

# INSUFICIENCIA CARDIACA

Dentro del conjunto de enfermedades del sistema circulatorio, destaca el **incremento de fallecimientos por insuficiencia cardiaca respecto a 2016.**

Si en ese año se produjeron 17.931 defunciones por esta enfermedad, en 2017 se han registrado 19.165 fallecimientos. Esto supone la cifra más alta desde el año 2008, cuando se produjeron 20.241 muertes por IC.

**La IC afecta al 2,7% de la población española mayor de 45 años, al 8,8% de los mayores de 74 años y es la primera causa de hospitalización por encima de los 65 años**

**Las mujeres mueren casi el doble que los hombres por insuficiencia cardiaca.** En 2017 fallecieron por esta causa un total de 12.201 mujeres frente a 6.964 hombres.

Esa brecha de mortalidad existente en el caso de la insuficiencia cardiaca, también se manifiesta en la mortalidad cardiovascular total. Así, en 2017 fallecieron 10.000 mujeres más que hombres por enfermedades cardiovasculares

# MAGNITUD DEL PROBLEMA

## **Prevalencia e incidencia crecientes:**

- Envejecimiento de la población.
- Reducción de mortalidad de las cardiopatías.
- Aumento de supervivencia de la propia IC (tratamientos).

## **Creciente incremento de ingresos hospitalarios por IC:**

- Sobre todo en personas >65 años (>71% nº ingresos y >46% en tasas por 100.000 habitantes).
- Debido sobre todo al aumento de reingresos (25-59% en los 6 primeros meses tras un alta por IC).
- Ingresos más prolongados que en otras patologías.
- Coste económico para el sistema (70-80% del gasto).
- Coste de la asistencia a la IC: 2,5-4% del gasto sanitario.

**1 Mejoría del pronóstico** por los avances terapéuticos, aunque **menor de la esperable** por los resultados de los ensayos clínicos, debido en buena parte a la infrautilización de los tratamientos por:

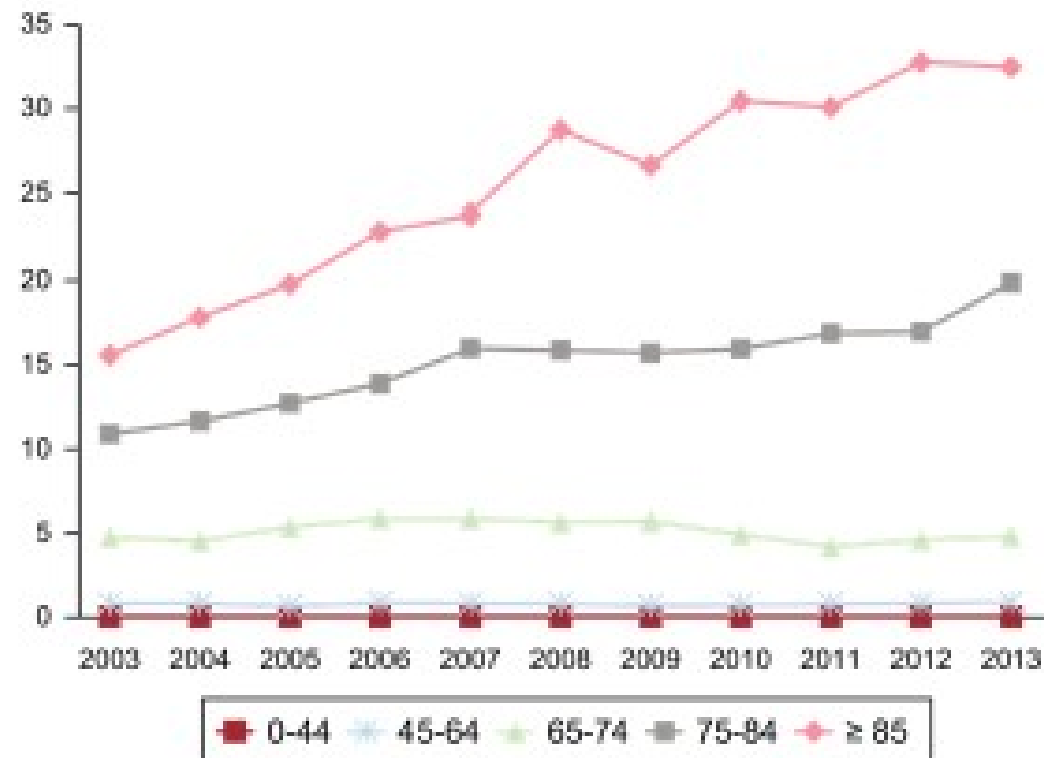
- Gran magnitud del problema.
- Muchos médicos no expertos implicados.
- Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos complejos.
- Falta de percepción, entre los médicos, de la gravedad de la IC.

**2 Falta de coordinación entre niveles asistenciales.**

**3 Falta de respuesta de la organización sanitaria** actual (centrada aún en el paradigma de la atención preferente a los episodios agudos).

**4 Falta de organización estructurada** (programas de IC).

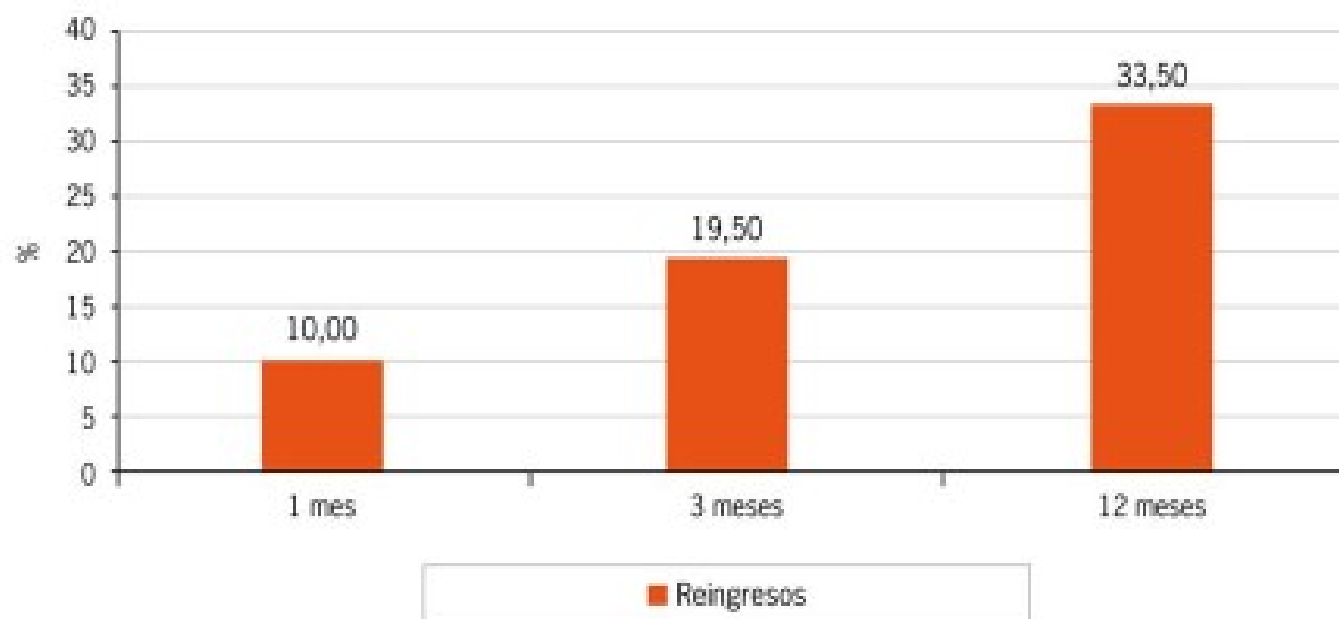
Entre 2003 y 2013 persiste un incremento sostenido de la hospitalización por IC y en especial de la población  $\geq 75$  años



Tasas de hospitalización (por 1.000 habitantes) en función de la edad. En el periodo 2003-2013.

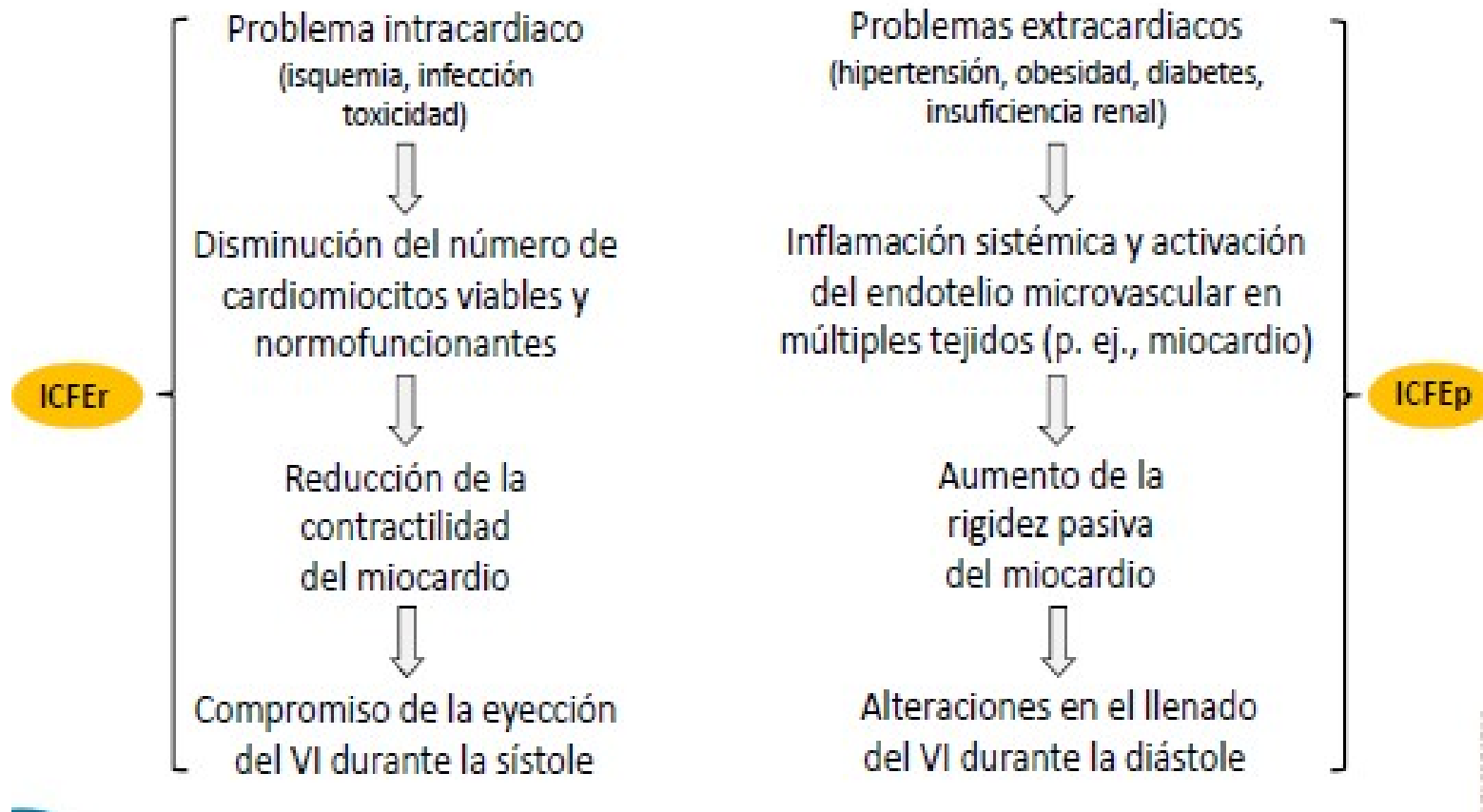
Fernández Gassó ML, et al. Rev Esp Cardiol. 2017; 70: 720-726

# REINGRESOS



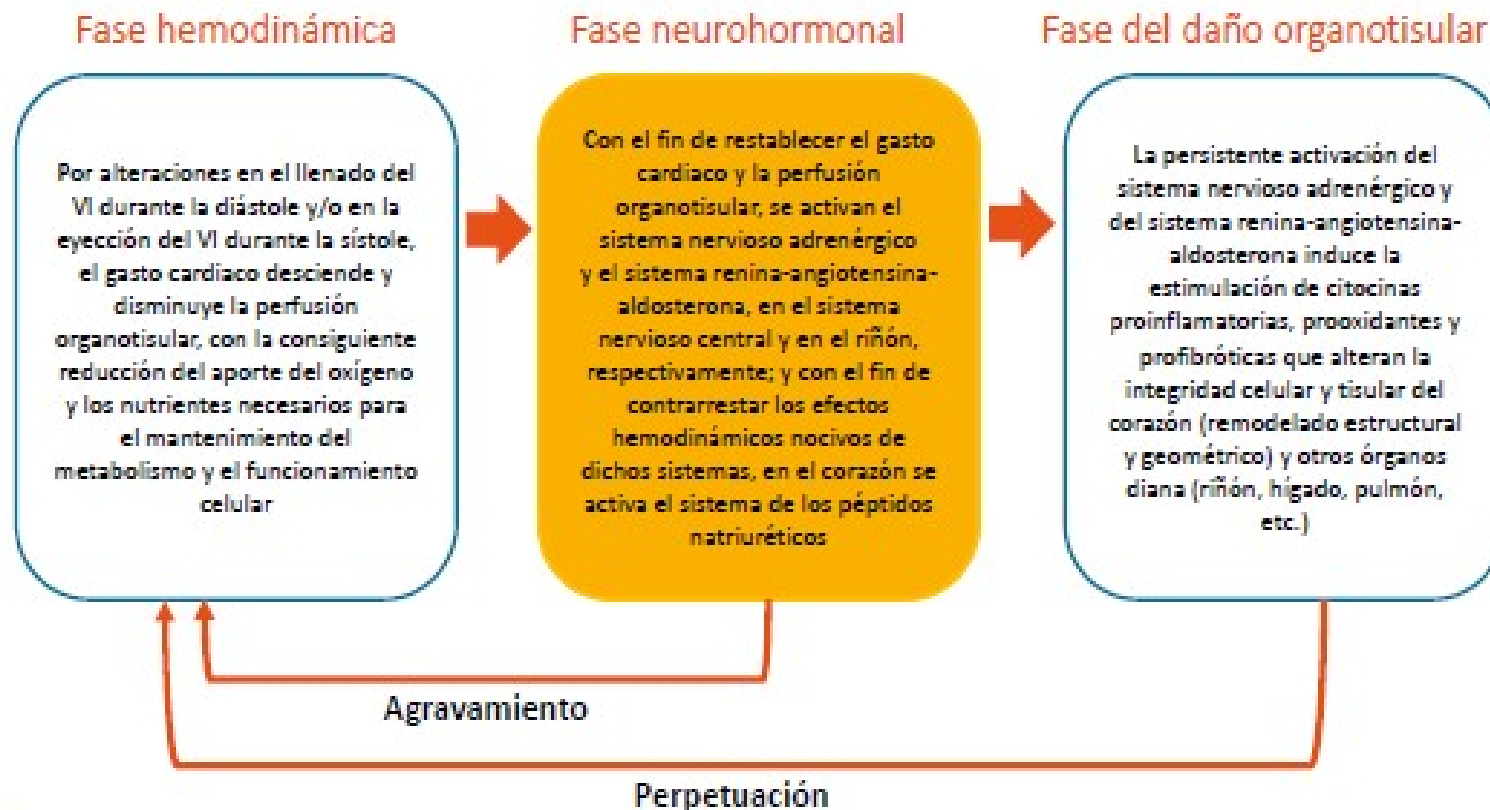
Registro RECALCAR – informe 2014 (SEC).

# FISIOPATOLOGÍA IC



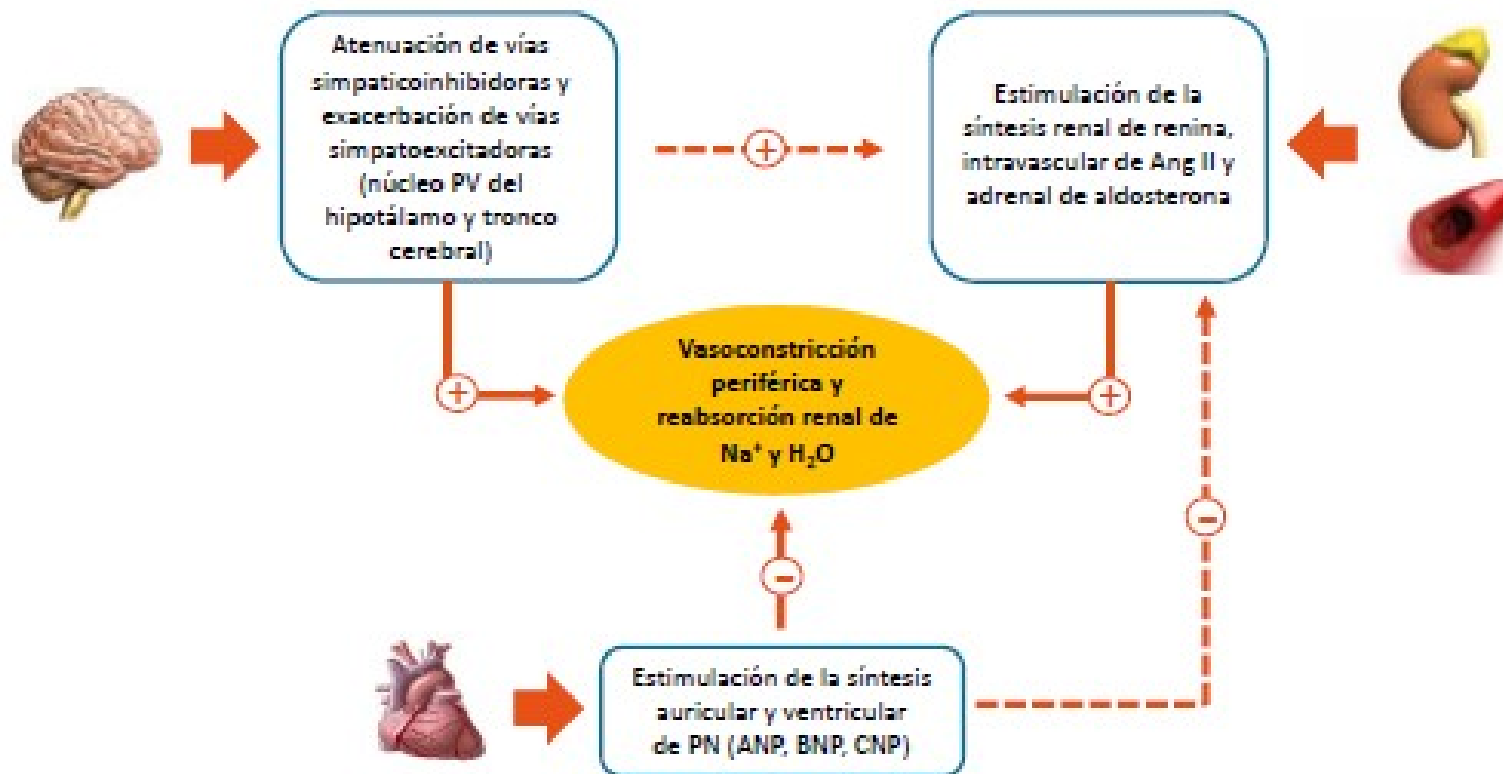
Adaptado de: Shah SJ et al. Circulation 2016; 134: 73-90.

# FISIOPATOLOGÍA IC



Adaptado de: Braunwald EH. J Am Coll Cardiol HF. 2013; 1: 1-20.

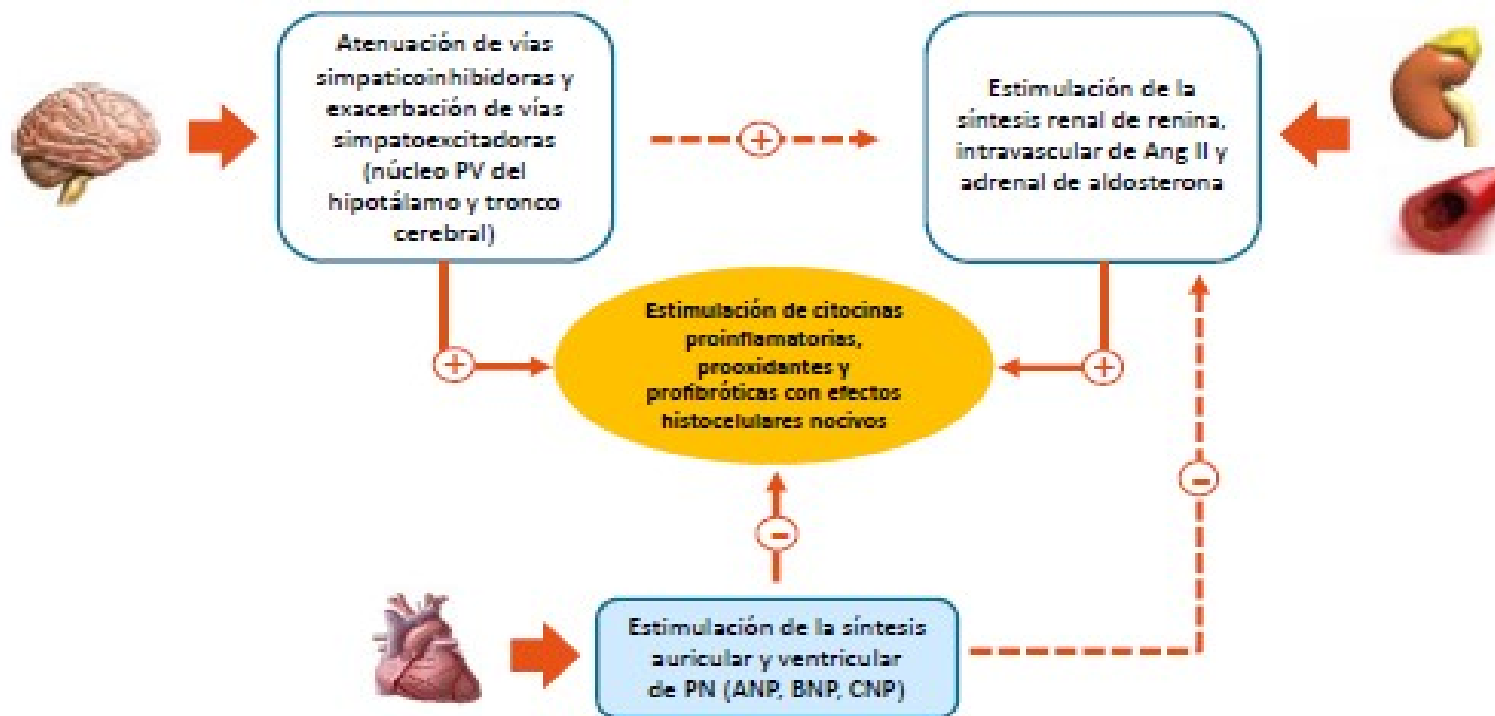
## Impacto hemodinámico de la respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardiaca



Adaptado de: 1. Mann DL, Bristow MR. Circulation. 2005; 111: 2.837-2.849.

2. Sousa-Pinto B, et al. Heart Fail Rev. 2014; 19: 759-779.

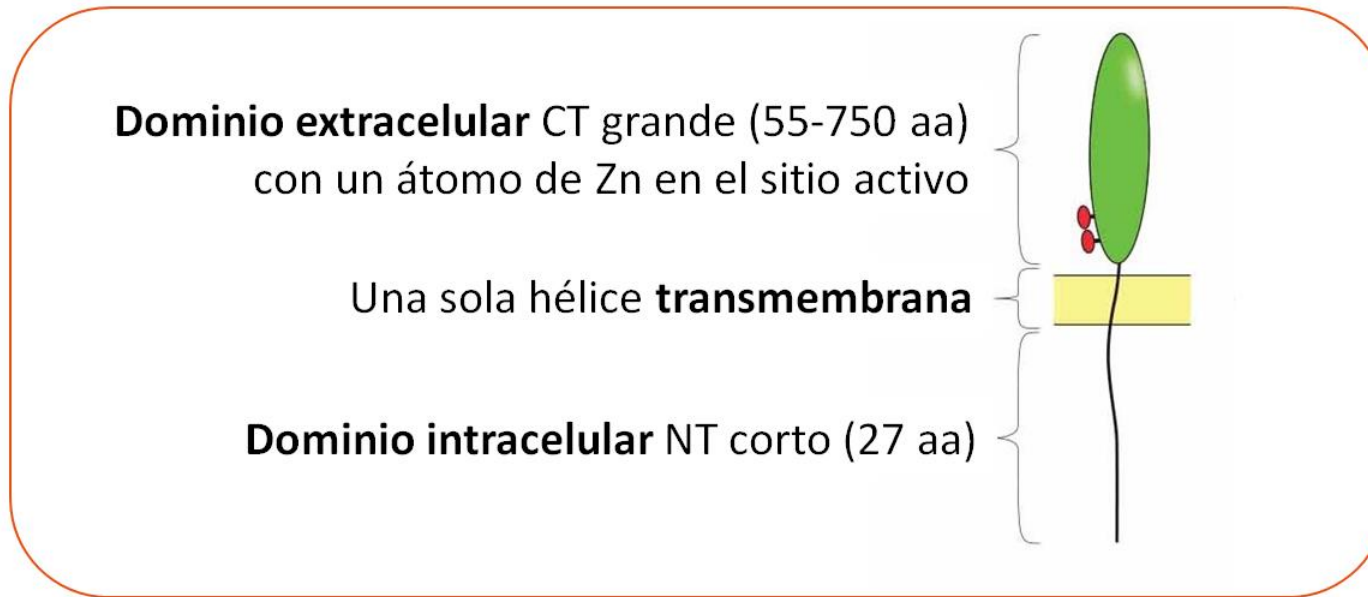
# Impacto hemodinámico de la respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardiaca



Adaptado de: **1.** Zhang DY, Anderson AS. Cardiol Clin. 2014; 32: 33-45..

**2.** Sayer G, Bath G. Cardiol Clin. 2014; 32: 21-32. **3.** Volpe M, et al. Eur Heart J. 2014; 35: 419-425.

# NEP: receptor transmembrana «ubiuo»



**La neprilisina es una metaloproteasa dependiente de Zn presente en:**

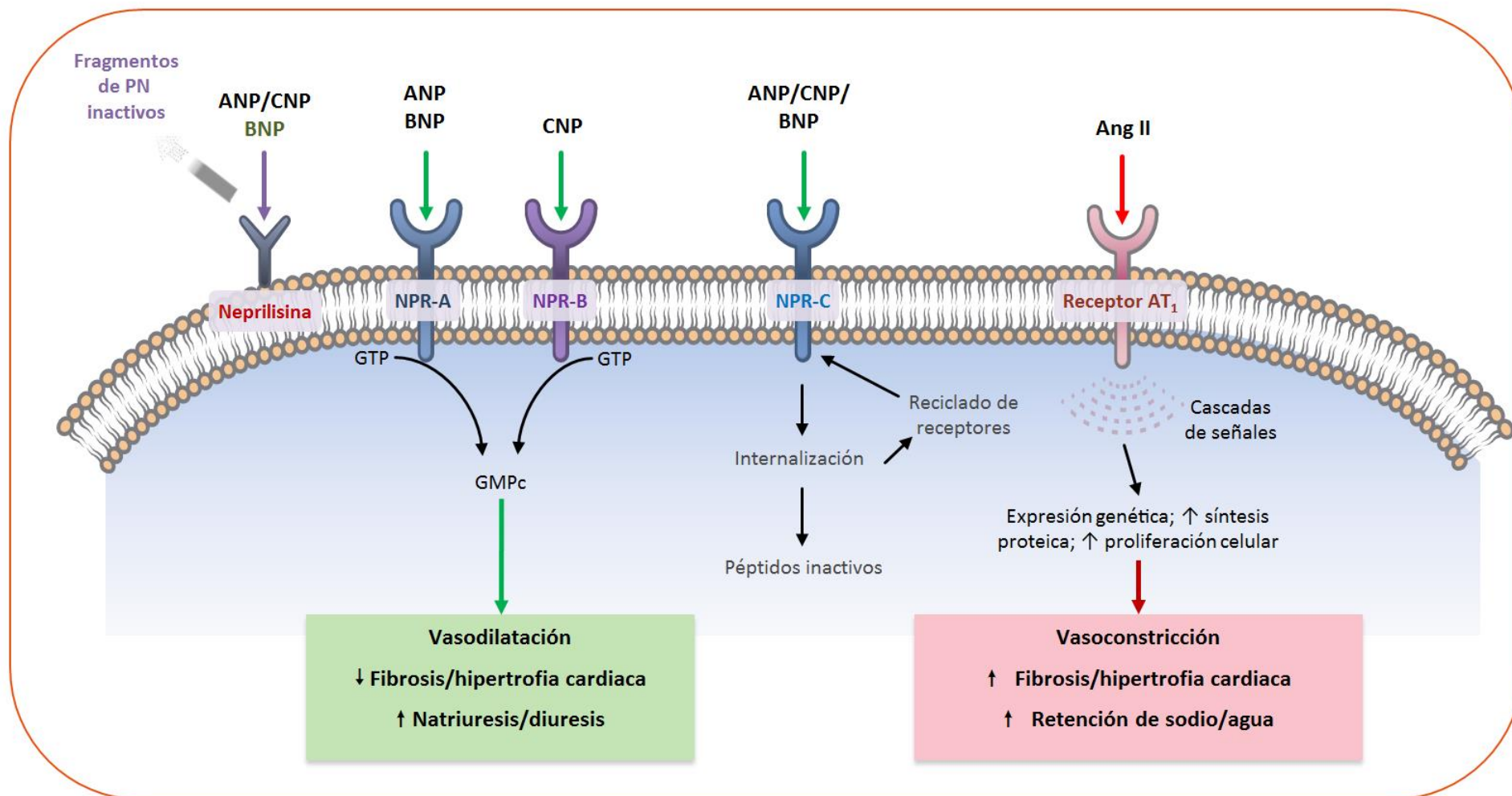
- La mayor concentración se encuentra en el túbulo proximal renal.
- Además se ha detectado en: pulmón, células endoteliales, células vasculares musculares lisas, cardiomiocitos, fibroblastos, neutrófilos, adipocitos, testículos y cerebro.
- Marcador de superficie en la leucemia linfocítica aguda; presente en células leucémicas de fenotipo pre-B.

aa: aminoácidos.

**LA NEPRILISINA DEGRADA LOS  
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

Mangiafico S, et al. EHJ. 2013; 34: 886-893.

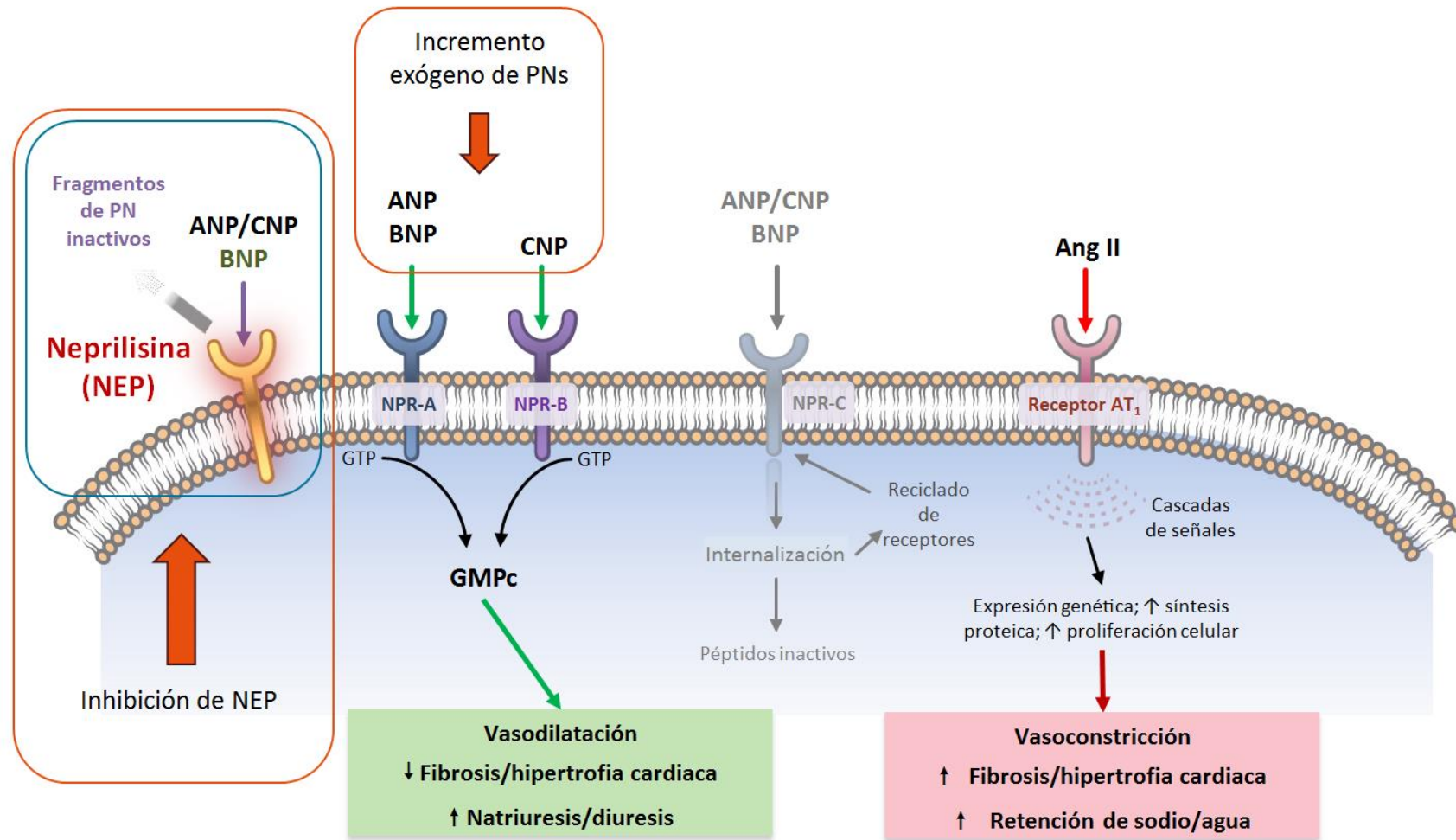
# El sistema de los PNs se opone al SRAA



Ang II: angiotensina II; ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético cerebral o tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C; NPR-A: receptor tipo A de los péptidos natriuréticos; NPR-B: receptor tipo B de los péptidos natriuréticos; NPR-C: receptor tipo C de los péptidos natriuréticos; GTP: guanosín trifosfato; GMPC: guanosín monofosfato cíclico; PNs: péptidos natriuréticos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bayés-Genís A, et al. J Curr Heart Fail Rep. 2016; 13(4): 151-157.

# Aumento de PNs e inhibición de NEP como diana terapéutica



Ang II: angiotensina II; ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético cerebral o tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C; NPR-A: receptor tipo A de los péptidos natriuréticos; NPR-B: receptor tipo B de los péptidos natriuréticos; NPR-C: receptor tipo C de los péptidos natriuréticos; GTP: guanosín trifosfato; GMPC: guanosín monofosfato cíclico; PNs: péptidos natriuréticos.

Modificado de Bayés-Genís A, et al. J Curr Heart Fail Rep. 2016; 13(4): 151-157.

# La NEP degrada múltiples sustratos con distinta afinidad

## Péptidos vasoactivos metabolizados por la NEP

Afinidad  
relativa  
por NEP

**ANP y CNP**

Ang II

Ang I

Adrenomedulina

Sustancia P

Bradiquinina

Endotelina

BNP

NEP

Fragmentos inactivos  
de metabolitos

## Implicaciones de la inhibición de la NEP

- Los sustratos de la NEP pueden ejercer efectos biológicos opuestos.
- El efecto global depende del equilibrio entre la degradación de péptidos vasodilatadores y vasoconstrictores.
- El beneficio de aumentar los PN se neutraliza por un incremento de la Ang II.
- **Por ello la necesidad de complementar la inhibición de la NEP con la supresión simultánea del eje RAA.**

Ang I y II: angiotensina I y II; ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético cerebral o tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C; RAA: renina-angiotensina-aldosterona.

# ESTUDIO PARADIGM

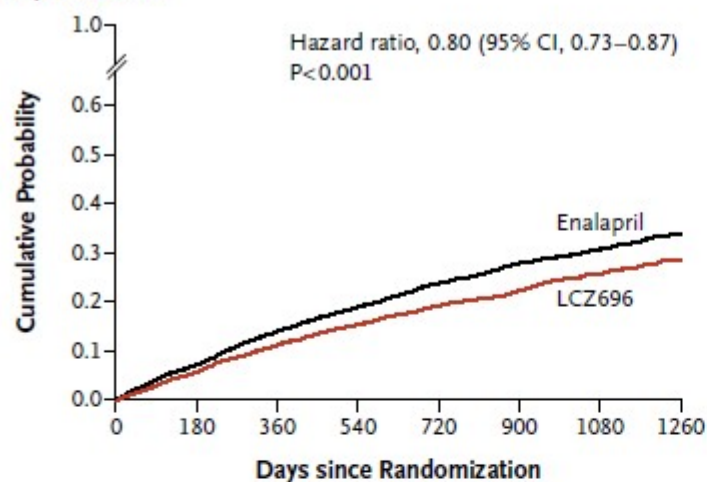
*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

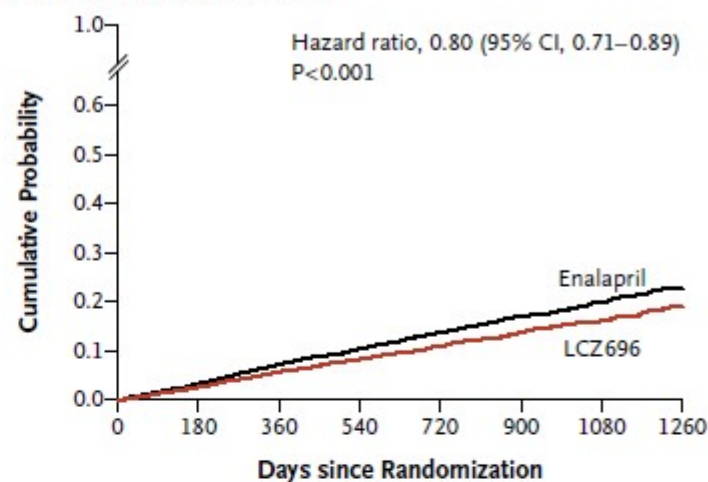
## Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H.,  
Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D.,  
Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D.,  
Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*

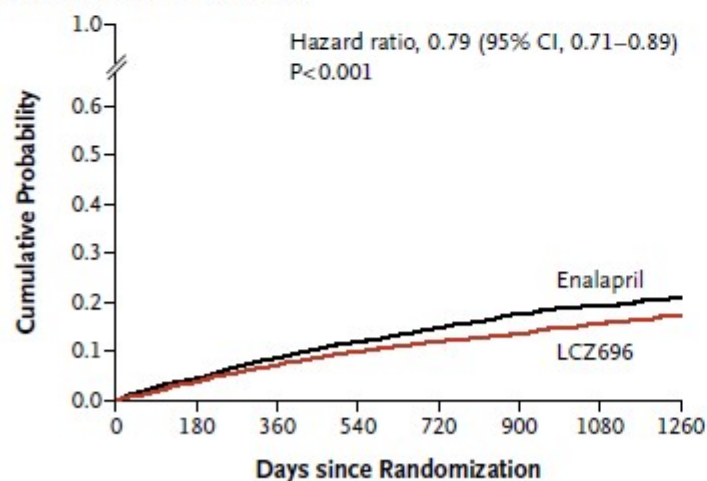
Eur J Heart Fail. 2014; 16: 817-825

**A Primary End Point****No. at Risk**

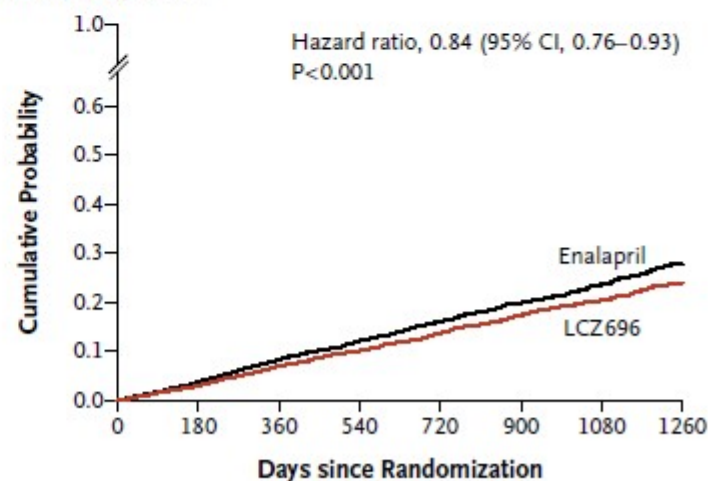
|           |      |      |      |      |      |      |     |     |
|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| LCZ696    | 4187 | 3922 | 3663 | 3018 | 2257 | 1544 | 896 | 249 |
| Enalapril | 4212 | 3883 | 3579 | 2922 | 2123 | 1488 | 853 | 236 |

**B Death from Cardiovascular Causes****No. at Risk**

|           |      |      |      |      |      |      |      |     |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| LCZ696    | 4187 | 4056 | 3891 | 3282 | 2478 | 1716 | 1005 | 280 |
| Enalapril | 4212 | 4051 | 3860 | 3231 | 2410 | 1726 | 994  | 279 |

**C Hospitalization for Heart Failure****No. at Risk**

|           |      |      |      |      |      |      |     |     |
|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| LCZ696    | 4187 | 3922 | 3663 | 3018 | 2257 | 1544 | 896 | 249 |
| Enalapril | 4212 | 3883 | 3579 | 2922 | 2123 | 1488 | 853 | 236 |

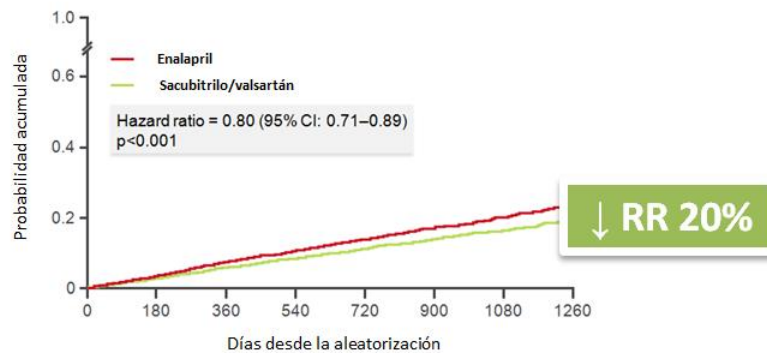
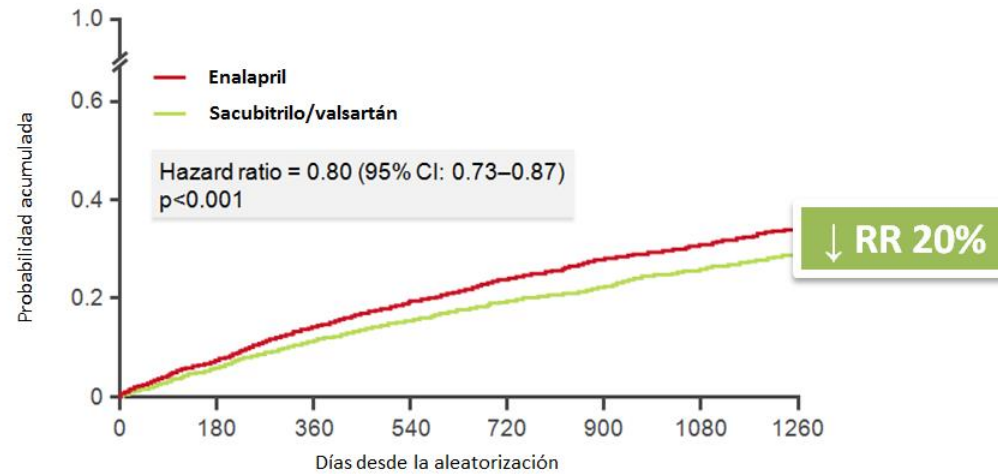
**D Death from Any Cause****No. at Risk**

|           |      |      |      |      |      |      |      |     |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| LCZ696    | 4187 | 4056 | 3891 | 3282 | 2478 | 1716 | 1005 | 280 |
| Enalapril | 4212 | 4051 | 3860 | 3231 | 2410 | 1726 | 994  | 279 |

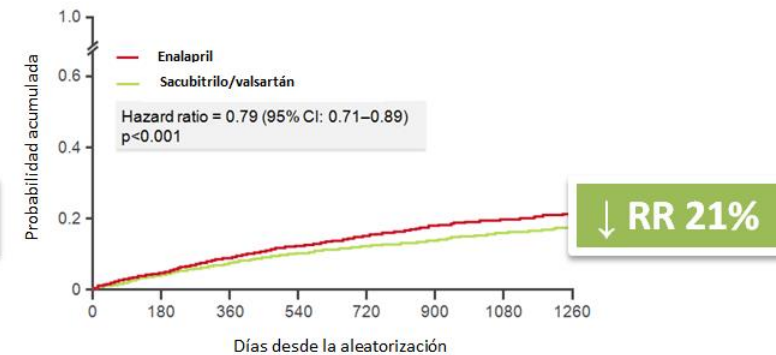
# PARADIGM-HF

## Resultados: objetivo principal

Objetivo principal: muerte CV o primera hospitalización por IC



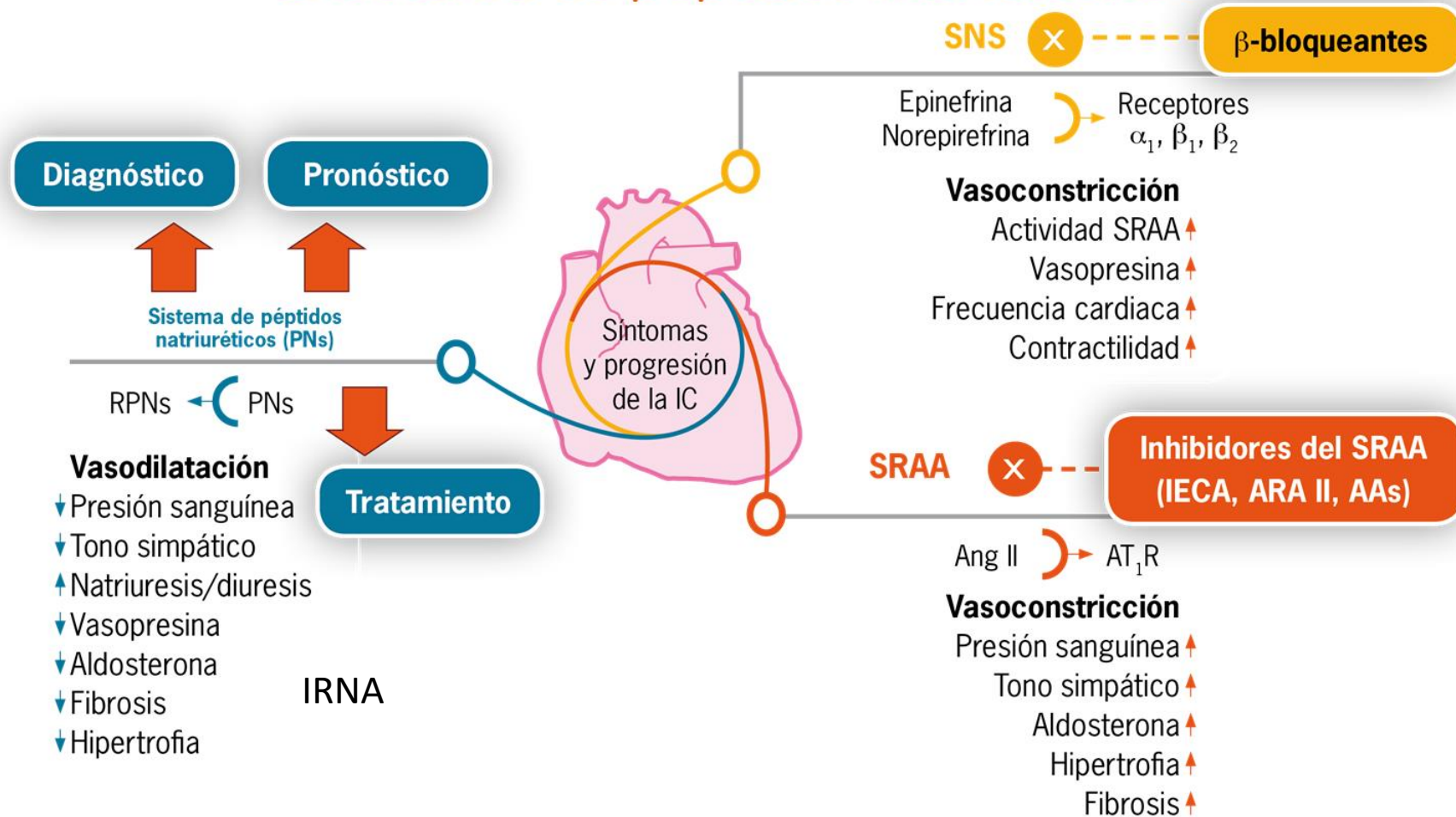
Muerte CV



Primera hospitalización por IC

# Nuevas estrategias terapéuticas

## El sistema de péptidos natriuréticos



Los PN se han empleado hasta ahora en el abordaje clínico de la insuficiencia cardíaca para su **diagnóstico** y estadiaje **pronóstico**. Pero también pueden tener un papel en el **tratamiento** de la IC.

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

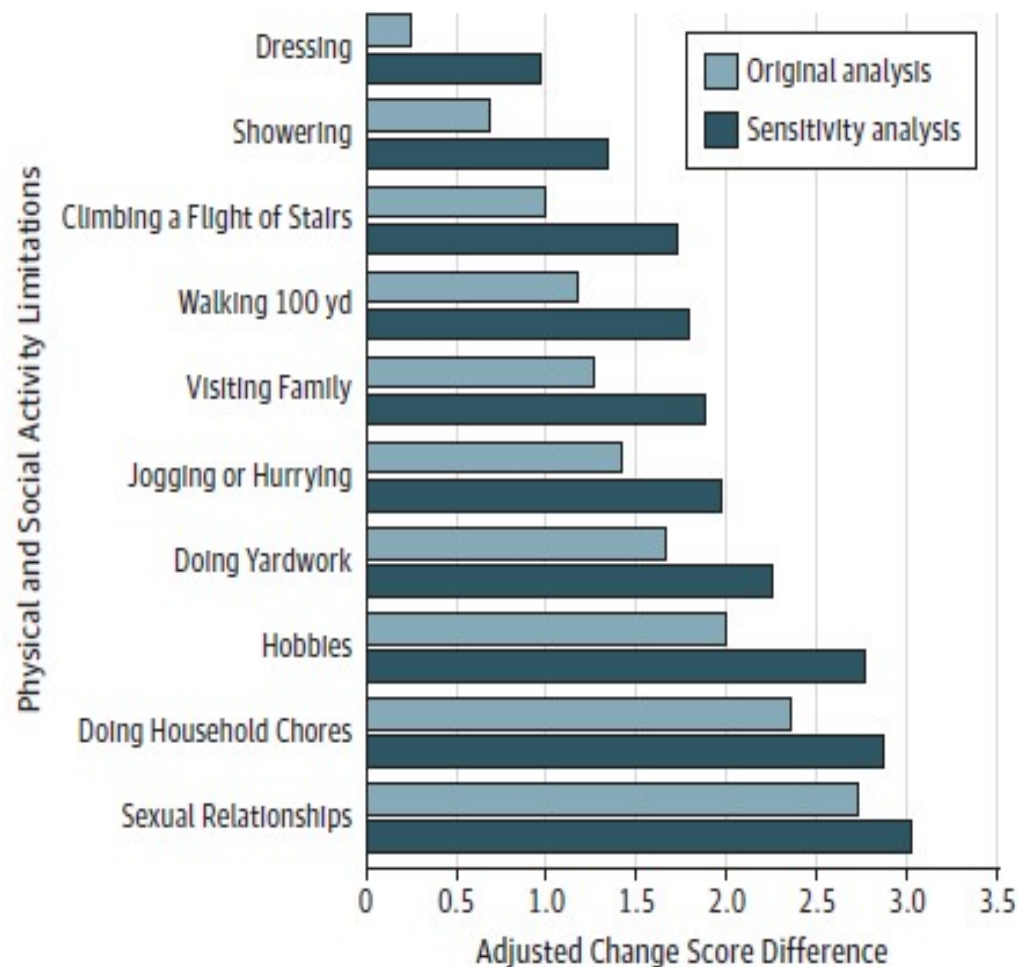
# Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure

## A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial

Alvin Chandra, MD; Eldrin F. Lewis, MD; Brian L. Claggett, PhD; Akshay S. Desai, MD, MPH; Milton Packer, MD; Michael R. Zile, MD; Karl Swedberg, MD, PhD; Jean L. Rouleau, MD; Victor C. Shi, MD; Martin P. Lefkowitz, MD; Tzvetana Katova, MD, PhD; John J. V. McMurray, MD; Scott D. Solomon, MD

*JAMA Cardiol.* doi:[10.1001/jamacardio.2018.0398](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398)  
Published online April 4, 2018.

Figure 1. Change Score Differences Between Enalapril and Sacubitril/Valsartan at 8-Month Follow-up, Adjusted for Respective Baseline Mean Score



En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, sacubitrilo /valsartan **mejoró significativamente las limitaciones de actividad física y social en comparación con enalapril, con la mayor respuesta observada en las relaciones sexuales.** Además de la probabilidad reducida de muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas y hospitalización asociada con insuficiencia cardíaca, el sacubitrilo / valsartán **puede mejorar las limitaciones en las actividades físicas y sociales** que son importantes para los pacientes con insuficiencia cardíaca.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

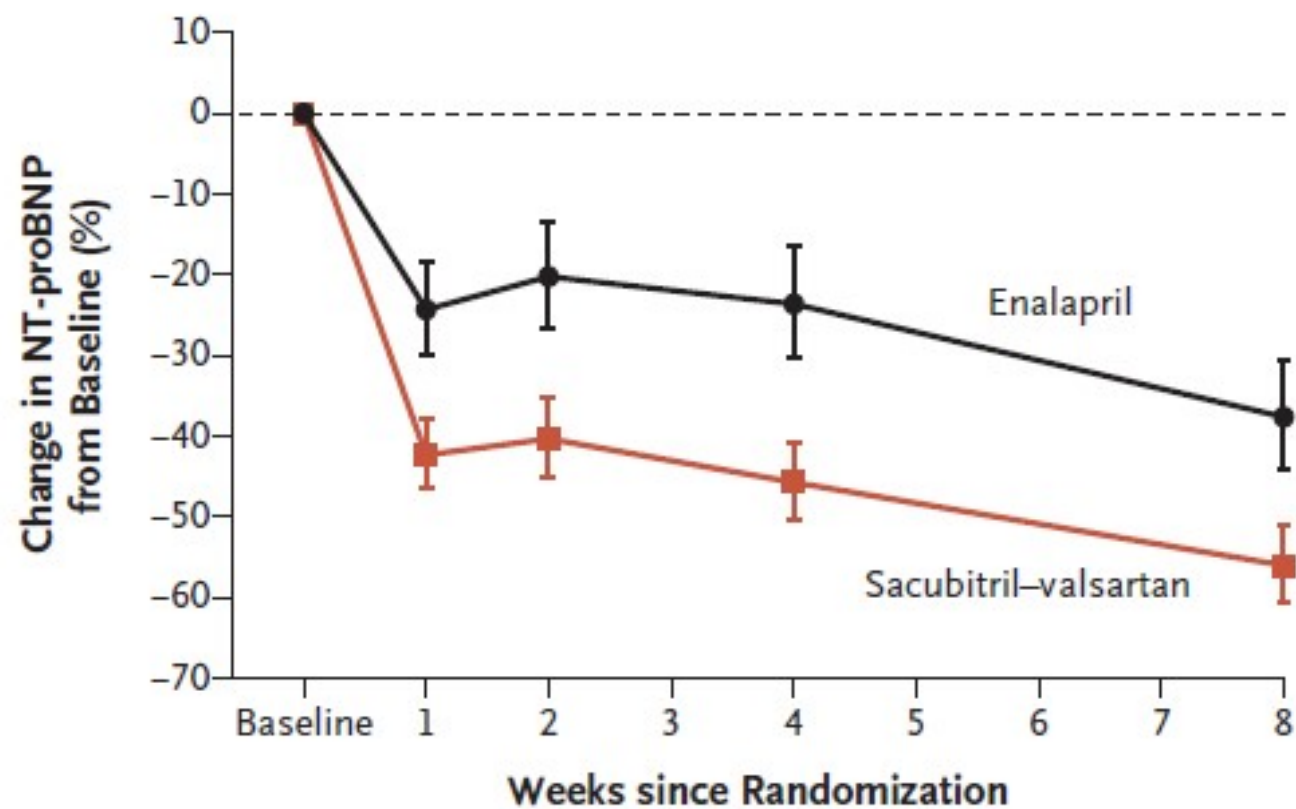
ORIGINAL ARTICLE

# 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\*

This article was published on November 11,  
2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1812851



**No. at Risk**

|                      |     |     |     |     |     |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Enalapril            | 394 | 359 | 351 | 350 | 348 |
| Sacubitril-valsartan | 397 | 355 | 363 | 365 | 349 |

**Table 2. Secondary Efficacy and Safety Outcomes.\***

| Outcome                                                            | Sacubitril–Valsartan<br>(N = 440) | Enalapril<br>(N = 441) | Sacubitril–Valsartan vs.<br>Enalapril |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| <b>Key safety outcomes — no. (%)</b>                               |                                   |                        | <b>Relative risk (95% CI)</b>         |
| Worsening renal function†                                          | 60 (13.6)                         | 65 (14.7)              | 0.93 (0.67 to 1.28)                   |
| Hyperkalemia                                                       | 51 (11.6)                         | 41 (9.3)               | 1.25 (0.84 to 1.84)                   |
| Symptomatic hypotension                                            | 66 (15.0)                         | 56 (12.7)              | 1.18 (0.85 to 1.64)                   |
| Angioedema                                                         | 1 (0.2)                           | 6 (1.4)                | 0.17 (0.02 to 1.38)                   |
| <b>Secondary biomarker outcomes — % (95% CI)‡</b>                  |                                   |                        | <b>Ratio of change (95% CI)</b>       |
| Change in high-sensitivity troponin T concentration                | −36.6 (−40.8 to −32.0)            | −25.2 (−30.2 to −19.9) | 0.85 (0.77 to 0.94)                   |
| Change in B-type natriuretic peptide concentration                 | −28.7 (−35.5 to −21.3)            | −33.1 (−39.5 to −25.9) | 1.07 (0.92 to 1.23)                   |
| Change in ratio of B-type natriuretic peptide to NT-proBNP         | 35.2 (28.8 to 42.0)               | −8.3 (−3.6 to −12.7)   | 1.48 (1.38 to 1.58)                   |
| <b>Exploratory clinical outcomes — no. (%)</b>                     |                                   |                        | <b>Hazard ratio (95% CI)§</b>         |
| Composite of clinical events                                       | 249 (56.6)                        | 264 (59.9)             | 0.93 (0.78 to 1.10)                   |
| Death                                                              | 10 (2.3)                          | 15 (3.4)               | 0.66 (0.30 to 1.48)                   |
| Rehospitalization for heart failure                                | 35 (8.0)                          | 61 (13.8)              | 0.56 (0.37 to 0.84)                   |
| Implantation of left ventricular assist device                     | 1 (0.2)                           | 1 (0.2)                | 0.99 (0.06 to 15.97)                  |
| Inclusion on list for heart transplantation                        | 0                                 | 0                      | NA                                    |
| Unplanned outpatient visit leading to use of intravenous diuretics | 2 (0.5)                           | 2 (0.5)                | 1.00 (0.14 to 7.07)                   |
| Use of additional drug for heart failure                           | 78 (17.7)                         | 84 (19.0)              | 0.92 (0.67 to 1.25)                   |
| Increase in dose of diuretics of >50%                              | 218 (49.5)                        | 222 (50.3)             | 0.98 (0.81 to 1.18)                   |
| Composite of serious clinical events¶                              | 41 (9.3)                          | 74 (16.8)              | 0.54 (0.37 to 0.79)                   |

En conclusión, entre los pacientes que fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada aguda, el inicio de la terapia con sacubitrilo-valsartán dió lugar a una reducción significativamente mayor en el NT-proBNP que la terapia con enalapril.

No hubo diferencias significativas entre el grupo con sacubitrilo-valsartán y el grupo con enalapril con respecto a las tasas de insuficiencia renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática, y angioedema.

## Actualización de 2019 de las pautas de la ESC

---



- Se recomienda el sacubitrilo/valsartán como sustituto de los IECA para reducir aún más el riesgo de HIC y muerte en pacientes ambulatorios con ICFer que siguen presentando síntomas pese a usar un tratamiento óptimo con IECA, BB y ARM.
- Se puede contemplar la posibilidad de iniciar la administración del sacubitrilo/valsartán en lugar del IECA o ARA entre los pacientes hospitalizados con IC de reciente aparición o IC descompensada para reducir el riesgo a corto plazo de aparición de EA y simplificar el abordaje.

# Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure

Gianluigi Savarese, MD, PhD,<sup>a,\*</sup> Ola Vedin, MD, PhD,<sup>b,c,\*</sup> Domenico D'Amario, MD, PhD,<sup>d</sup> Alicia Uijl, MD, PhD,<sup>a,e</sup>  
Ulf Dahlström, MD, PhD,<sup>f</sup> Giuseppe Rosano, MD, PhD,<sup>g</sup> Carolyn S.P. Lam, MD, PhD,<sup>h</sup> Lars H. Lund, MD, PhD<sup>a</sup>

(J Am Coll Cardiol HF 2019 Published by Elsevier on behalf of the  
American College of Cardiology Foundation.

**FIGURE 1** Proportions of and Risks Associated With EF Changes Over Time by Baseline EF Category

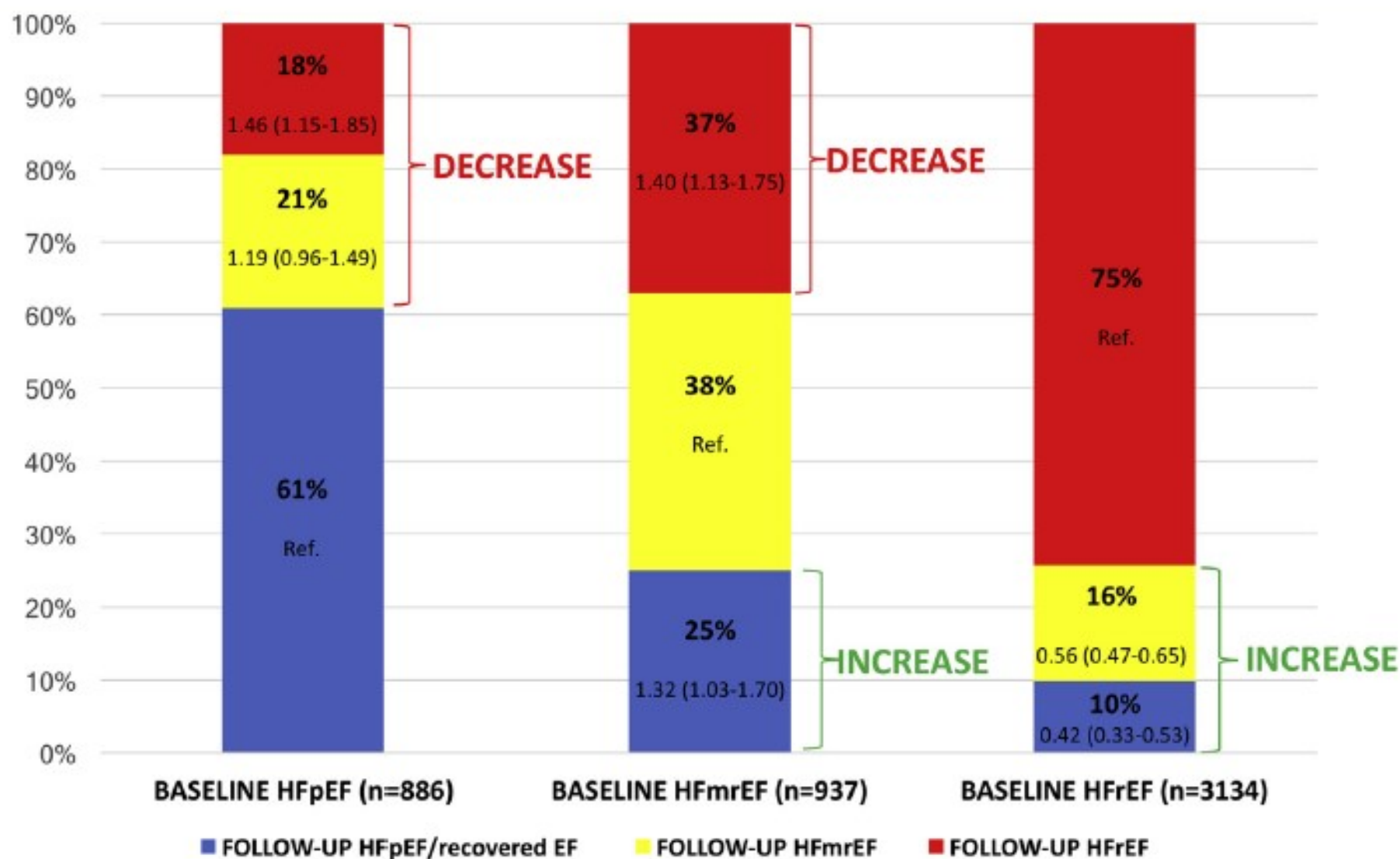
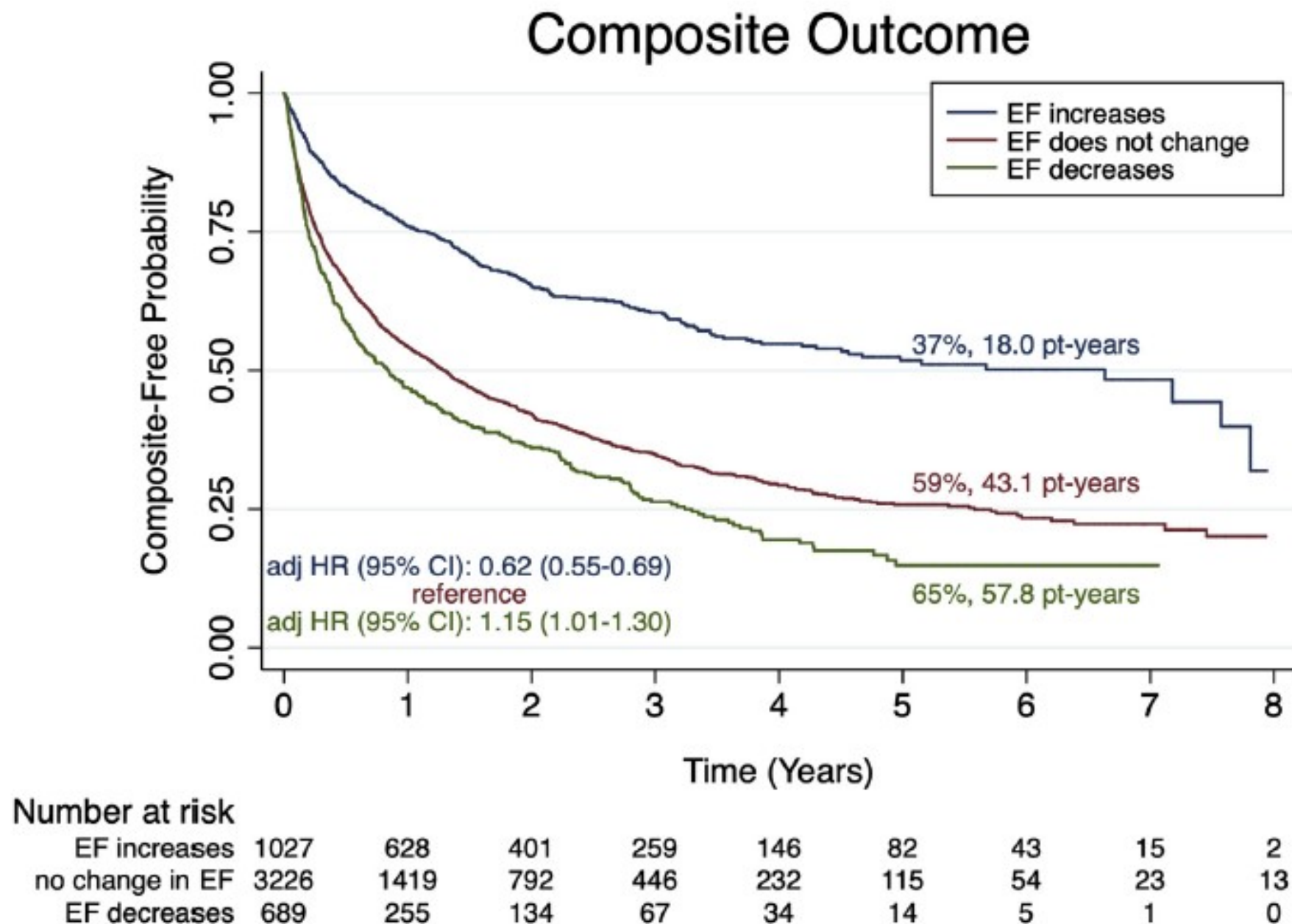


**FIGURE 3** Risk of All-Cause Mortality or HF Hospitalization Related to EF Changes for the Whole Study Population



# RELACIÓN DIABETES E IC

| Diabetes                                                                              | Insuficiencia cardiaca                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| ↑ incidencia de IC 2.5-5 veces                                                        | IC crónica 30-35% de los diabéticos<br>IC aguda 40-47% de los diabéticos |
| Peor control metabólico, mayor riesgo de IC:<br>↑1% de HbA1c ↑ 8 -12% el riesgo de IC | Mayor mortalidad, mayor estancia y más reingresos por IC en DM           |
| Mayor edad, mayor riesgo de IC:<br>↑10 años x2 veces                                  | Mayor riesgo de desarrollar diabetes en el seguimiento                   |

|                             | MACE | MUERTE CV | MORT TOTAL | IC |
|-----------------------------|------|-----------|------------|----|
| Empagliflozina<br>(EMPAREG) | ↓    | ↓         | ↓          | ↓  |
| Canagliflozina<br>(CANVAS)  | ↓    | ↔         | ↔          | ↓  |
| Dapagliflozina<br>(DECLARE) | ↔    | ↔         | ↔          | ↓  |

MACE: objetivo primario compuesto : muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal.



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1 – 69

doi:10.1093/eurheartj/ehz486

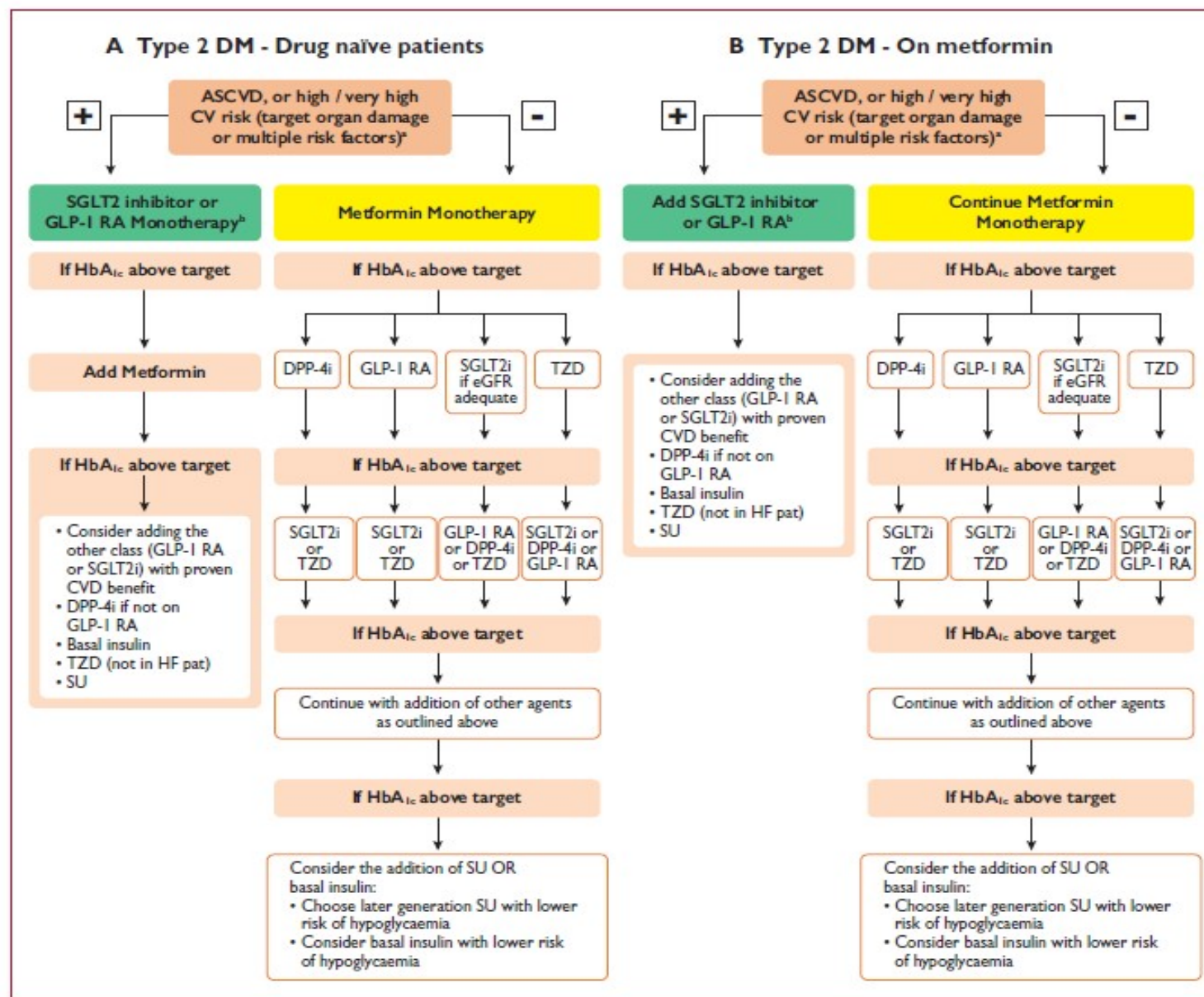
**ESC GUIDELINES**



---

# **2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD**

**The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular  
diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the  
European Association for the Study of Diabetes (EASD)**



©ESC 2019

**Figure 3** Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease, or high/very high CV risk. Treatment algorithms for (A) drug-naïve and (B) metformin-treated patients with diabetes mellitus. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP4i = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub> = haemoglobin A<sub>1c</sub>; HF = heart failure; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU = sulphonylureas; T2DM = type 2 diabetes mellitus; TZD = thiazolidinedione. <sup>a</sup>See Table 7. <sup>b</sup>Use drugs with proven CVD benefit.

## Artículo original

# Utilidad de la escala MEESI para la estratificación del riesgo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en servicios de urgencias



Òscar Miró<sup>a,\*</sup>, Xavier Rosselló<sup>b,c</sup>, Víctor Gil<sup>a</sup>, Francisco Javier Martín-Sánchez<sup>d</sup>, Pere Llorens<sup>e</sup>, Pablo Herrero<sup>f</sup>, Javier Jacob<sup>g</sup>, María Luisa López-Grima<sup>h</sup>, Cristina Gil<sup>i</sup>, Francisco Javier Lucas Imbernón<sup>j</sup>, José Manuel Garrido<sup>k</sup>, María José Pérez-Durá<sup>l</sup>, María Pilar López-Díez<sup>m</sup>, Fernando Richard<sup>m</sup>, Héctor Bueno<sup>c,n</sup> y Stuart J. Pocock<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido

<sup>c</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital General de Alicante, Alicante, España

<sup>f</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>g</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Doctor Peset, Valencia, España

<sup>i</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>j</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>k</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

<sup>l</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>m</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>n</sup> Departamento de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

- Esta escala ha sido validada interna y externamente, y no solo en España, donde se ha desarrollado, sino también recientemente en una cohorte suiza, con resultados parecidos
- La distribución de pacientes en las categorías clínicas de riesgo definidas por la escala MEESI fue la siguiente: 35,5% se clasificaron como bajo riesgo 42,9% en riesgo intermedio; 11,3% en riesgo alto, y 10,3% en riesgo muy alto.
- El fuerte gradiente en la mortalidad a 30 días se mantuvo coherente en todas las categorías de riesgo, con una mortalidad acumulada a los 30 días de 2,0%, 7,8%, 17,9%, y 41,4%, respectivamente.
- También se apreció que el porcentaje de pacientes que volvían a urgencias en los 30 días posteriores fue mayor, con un aumento de la categoría de riesgo (18,5%, 23,5%, 23,7% y 27,0%, respectivamente;  $p = 0,01$ ), y se observó la misma relación respecto a la rehospitalización a 30 días (11,0%, 17,5 %, 19,7%, y 22,5%;  $p < 0,001$ ).

| Variable                                 | Coefficientes | OR   |
|------------------------------------------|---------------|------|
| <i>Índice de Barthel en la admisión</i>  |               |      |
| ≥ 75                                     | 0             | 1    |
| 50-74                                    | 0,420         | 1,52 |
| 25-49                                    | 0,848         | 2,34 |
| < 25                                     | 1,383         | 3,99 |
| <i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i> |               |      |
| ≥ 155                                    | 0             | 1    |
| 140-154                                  | 0,421         | 1,52 |
| 125-139                                  | 0,722         | 2,06 |
| 110-124                                  | 0,943         | 2,56 |
| 95-109                                   | 0,923         | 2,52 |
| < 95                                     | 1,108         | 3,03 |
| <i>Edad (años)</i>                       |               |      |
| < 75                                     | 0             | 1    |
| 75-79                                    | 0,462         | 1,59 |
| 80-84                                    | 0,554         | 1,74 |
| 85-89                                    | 0,544         | 1,72 |
| ≥ 90                                     | 0,963         | 2,62 |
| <i>NT-proBNP (pg/ml)</i>                 |               |      |
| < 8.000                                  | 0             | 1    |
| 8.000-15.999                             | 0,495         | 1,64 |
| 16.000-23.999                            | 0,714         | 2,04 |
| ≥ 24.000                                 | 0,951         | 2,59 |
| <i>Potasio (mEq/l)</i>                   |               |      |
| < 3,5                                    | 0,390         | 1,48 |
| 3,5-4,9                                  | 0             | 1    |
| 5,0-5,5                                  | 0,303         | 1,35 |
| > 5,5                                    | 0,736         | 2,09 |
| <i>Determinación de troponina</i>        |               |      |
| Negativa                                 | 0             | 1    |
| Positiva                                 | 0,557         | 1,75 |

|                                                                  |       |      |
|------------------------------------------------------------------|-------|------|
| <i>Clase funcional de la NYHA al ingreso</i>                     |       |      |
| I-II-III                                                         | 0     | 1    |
| IV                                                               | 0,491 | 1,63 |
| <i>Frecuencia respiratoria (rpm)</i>                             |       |      |
| < 25                                                             | 0     | 1    |
| 25-29                                                            | 0,297 | 1,35 |
| ≥ 30                                                             | 0,523 | 1,69 |
| <i>¿Se observan síntomas de bajo gasto cardíaco?<sup>a</sup></i> |       |      |
| No                                                               | 0     | 1    |
| Sí                                                               | 0,390 | 1,48 |
| <i>Saturación de oxígeno (%)</i>                                 |       |      |
| 95-100                                                           | 0     | 1    |
| 90-94                                                            | 0,171 | 1,19 |
| 84-89                                                            | 0,296 | 1,34 |
| ≤ 85%                                                            | 0,512 | 1,67 |
| <i>¿Algún episodio asociado con SCA?<sup>b</sup></i>             |       |      |
| No                                                               | 0     | 1    |
| Sí                                                               | 0,704 | 2,02 |
| <i>¿Se observa hipertrofia en el ECG?<sup>c</sup></i>            |       |      |
| No                                                               | 0     | 1    |
| Sí                                                               | 0,464 | 1,59 |
| <i>Creatinina (mg/dl)</i>                                        |       |      |
| < 1,5                                                            | 0     | 1    |

[http://meessi-ahf.risk.score-calculator-ica-  
sems.portalsems.org](http://meessi-ahf.risk.score-calculator-ica-<br/>sems.portalsems.org).

ORIGINAL ARTICLE

# Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, for the PARAGON-HF Investigators and Committees

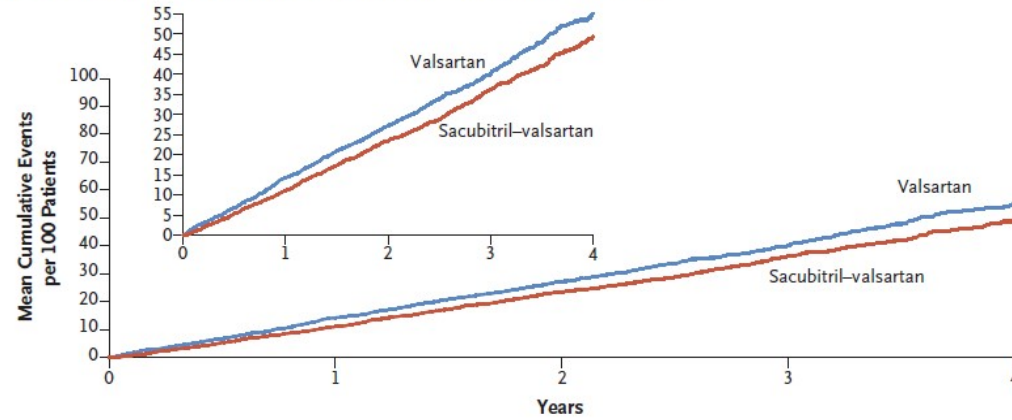
This article was published on September 1, 2019, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1908655

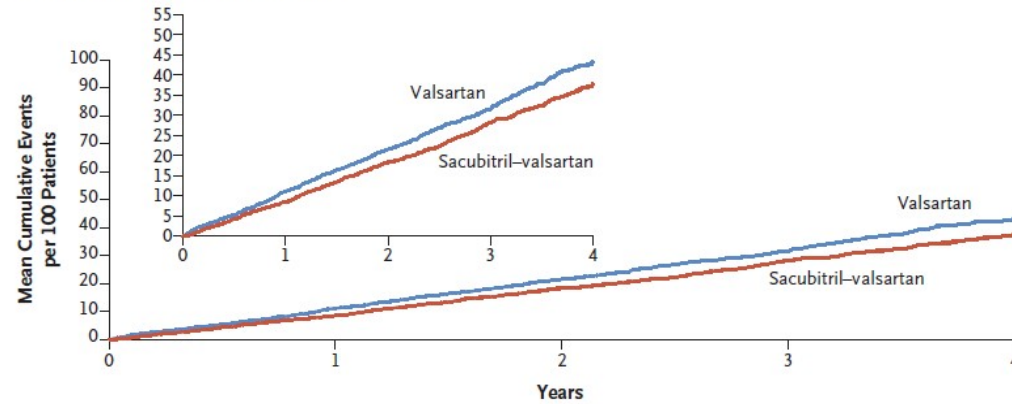
**Table 2. Primary and Secondary Outcomes.\***

| Outcome                                                                        | Sacubitril–Valsartan<br>(N = 2407) | Valsartan<br>(N = 2389) | Ratio or Difference<br>(95% CI) |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| <b>Primary composite outcome and components</b>                                |                                    |                         |                                 |
| Total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes† |                                    |                         | RR, 0.87 (0.75–1.01)            |
| Total no. of events                                                            | 894                                | 1009                    |                                 |
| Rate per 100 patient-yr                                                        | 12.8                               | 14.6                    |                                 |
| Total no. of hospitalizations for heart failure                                | 690                                | 797                     | RR, 0.85 (0.72–1.00)            |
| Death from cardiovascular causes — no. (%)                                     | 204 (8.5)                          | 212 (8.9)               | HR, 0.95 (0.79–1.16)            |
| <b>Secondary outcomes</b>                                                      |                                    |                         |                                 |
| Change in NYHA class from baseline to 8 mo — no./total no. (%)                 |                                    |                         | OR, 1.45 (1.13–1.86)            |
| Improved                                                                       | 347/2316 (15.0)                    | 289/2302 (12.6)         |                                 |
| Unchanged                                                                      | 1767/2316 (76.3)                   | 1792/2302 (77.8)        |                                 |
| Worsened                                                                       | 202/2316 (8.7)                     | 221/2302 (9.6)          |                                 |
| Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo‡                                 | –1.6±0.4                           | –2.6±0.4                | Difference, 1.0 (0.0–2.1)       |
| Renal composite outcome — no. (%)§                                             | 33 (1.4)                           | 64 (2.7)                | HR, 0.50 (0.33–0.77)            |
| Death from any cause — no. (%)                                                 | 342 (14.2)                         | 349 (14.6)              | HR, 0.97 (0.84–1.13)            |

**A Total Hospitalizations for Heart Failure and Death from Cardiovascular Causes**



**B Total Hospitalizations for Heart Failure**



**C Death from Cardiovascular Causes**

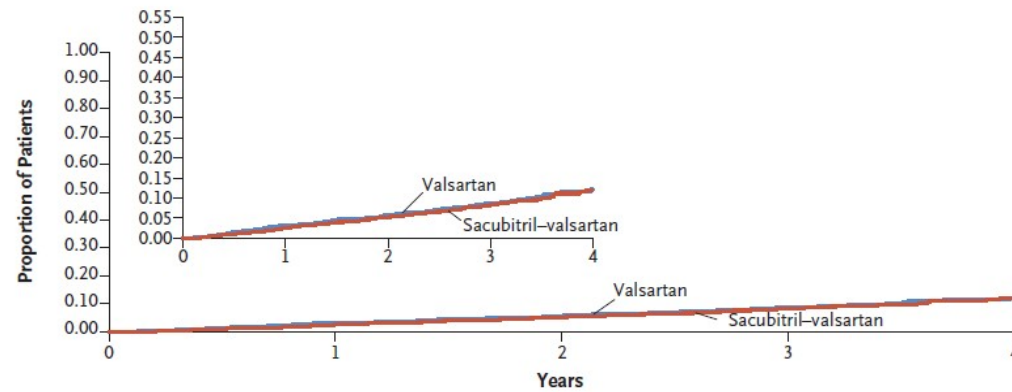
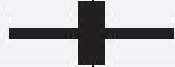


**Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.**

| Event                                                            | Sacubitril–Valsartan<br>(N = 2407) | Valsartan<br>(N = 2389) | P Value |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------|
| Hypotension with systolic blood pressure <100 mm Hg<br>— no. (%) | 380 (15.8)                         | 257 (10.8)              | <0.001  |
| Elevated serum creatinine — no. (%)                              |                                    |                         |         |
| ≥2.0 mg/dl                                                       | 261 (10.8)                         | 328 (13.7)              | 0.002   |
| ≥2.5 mg/dl                                                       | 97 (4.0)                           | 109 (4.6)               | 0.36    |
| ≥3.0 mg/dl                                                       | 38 (1.6)                           | 40 (1.7)                | 0.79    |
| Elevated serum potassium — no./total no. (%)                     |                                    |                         |         |
| >5.5 mmol/liter                                                  | 316/2386 (13.2)                    | 361/2367 (15.3)         | 0.048   |
| >6.0 mmol/liter                                                  | 75/2386 (3.1)                      | 101/2367 (4.3)          | 0.04    |
| Angioedema — no. (%)                                             | 14 (0.6)                           | 4 (0.2)                 | 0.02    |
| Liver-related adverse event — no. (%)                            | 151 (6.3)                          | 178 (7.5)               | 0.11    |

|        |          |                                                                                     |                                                                                     |                  |
|--------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Sex    |          |                                                                                     |                                                                                     |                  |
| Male   | 980/2317 |                                                                                     |  | 1.03 (0.85-1.25) |
| Female | 923/2479 |  |                                                                                     | 0.73 (0.59-0.90) |

|                                    |           |                                                                                     |                                                                                      |                  |
|------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Left ventricular ejection fraction |           |                                                                                     |                                                                                      |                  |
| ≤Median (57%)                      | 1048/2495 |  |                                                                                      | 0.78 (0.64-0.95) |
| >Median (57%)                      | 855/2301  |                                                                                     |  | 1.00 (0.81-1.23) |

ORIGINAL ARTICLE

# 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. Bělohávek, 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. Held, D.L. DeMets, K.F. Docherty, P.S. Jhund, O. Bengtsson, M. Sjöstrand, and A.-M. Langkilde, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators\*

This article was published on September 19, 2019, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1911303

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

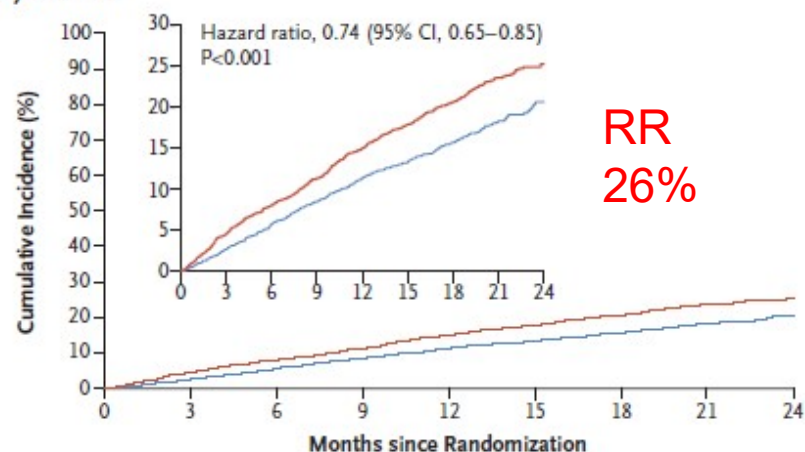
DAPA HF reclutó a 4744 pacientes con fracción de eyección reducida (New York Heart Association clase II a IV), fracción de eyección ventricular izquierda de 40% o menos, y concentración moderadamente elevada de péptido natriurético pro-B de tipo N-terminal, y los asignó al azar a dapagliflozina diaria 10 mg o placebo.

Los pacientes recibían una excelente terapia de su IC que incluía un inhibidor del sistema renina-angiotensina en 94%, un bloqueante  $\beta$  en 96%, un antagonista del receptor de mineralocorticoides en 71% y sacubitril/valsartán en 11%.

Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados, con fracción de eyección ventricular izquierda media de 31%, enfermedad renal crónica en 41%, **y diabetes en 42%.**

— Placebo — Dapagliflozin

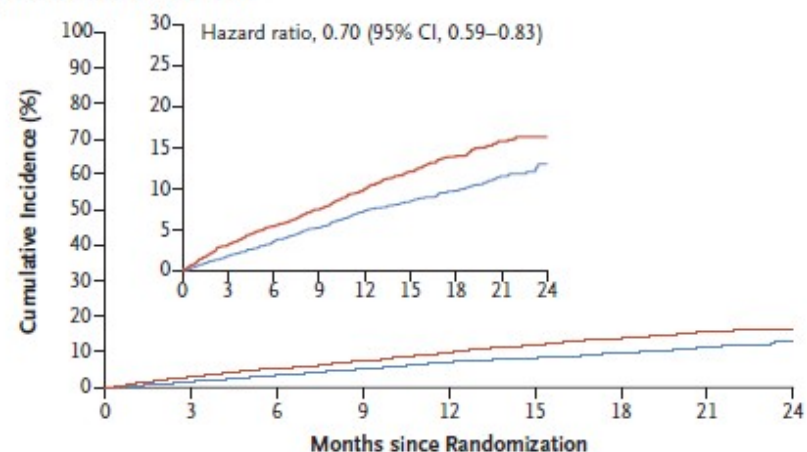
### A Primary Outcome



#### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo       | 2371 | 2258 | 2163 | 2075 | 1917 | 1478 | 1096 | 593 | 210 |
| Dapagliflozin | 2373 | 2305 | 2221 | 2147 | 2002 | 1560 | 1146 | 612 | 210 |

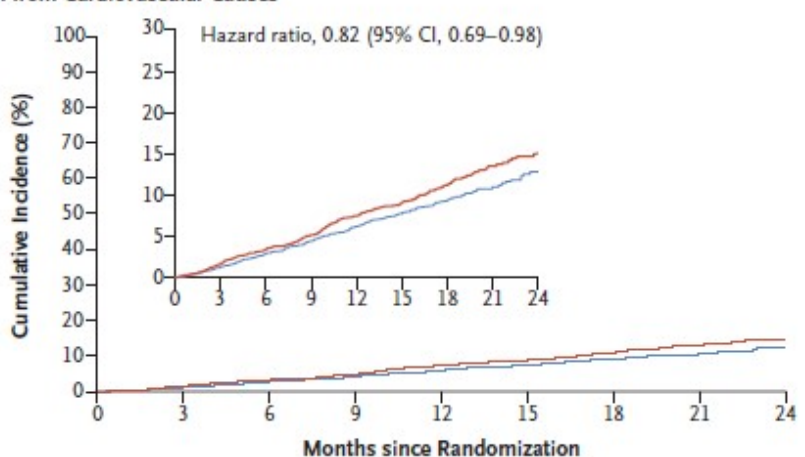
### B Hospitalization for Heart Failure



#### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo       | 2371 | 2264 | 2168 | 2082 | 1924 | 1483 | 1101 | 596 | 212 |
| Dapagliflozin | 2373 | 2306 | 2223 | 2153 | 2007 | 1563 | 1147 | 613 | 210 |

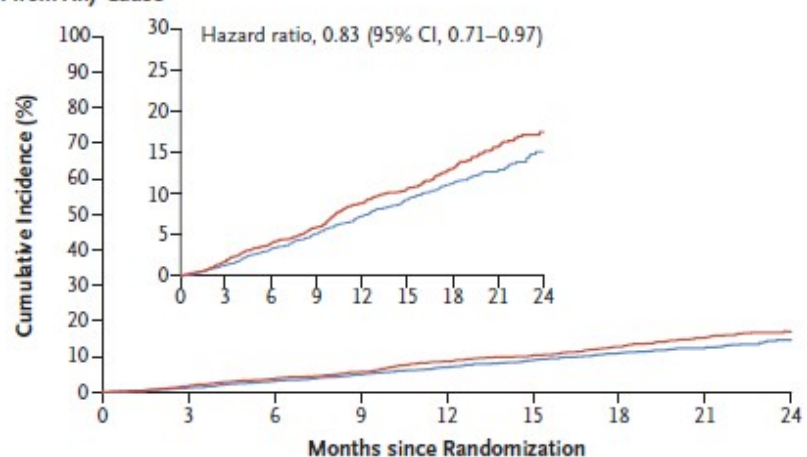
### C Death from Cardiovascular Causes



#### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo       | 2371 | 2330 | 2279 | 2230 | 2091 | 1636 | 1219 | 664 | 234 |
| Dapagliflozin | 2373 | 2339 | 2293 | 2248 | 2127 | 1664 | 1242 | 671 | 232 |

### D Death from Any Cause



#### No. at Risk

|               |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo       | 2371 | 2330 | 2279 | 2231 | 2092 | 1638 | 1221 | 665 | 235 |
| Dapagliflozin | 2373 | 2342 | 2296 | 2251 | 2130 | 1666 | 1243 | 672 | 233 |