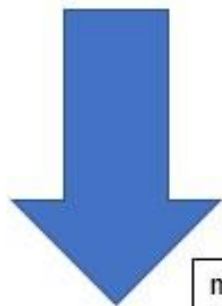
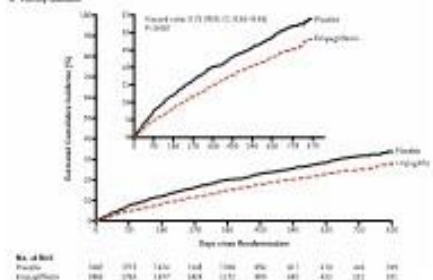


END POINT 1º: Muerte CV u hospitalización por IC

Se produjo en el 13,8% del grupo de empagliflozina y 17,1% en el grupo de placebo. El NNT fue de 31 pacientes, generando empagliflozina una reducción del riesgo relativo del 21% fundamentalmente a expensas de una reducción en el nº de hospitalizaciones por IC (RRR 27%).



B. Primary Outcome

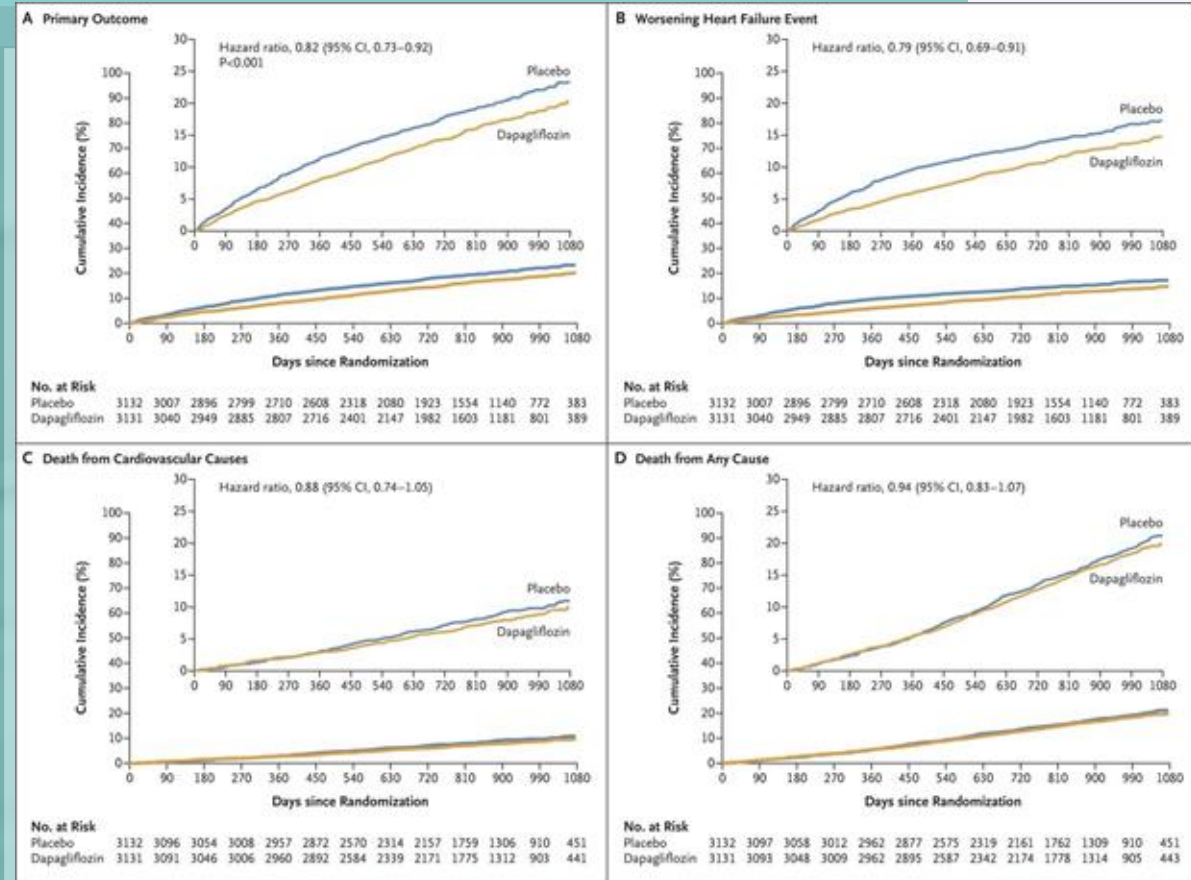


25%

muerte cardiovascular/hospitalización
Hazard ratio: 0.75 (95% CI: 0.65-0.86) P<0.001

En términos del objetivo primario, el tratamiento con dapaglifozina se asoció a una reducción significativa del combinado de muerte CV y hospitalización por IC, en relación al placebo (p=0.001, NNT=32). En el subgrupo de tratamiento con dapaglifozina una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones por IC (HR 0.79 [IC95% 0.69-0.91]; p=0.001).

No se observó una diferencia significativa en términos de mortalidad CV entre los subgrupos analizados (HR 0.88 [IC95% 0.74-1.05]; p=0.17).



ESTUDIO DELIVER

01 DAPA-HF

Con dapagliflozina en pacientes con IC con FEVI <40%:

- Redujo el punto primario compuesto (IC o muerte CV): 10% vs 13%; HR 0.70 (IC 95% 0.59-0.83)
- ↓ 18% mortalidad CV
- ↓ 17% mortalidad por todas las causas
- NNT = 21, con beneficio desde el primer mes

02 EMPEROR-Preserved

Con empagliflozina en pacientes con FEVI >40%:

- Redujo las internaciones por IC: 8.5% vs 11.8%; HR 0.71 (IC 95% 0.60-0.83)
- No demostró reducción en la muerte cardiovascular
- Primer fármaco con datos positivos en IC con FEVI preservada

03 DELIVER

Dapagliflozina en pacientes con FEy >40%:

- ↓ muerte CV + hospitalización por IC; NNT=32
- Reducción significativa de hospitalizaciones por IC; HR 0.79
- Sin diferencia en mortalidad CV
- Demostró efecto de clase de los iSGLT2 en todos los fenotipos de IC

3

ANTAGONISTAS
DE LA
ALDOSTERONA

ESPIRONOLACTONA
EPLERENONA
FINERENONA

Estudio RALES | IC severa, FE < 35% (NEJM 1999)

↓ 35% Mortalidad

↓ 35% Insuf. Cardíaca

Estudio EPHESUS | Post IAM, FE < 40% (NEJM 2003)

↓ 25% Mortalidad

↓ 33% Insuf. Cardíaca

Estudio EMPHASIS | IC leve, FE < 35% (NEJM 2011)

↓ 24% Mortalidad

↓ 42% Insuf. Cardíaca

FIGARO-DKD Trial | Finerenona en ERC + DM2 (Circulation 2022)

↓ 32% IC incidente

HR 0.68 (IC95% 0.50-0.93)



ORIGINAL ARTICLE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D.,
Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D.,
Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S.,
and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators*

La **finerenona**, un antagonista del receptor no esteroideo mineralocorticoideo que demostró beneficios cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC.

PHASE 3, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

5674

Patients with type 2 diabetes and CKD



Finerenone

(10 mg or 20mg daily)



n = 2833

Placebo



n = 2841

2.6 year median follow up

Primary Composite Outcome:
Kidney Failure with >40% decrease
in eGFR over 4-week period or death
from renal causes



17.8%
(504/2833)

HR 0.82
(0.73 – 0.93)
p = 0.001

21.1%
(600/2841)

Secondary Composite Outcome:
Death from cardiovascular causes or
hospitalization for any cause



13.0%
(367/2833)

HR 0.86
(0.75 – 0.99)
p = 0.03

14.8%
(420/2841)

In patients with CKD and type 2 diabetes, treatment with finerenone resulted in lower risk of CKD progression and cardiovascular events than placebo.

FIGARO-DKD

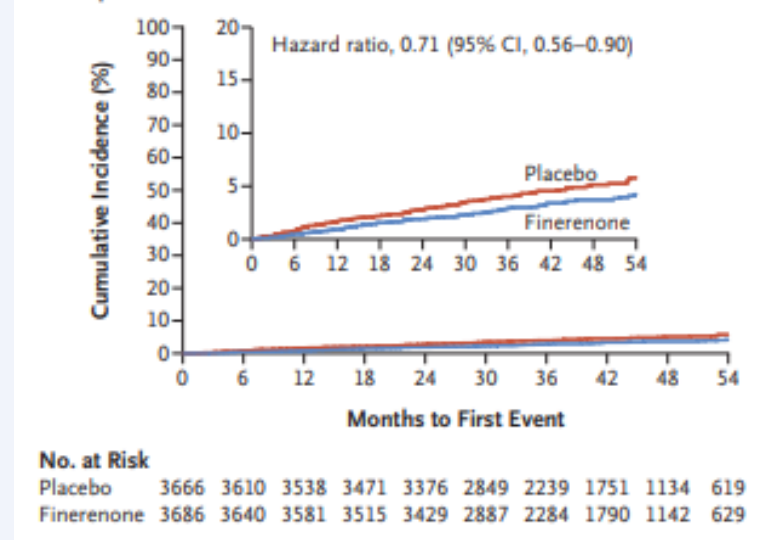
- Realizado un año después
- 7.437 pacientes
- enfoque principal fue el impacto en el ámbito cardiovascular.
- El punto primario combinó eventos como muerte cardiovascular, IAM o ictus no fatal, y fundamentalmente, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
- En pacientes con DM2 y ERC, la finerenona reducía los eventos clínicos cardiovasculares adversos y la mortalidad por dichas causas
- Reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

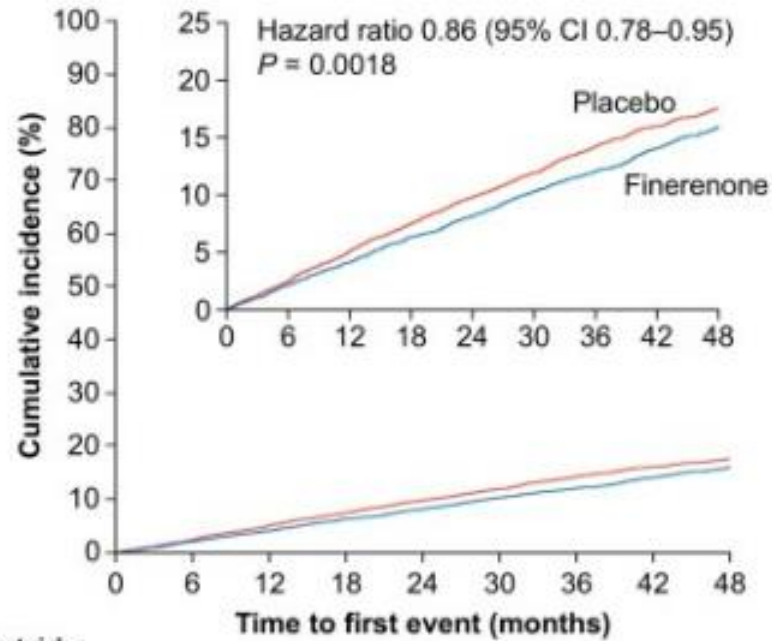
B. Pitt, G. Filippatos, R. Agarwal, S.D. Anker, G.L. Bakris, P. Rossing, A. Joseph,
P. Kolkhof, C. Nowack, P. Schloemer, and L.M. Ruilope,
for the FIGARO-DKD Investigators*

E Hospitalization for Heart Failure



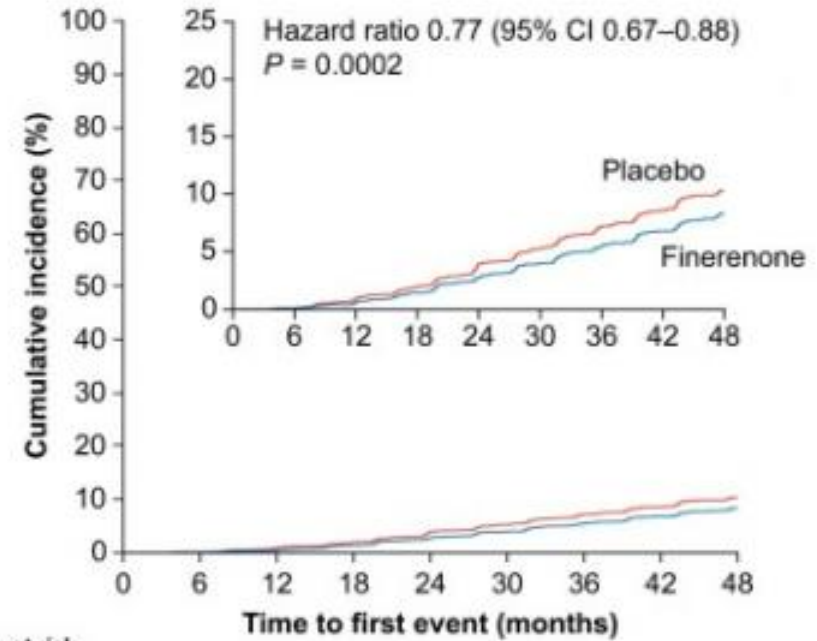
Fidelity (análisis en conjunto)

A Composite cardiovascular outcome

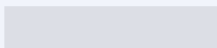


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6330	6125	5938	5184	4147	2969	2135	1082
Finerenone	6519	6360	6202	6009	5273	4207	3065	2187	1087

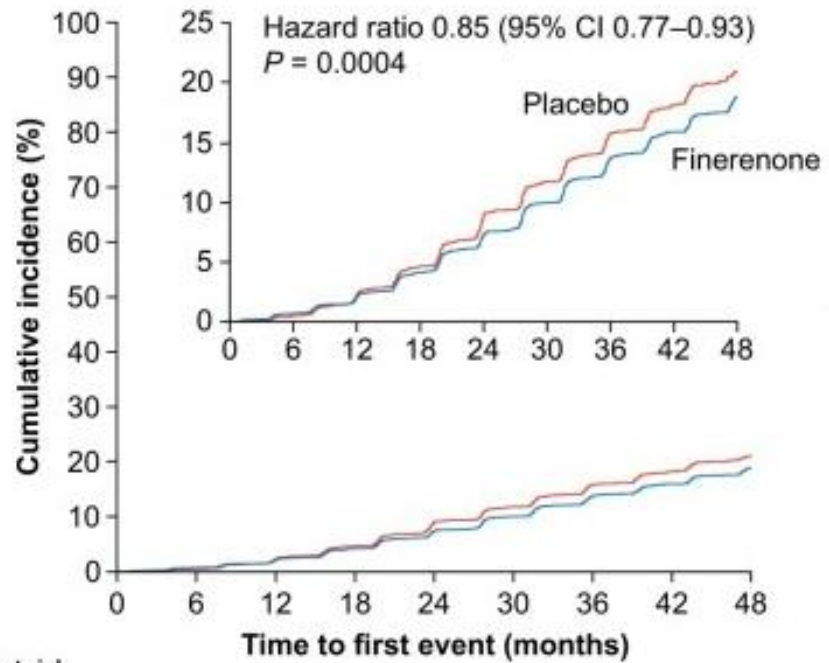
B eGFR \geq 57% composite kidney outcome



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6292	6071	5815	4949	3932	2798	1988	962
Finerenone	6519	6291	6107	5848	5027	3973	2815	2024	959

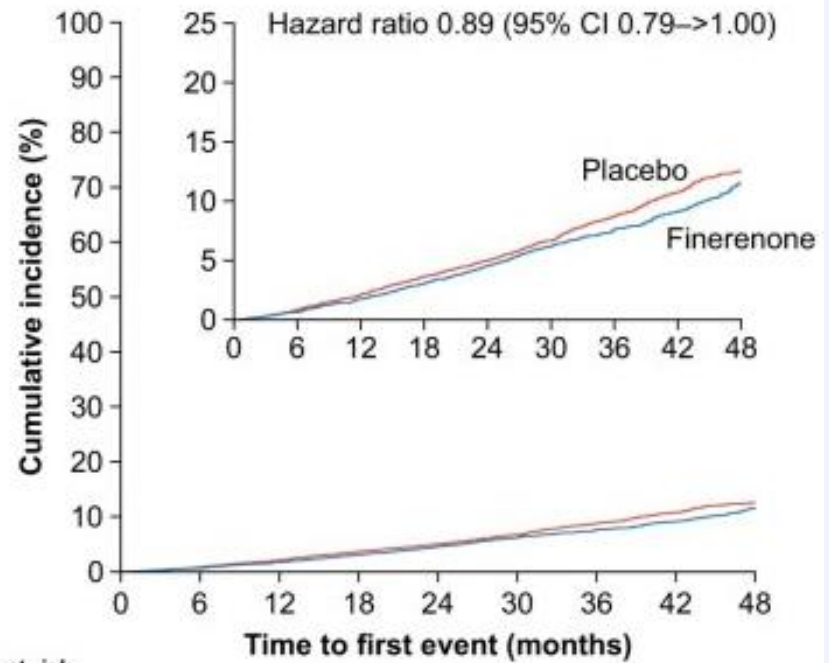


C eGFR \geq 40% composite kidney outcome



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6270	5994	5661	4710	3709	2603	1850	891
Finerenone	6519	6255	6020	5698	4811	3764	2603	1868	882

D Death from any cause



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	6507	6448	6363	6253	5573	4588	3299	2389	1207
Finerenone	6519	6472	6396	6300	5592	4530	3358	2429	1198



JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure

In patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease, finerenone should be used to prevent the onset of heart failure.^{478–481}

I

A

Recommendations and Levels of Evidence for Pharmacological Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 50\%$)

In symptomatic HFpEF patients, an MRA (finerenone) can be considered to reduce the risk of cardiovascular death or HF exacerbation events.⁶⁴⁴

IIa

Recommendations and Levels of Evidence for Pharmacological Therapy in Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction

In symptomatic HFmrEF patients, an MRA (finerenone) can be considered to reduce the risk of cardiovascular death or HF exacerbation events.⁶⁴⁴

IIa

2

BETA BLOQUEANTES

BISOPROLOL • CARVEDILOL • METOPROLOL

Interfieren con los efectos nocivos de la activación sostenida del sistema nervioso adrenérgico por antagonismo competitivo en uno o más receptores adrenérgicos (alfa 1, Beta1 y Beta2)

CIBIS II (Bisoprolol)

↓ 34% mortalidad ($p < 0.0001$)
n = 2.647

COPERNICUS (Carvedilol)

↓ 35% mortalidad
($p = 0.0014$)

MERIT-HF (Metoprolol CR/XL)

↓ 34% mortalidad
($p = 0.0062$)

Estudio COMET: Carvedilol superior a metoprolol tartrato (dosis sub-terapéutica) en reducir mortalidad (↓ 17%); sin embargo, la comparación válida es con succinato de metoprolol (MERIT-HF).

DOSIS DE MEDICAMENTOS

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Drug	Initial Daily Dose(s)	Target Dose(s)
ACEi		
Enalapril	2.5 mg twice daily	10–20 mg twice daily
Lisinopril	2.5–5 mg once daily	20–40 mg once daily
Ramipril	1.25–2.5 mg once daily	10 mg once daily
ARB		
Candesartan	4–8 mg once daily	32 mg once daily
Valsartan	20–40 mg once daily	160 mg twice daily
ARNi		
Sacubitril-valsartan	49/51 mg twice daily	97/103 mg twice daily
Beta blockers		
Bisoprolol	1.25 mg once daily	10 mg once daily
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25–50 mg twice daily
Metoprolol succinate	12.5–25 mg once daily	200 mg once daily
MRA / iSGLT2		
Spirolactone	12.5–25 mg once daily	25–50 mg once daily
Eplerenone	25 mg once daily	50 mg once daily
Dapagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily
Empagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily

Recomendaciones para pacientes con FEVI ligeramente reducida (41-49%)

IC sintomática con FEVI entre 41-49%

Diuréticos
(si necesarios)
(1)

iSGLT2
(2a)

IECA, ARA II
ARNI
(2b)

ARM
(2b)

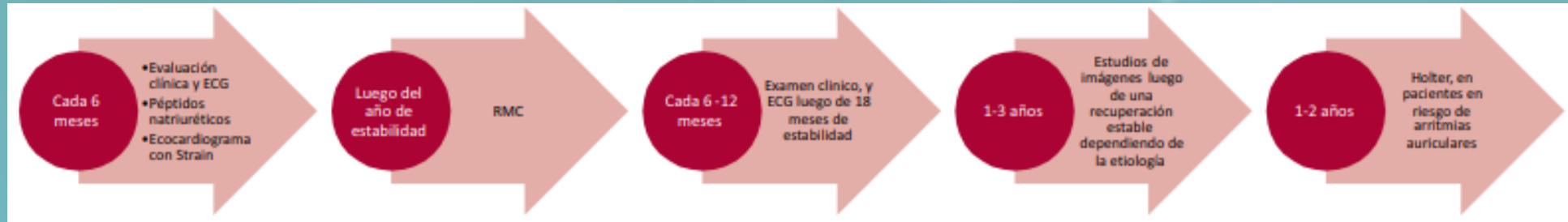
Beta-bloqueadores
(con evidencia en ICFeR)
(2b)

Pacientes con IC con FEVI mejorada (ICFEmej):

En pacientes con IC con FEVI mejorada después de un óptimo manejo, la TMAG debería continuarse para prevenir recaídas de IC y disfunción del VI, incluso en aquellos pacientes que pudieran estar asintomáticos. (COR 1)



y si se recupera la función ventricular ???



TERAPIAS ADICIONALES

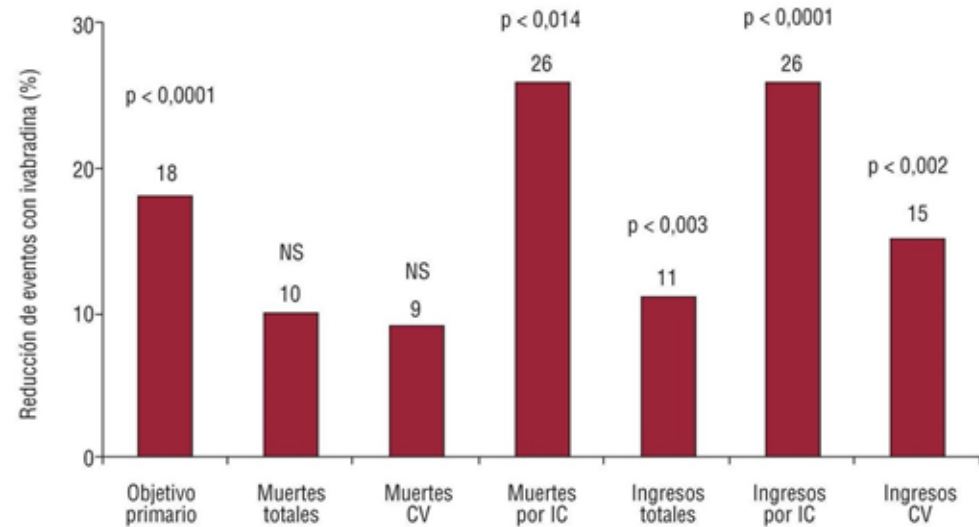
De segunda línea - una vez optimizado el TMAG

Ivabradina (2a)	Vericiguat (2b)	Digoxina (2b)	AGPI (2b)	Quelantes del Potasio (2b)
FEVI \leq 35%; NYHA II-III; RSN; FC \geq 70 lpm; dosis máximas BB	FEVI \leq 45%; HIC reciente o diuréticos IV; niveles PN elevados	IC sintomática a pesar del TMAG	IC NYHA II-IV	IC e hiperkalemia (\geq 5.5 mEq/L) con iSRAA
Inicio: 5 mg x 2 Objetivo: 7.5 mg x 2	Inicio: 2.5 mg/día Objetivo: 10 mg/día	Inicio: 0.125-0.25 mg/día Objetivo: conc. sérica 0.5- $<$ 0.9 ng/ml	1 gramo/día de n-3PUFA (850- 880 mg EPA y DHA)	Patiromer o Ciclosilicato de Sodio y Zirconio

IBRAVADINA

Estudio SHI
FT

inhibidor selectivo del canal I
en el nodo sinusal reduciendo
la FC

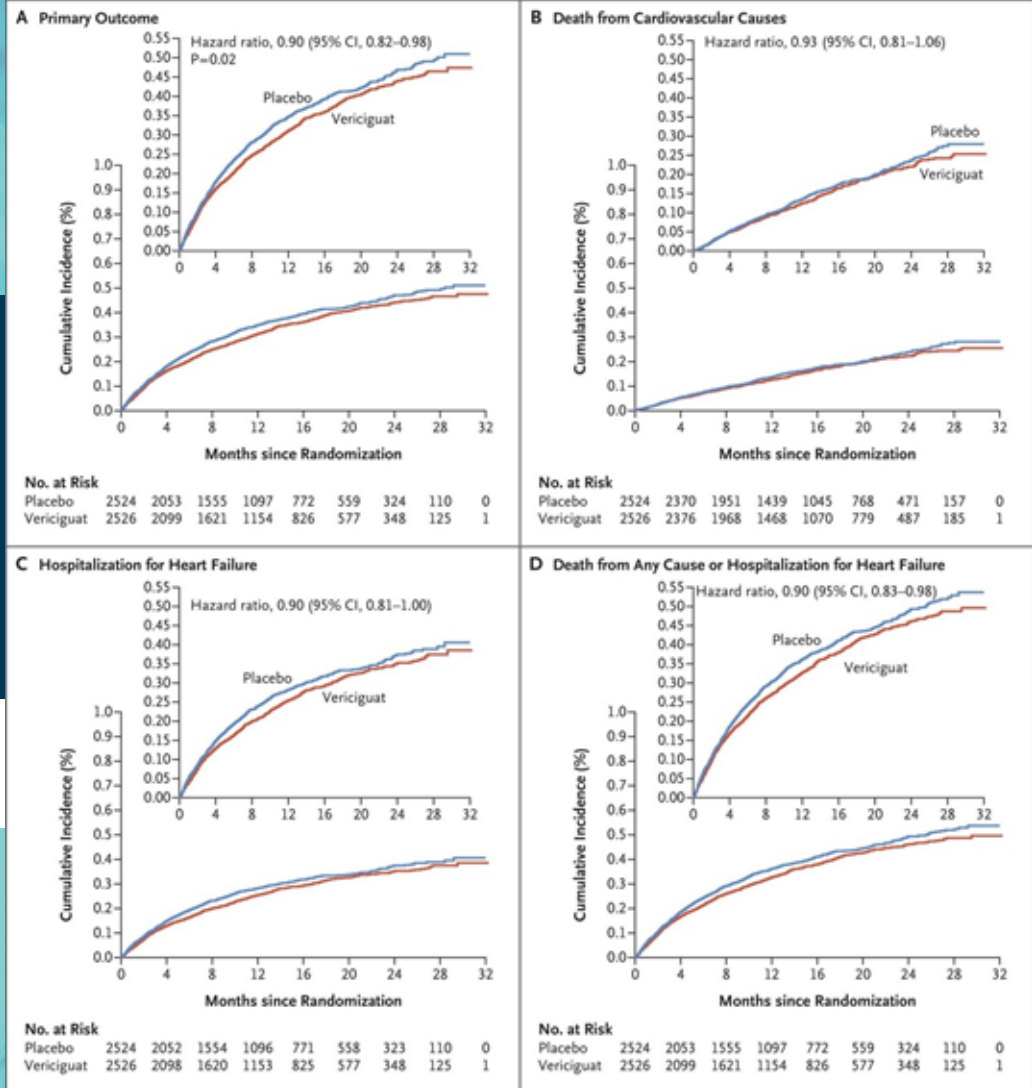


ESTIMULADOR DE LA GUANILATO
CICLASA

VERICIGUAT

Estudio VICTORIA

Reducción en la primera
internación por
insuficiencia cardíaca.



Dispositivos implantables en IC-FEr

El beneficio del implante de un cardiodesfibrilador (CDI) en pacientes que hayan padecido una taquicardia ventricular (TV) sostenida sintomática o recuperados de una fibrilación ventricular (FV) y disfunción ventricular ha sido demostrado y se acepta como recomendación clase I

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con IC-FEr que presenten taquicardia ventricular sostenida o recuperados de fibrilación ventricular, sin causas reversibles identificables, >48 hs de IAM con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	I	A
– Pacientes con miocardiopatía isquémica, (>40 días Post IAM), IC en clase funcional II/III bajo TMO, FEVI \leq 35% (\leq 30% con CF I), con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	I	A
– Pacientes con miocardiopatía No isquémica, IC en clase funcional II/III con TMO, FEVI \leq 35%, con expectativa y buena calidad de vida superior a 1 año.	Ila	A
– Pacientes portadores de miocardiopatías genéticas (LMNA/C, Filamina-C, desmosomopatías) con FEVI <45%. Independientemente de la CF.	Ila	C
– Pacientes con cardiopatía chagásica, IC II/III bajo TMO y FEVI \leq 35% con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	Ila	C
– No indicado en pacientes con miocardiopatía isquémica, FEVI \leq 35% con <40 días post IAM.	III	A
– Pacientes con IC, FEVI \leq 35% en Clase IV refractarios al tratamiento médico, a menos que se decida implantar un resincronizador o ir a trasplante.	III	C



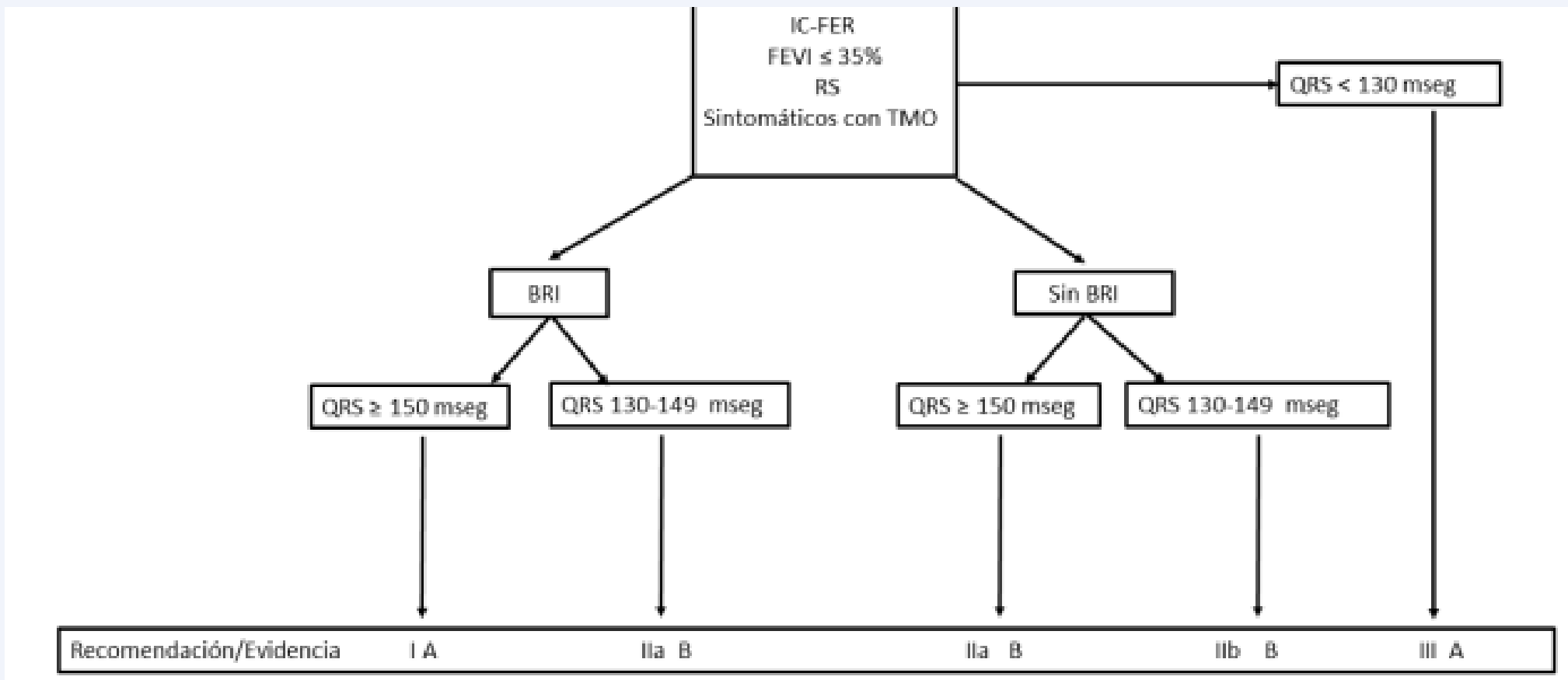
Uso de resincronizador

El único estudio prospectivo aleatorizado fue el Block HF, que evaluó pacientes con FEVI <50%, bloqueo AV con necesidad de estimulación y CF I-III, y los adjudicó aleatoriamente a TRC o marcapasos/CDI convencional. Se observó una reducción significativa del 26% del punto final primario (muerte, hospitalización y reducción del volumen de fin de sístole) a 3 años de seguimiento.

La estimulación hisiana y de la rama izquierda no se incluyen aun aún en las guías internacionales, pero estudios iniciales muestran similares efectos sobre la remodelación ventricular y actualmente debería ser considerado ante una falla en el implante del catéter en el seno coronario



Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, RS, FEVI \leq 35% bajo TMO, QRS \geq 150 mseg con BRI.	I	A
– Pacientes en CF II-IV y FEVI \leq 35% bajo TMO, con requerimiento de marcapasos definitivo o con necesidad de recambio, en ritmo sinusal o FA, con una tasa estimada de estimulación ventricular $>$ 40%.	I	B
– Pacientes en CF III-IV, con FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS \geq 150 mseg, sin BRI	IIa	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS 130-149 mseg con BRI	IIa	B
– Pacientes con FA, FEVI \leq 35%, que requieran estimulación por BAV o reúnan los criterios para TRC. Se requiere control de FC total con fármacos o ablación del NAV para optimizar la TRC	IIa	B
– Pacientes con FEVI \leq 35% que tienen implantado un MCP/CDI y se documenta agravamiento de la IC con $>$ 40% de estimulación ventricular	IIa	B
– Pacientes con FEVI \leq 50% con indicación de MCP del VD permanente debe considerarse la indicación de TRC	IIa	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS 130-149 mseg sin BRI	IIb	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS \leq 130 mseg, tengan o no disincronía por ecocardiograma	III	A



TMO : tratamiento medico optimo

HFrEF⁶

HFmrEF

HFpEF

LVEF

40%

50%

ACE inhibitor/ARB¹

ARNI^{2,3}

Beta-blocker

MRA⁴

SGLT2 inhibitor

Ivabradine⁵

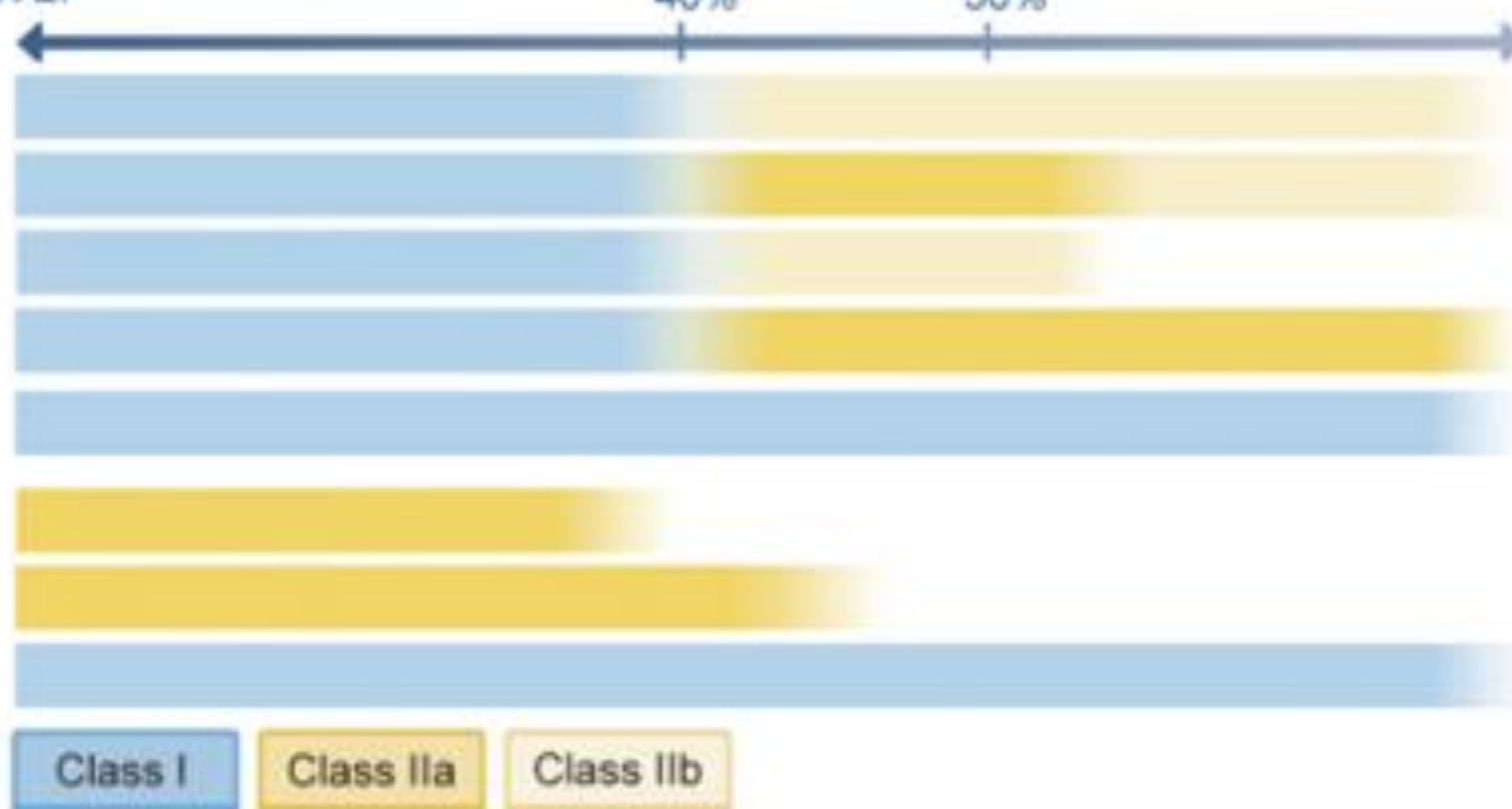
Vericiguat

Diuretics for congestion

Class I

Class IIa

Class IIb



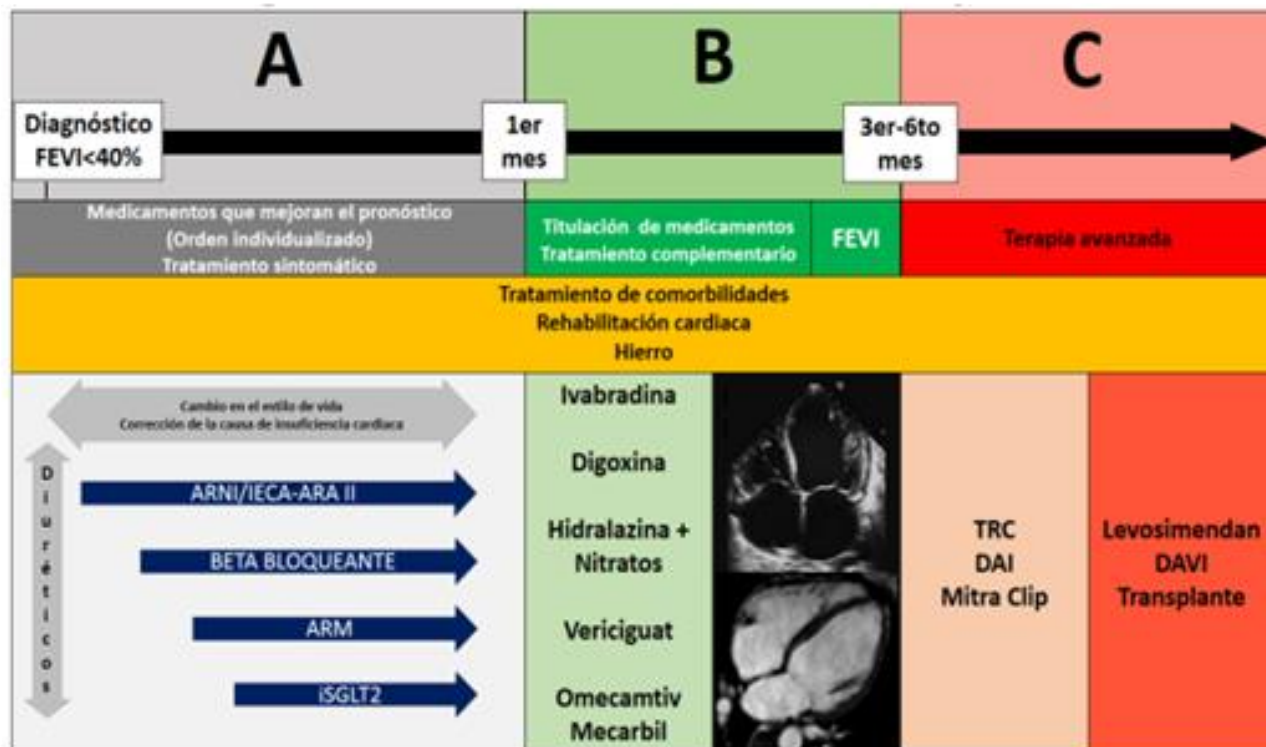
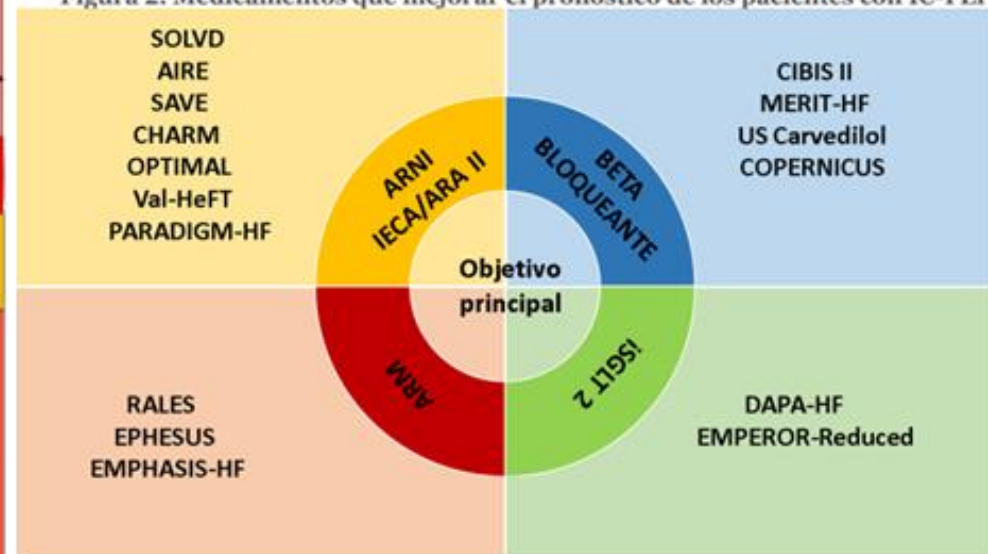


Figura 2. Medicamentos que mejoran el pronóstico de los pacientes con IC-FEr



MENSAJES FINALES DE LAS GUÍAS AHA 2022

DIAGNÓSTICO

FEVI ligeramente reducida 41-49% (nueva categoría)

Disnea + sospecha de IC: el 1er paso es el ProBNP

Estadios del A al D

TRATAMIENTO

Sacubitrilo/valsartán: indicación 1A

Los 4 pilares del TTO: BB, iSGLT2, ARM y ARNI

iSGLT2 en todas las IC, más allá de la FEVI (Estudio DELIVER)

Beneficios en mortalidad y rehospitalizaciones

BENEFICIOS EN MORTALIDAD Y REHOSPITALIZACIONES

Qué conceptos nos debemos llevar y debemos recordar para la practica medica???





Sospecha inicial

Se basa en síntomas típicos (disnea, fatiga) y factores de riesgo como la hipertensión.



Medición de péptidos natriuréticos

Unos niveles bajos en sangre permiten descartar eficazmente la insuficiencia cardíaca.



Confirmación por imagen cardíaca

La ecocardiografía confirma el diagnóstico y mide la fracción de eyección.

Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER): Diagnóstico y Tratamiento

Definición de IC-FER: FEVI \leq 40 %
La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) debe ser del 40 % o inferior.

Los 4 pilares de la terapia farmacológica



Diuréticos para aliviar los síntomas

Se utilizan para controlar la sobrecarga de volumen y la congestión, pero no modifican la enfermedad.



Objetivo: Mejorar la supervivencia y la calidad de vida

El tratamiento moderno puede aumentar la esperanza de vida en hasta 8 años.



MUCHAS GRACIAS



diegoakyle@gmail.com

