



ASIHP

2024
POST-MIDYEAR

12 FEBRERO 2025 • BARCELONA

AMGEN®



Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-
Hepatología

Ismael Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-Hepatología



- 1. RIÑÓN:** Insuficiencia renal crónica. Últimas evidencias de su tratamiento farmacológico.
- 2. HÍGADO:** Anticoagulantes en cirrosis. MASLD. Beta bloqueantes no selectivos en cirrosis.
- 3. OBESIDAD:** Obesidad como situación clínica que condiciona la farmacocinética de otros tratamientos. Obesidad como problema de salud a tratar con fármacos.
- 4. INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO**

Nuevas melodías en Farmacoterapia

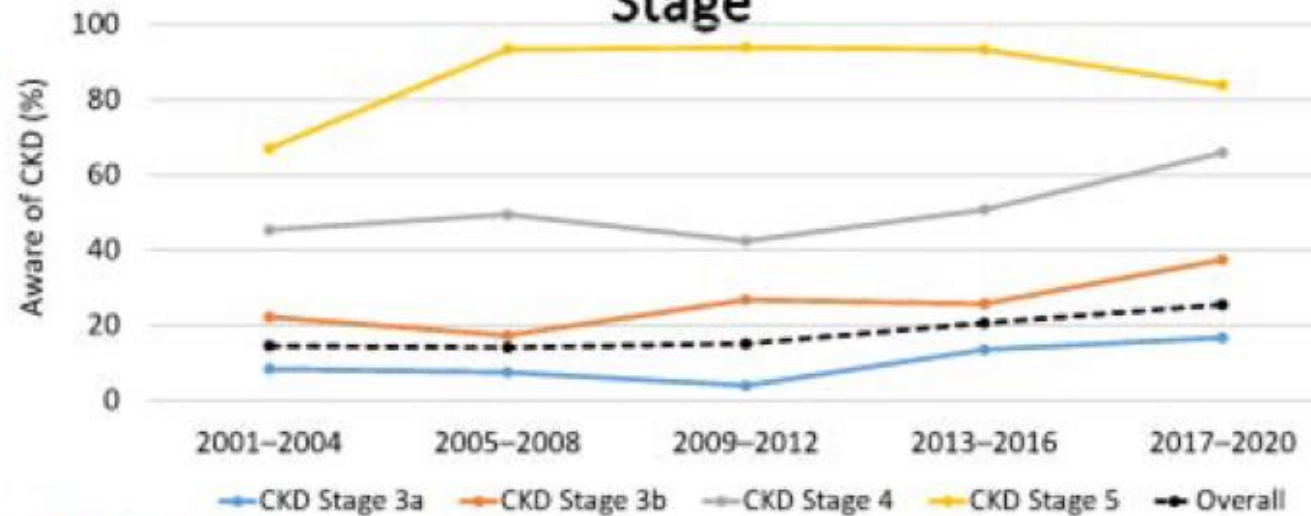
Insuficiencia renal crónica (CKD)



Reach of Chronic Kidney Disease (CKD) in the U.S.

- 14% of U.S. adults estimated to have CKD (~ 37 million)
- Top 2 causes for CKD are diabetes and high blood pressure
- \$87.2 billion with CKD; additional \$37.3 billion for ESKD (Medicare)

Trends in Kidney Disease Awareness among U.S. Adults with CKD Stages 3–5, by CKD Stage



España: 15,1 % (SEN-2022)

Historical methods to slow progression of CKD

Lifestyle



Healthy diet



Physical activity



Stop use of tobacco products



Weight management

Healthy and diverse diet

- More plant-based than animal-based
- Decrease ultra processed foods
- Avoid high protein intake ($> 1/3$ g/kg)
- < 2 ga sodium/day

Moderate-intensity physical activity

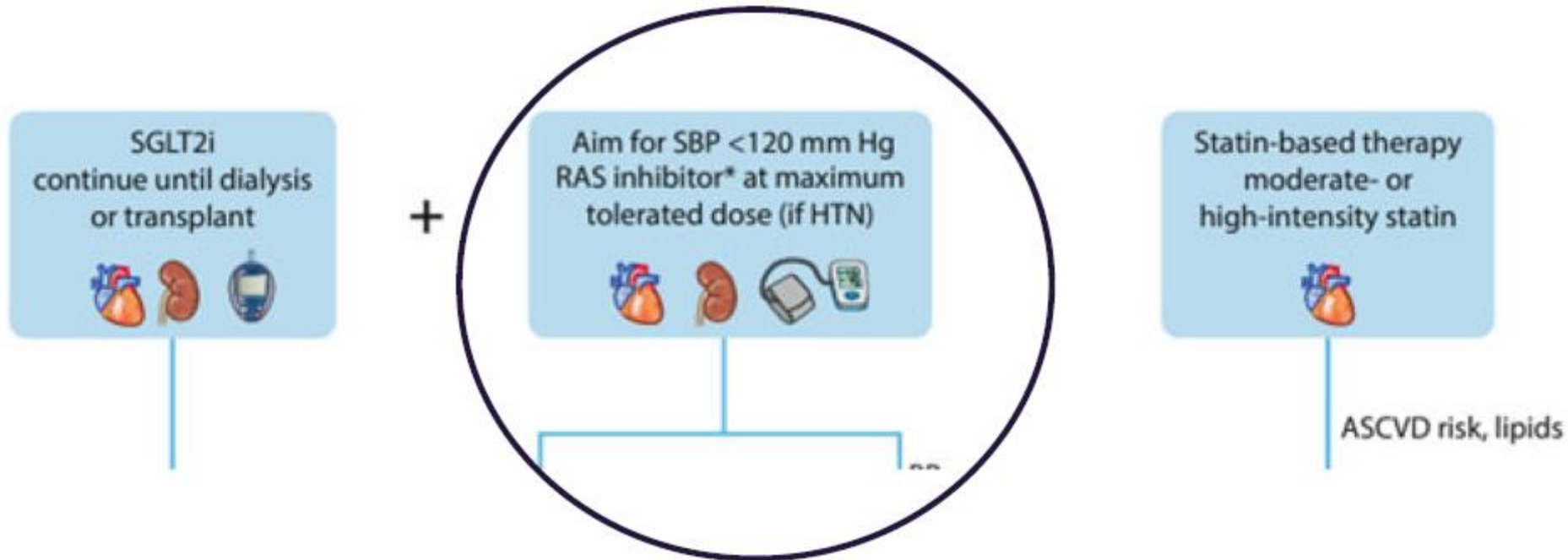
- 150 min/week at least OR
- Level compatible with CV and physical tolerance

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Insuficiencia renal crónica (CKD)



First-line drug therapy for most patients



Nuevas melodías en Farmacoterapia

Insuficiencia renal crónica (CKD)



1. IECAs y ARA-II (Actuación sobre el SRA)
2. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (Inhibidores SGLT2)
3. Antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides (RM): Finerenona
4. Agonistas de GLP1

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Insuficiencia renal crónica (CKD)



1.- IECAs y ARA II - SRA

Guideline Recommendations

KDIGO CKD 2024 & DM 2022

Recommend
ACEI/ARB if T2D,
HTN and
albuminuria

Consider ACEI/ARB
if T2D, albuminuria
and normal BP

ADA SOC 2024

ACEI/ARB
demonstrate
reduced CV events

Should use
ACEI/ARB first if
also have
albuminuria

ACC/AHA HTN 2017

Adult with CKD
stage 3-5 OR
stage 1-
2+albuminuria,
use ACEi then ARB
if ACEi not
tolerated

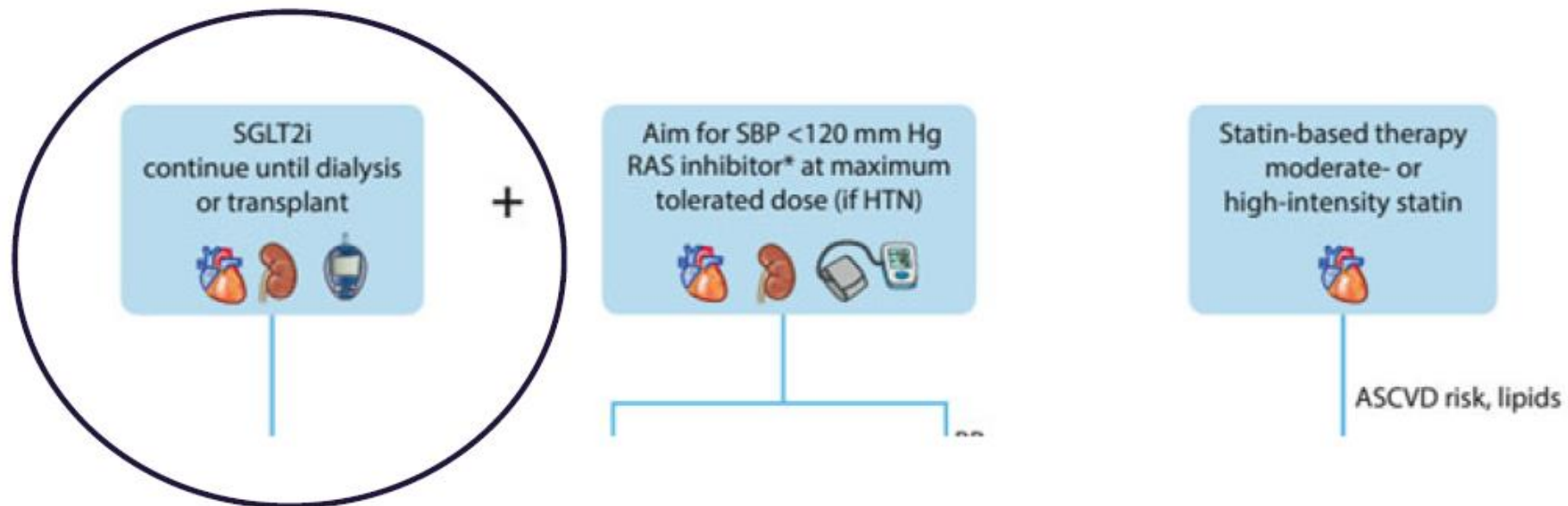
ACEI/ARB titrated to maximum tolerated dose
AVOID combination of ACEi, ARB and direct renin inhibitor

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Insuficiencia renal crónica (CKD)



First-line drug therapy for most patients



2.- Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (Inhibidores SGLT2)

Proven Benefits of SGLT2i in CKD With AND Without T2D

Slow eGFR
decline

Decrease
albuminuria

Increase time to
end stage
kidney disease

Mortality**

- Enlentecen el declinar de la tasa de FG estimada (eGFR)
- Disminuyen albuminuria
- Incrementan tiempo hasta enfermedad renal terminal
- Disminuyen mortalidad en ERC

2.- Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (Inhibidores SGLT2)

Guideline Recommendations

ADA SOC 2024

SGLT2i if eGFR \geq 20 and UACR \geq 200 mg/g (A)

SGLT2i if eGFR \geq 20 and UACR normal to 200 mg/g (B)

If UACR \geq 300 mg/g, 30% reduction to slow progression (B)

KDIGO CKD 2024

T2D, CKD, eGFR \geq 20

eGFR \geq 20 and UACR \geq 200

CKD, HF

Suggest eGFR 20 to 45 with UACR $<$ 200

- APPROPRIATE to use dapagliflozin or empagliflozin in non-diabetics with UACR of at least 200 mg/g based on DAPA-CKD and EMPA Kidney

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Insuficiencia renal crónica (CKD)



- **IECAs y ARA II (SRA)** permanecen como **base** para evitar o enlentecer la progresión en la ERC
 - **Inhibidores SGLT2** (Empaglifozina y Dapaglifozina) pueden ser empleados para el mismo objetivo en pacientes con y sin DM2
 - **Semaglutida (GLP1)** y **finerenona** en pacientes con DM2
 - El uso de medicamentos en **fases tempranas** y en pacientes bien seleccionados genera beneficios clínicos
1. **ACEI/ARB remain the backbone of slowing CKD progression.**
 2. **Empagliflozin and dapagliflozin can be used for slowing CKD progression for patients with and without T2D.**
 3. **Semaglutide and finerenone can be used for slowing CKD progression for patients with T2D.**
 4. **Using the agents in the appropriate patients early in CKD will provide the greatest benefit.**

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-Hepatología



1. **RIÑÓN:** Insuficiencia renal crónica. Últimas evidencias de su tratamiento farmacológico.
2. **HÍGADO:** Anticoagulantes en cirrosis. MASLD. Beta bloqueantes no selectivos en cirrosis.
3. **OBESIDAD:** Obesidad como situación clínica que condiciona la farmacocinética de otros tratamientos. Obesidad como problema de salud a tratar con fármacos.
4. **INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO**

Coagulation Alterations in Cirrhosis (FIX)

Cirrhosis significantly increases VTE risk compared to non-cirrhosis
OR 1.7 (95%CI 1.33 to 2.2, $p < 0.0001$)

Alterations that increase coagulation

- ↑ Factor VIII
- ↑ von Willebrand Factor
- ↑ PAI
- ↓ Antithrombin III
- ↓ Protein C & S

Alterations that decrease coagulation

- ↓ Vitamin K
- ↓ platelets
- ↓ fibrinogen
- ↓ Factors II, V, VII, IX, X
- ↑ t-PA



“Auto-Anticoagulated”

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Anticoagulación en Cirrosis hepática



Farmacocinética en la enfermedad hepática

1.- La **cinética de medicamentos** en la enfermedad hepática puede estar **alterada** por

- La propia alteración de la función hepática
- Shunt portosistémico

2.- El aclaramiento o **metabolismo hepático de los medicamentos depende de:**

- Flujo sanguíneo hepático
- Actividad de las enzimas metabólicas hepáticas
- Concentración libre de fármaco
- Unión a proteínas plasmáticas
 - Albumina y alfa glicoproteínas disminuidas

LA ACTIVIDAD METABÓLICA DE CYP3A4 PUEDE ESTAR DISMINUIDA HASTA EL 40 % EN CHILD PUGH CLASE C

Kinetics in Liver Disease

- Kinetics of medications in liver disease may be altered by:
 - Impaired liver function
 - Portosystemic shunts
- Hepatic medication clearance depends on:
 - Liver blood flow
 - Activity of drug-metabolizing enzymes
 - Free drug concentration
 - Protein binding
 - Reduced albumin & acid α -glycoprotein

Child-Pugh Class C

Metabolic ratio of CYP3A4 can be decreased by \approx 40%

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Anticoagulación en Cirrosis hepática

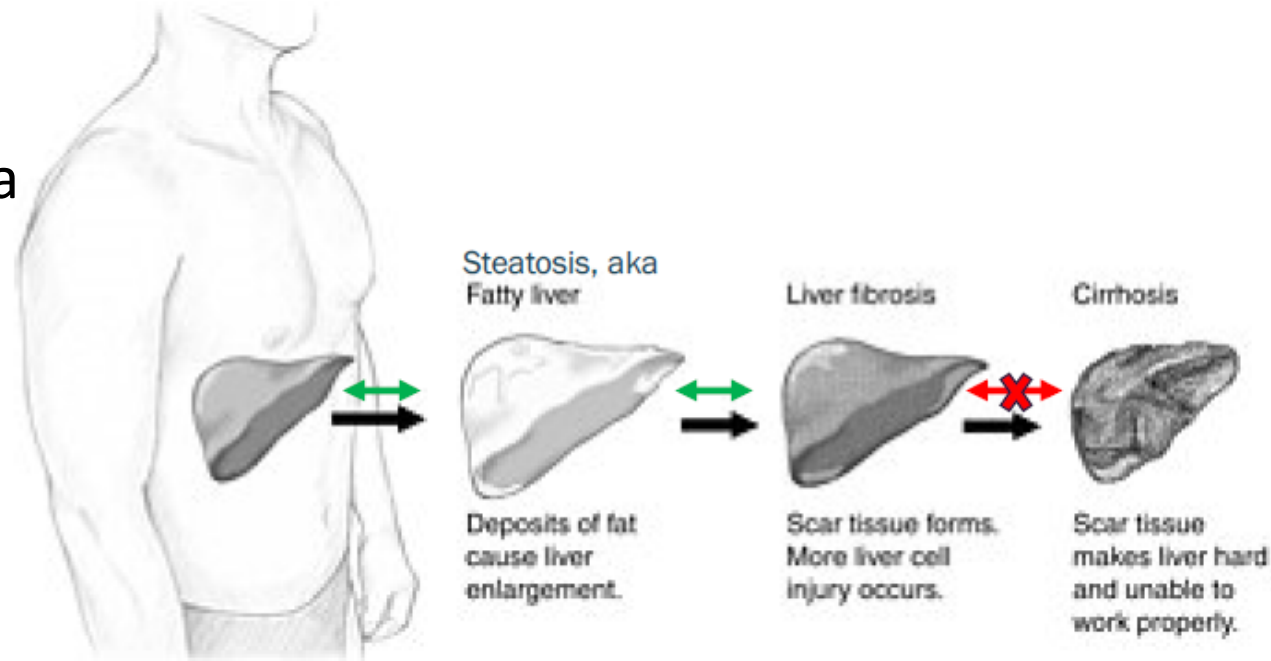


- Los marcadores de coagulación comúnmente utilizados relacionado con procedimientos probablemente sean incorrectos en pacientes cirróticos
- Los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) podrían ser utilizados en el paciente cirrótico
- La profilaxis de la ETV no ha conseguido demostrar reducción significativa de la enfermedad
 - Pero no incrementa el riesgo de sangrado
- Commonly used markers of procedure-related bleeding are likely wrong
- DOACs could potentially be used in cirrhosis
 - Apixaban may be favored?
 - Why low dabigatran experience?
- VTE prophylaxis has failed to demonstrate significant reduction
 - No increased risk of bleeding

SLD = Esteatosis Hepática

Risks of SLD

- SLD represents **progressive spectrum** of liver disease: steatosis → steatohepatitis → fibrosis → cirrhosis
- Patients with MASH and advanced fibrosis (F2-4) – aka “at-risk MASH” – more likely to experience liver-related events and mortality
- Incidence of liver-related complications due to MASH-related cirrhosis expected to increase 2-3x by 2030
- Most common cause of death in patients with MASLD without advanced fibrosis: cardiovascular disease





Notas sobre la farmacoterapia

- La farmacoterapia a menudo se reserva para pacientes con MASH y fibrosis F2-F3 que no pueden alcanzar sus objetivos de pérdida de peso.
- Solo un fármaco disponible (FDA): RESMETIROM
- Otros fármacos con indicaciones metabólicas (DMT2, obesidad) y con beneficios conocidos en MASH podrían ser considerados:
 - Pioglitazona
 - Semaglutide
 - Tirzepatide
- Vitamina E puede ser también una alternativa

Approach to Pharmacotherapy

- Pharmacotherapy often reserved for patients with MASH and F2-3 fibrosis who are unable to achieve weight loss goals
- Only one FDA-approved agent: resmetirom (*Rezdiffra*)
- Other agents used for other metabolic indications (e.g., T2DM or obesity) with known benefits in MASH should be considered
 - Pioglitazone
 - Semaglutide
 - Tirzepatide
- In absence of other indications, vitamin E may be considered

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica (MASLD)



Agonista selectivo del receptor beta de la hormona tiroidea



Resmetirom (*Rezdiffra*™)

- **MOA:** thyroid hormone receptor beta-(THR- β) selective agonist
- **Dosage Form:** oral tablet
- **Dose:** 80 mg once daily (<100 kg ABW) or 100 mg once daily (\geq 100 kg ABW)
- **ADRs:** diarrhea (26-33%), nausea (17-22%), pruritis (8-12%), and increased ALT/AST
- **Warnings:** gallbladder-related adverse events, hepatotoxicity
- **Contraindications:** None
- **Other:**
 - Metabolism: hepatic via CYP2C8
 - Significant drug interactions exist

FDA-approved for
non-cirrhotic MASLD
in 03/2024

Nota de la AEMPS:

- Iniciada evaluación en Junio 2024
- MASH en adultos con fibrosis

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica (MASLD)



Agents on the Horizon

Agent	Mechanism of Action	Clinical Trial Status	To Watch For
pegozafermin	FGF21 analog	Published Phase 2b, Entering Phase 3	ENLIGHTEN trials
efruxifermin	FGF21 analog	Published Phase 2b, Entering Phase 2b/3	SYNCHRONY trials
miricorilant	selective cortisol modulator	Published Phase 1b, Entering Phase 2b	MONARCH trial
survodutide	glucagon/GLP-1 receptor dual agonist	Published Phase 2	--

Abbreviations: FGF21 = fibroblast growth factor 21; GLP-1 = glucagon-like peptide-1

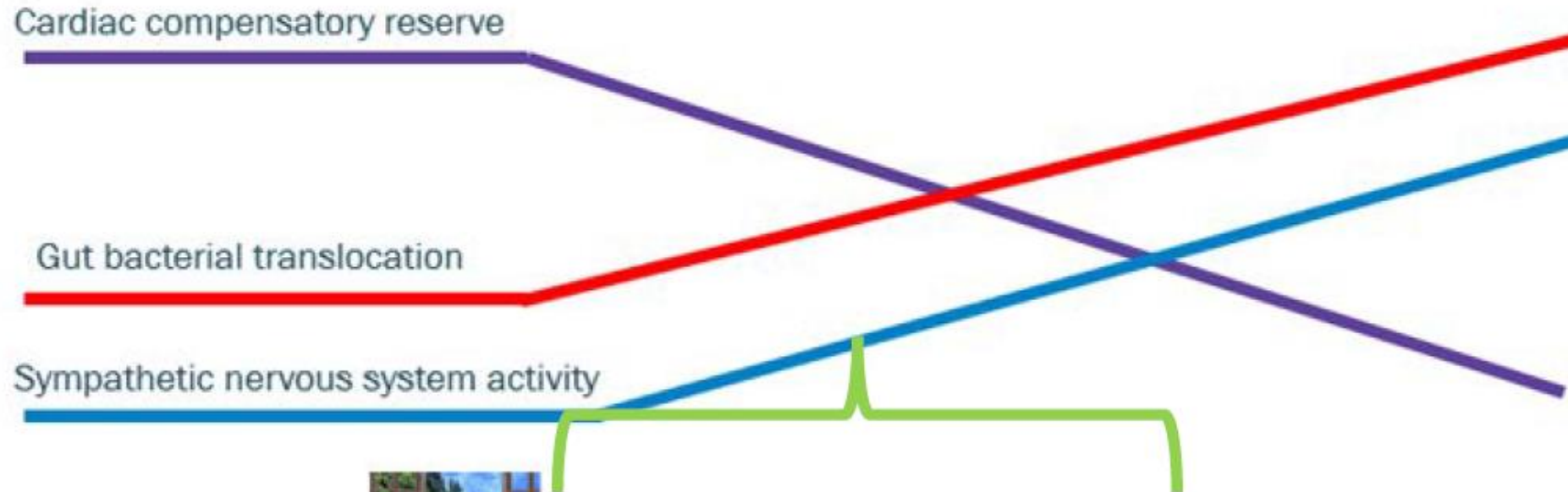
- Análogos de FGF21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21)
- Modulador selectivo del receptor de glucocorticoides
- Agonista dual de los receptores de glucagón/GLP-1

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Beta bloqueantes no selectivos en cirrosis hepática



Hypothesis of the therapeutic window for non-selective β -blockers (BB) in cirrhosis



- Propranolol
- Nadolol
- Carvedilol

Early Cirrhosis

- Cardiac reserve intact
- No bacterial translocation
- No increase in sympathetic tone



BB have no effect on survival

Compensated/Decompensated Cirrhosis

- Cardiac reserve intact but starting to decrease
- Increased risk of bacterial translocation
- Sympathetic activity starts increasing

BB improve survival:

- ↓ variceal bleeding
- ↓ bacterial translocation



End-stage Cirrhosis

- Impaired cardiac reserve
- Increased bacterial translocation
- Maximum sympathetic activity

BB may reduce survival:

- Negative impact on cardiac reserve

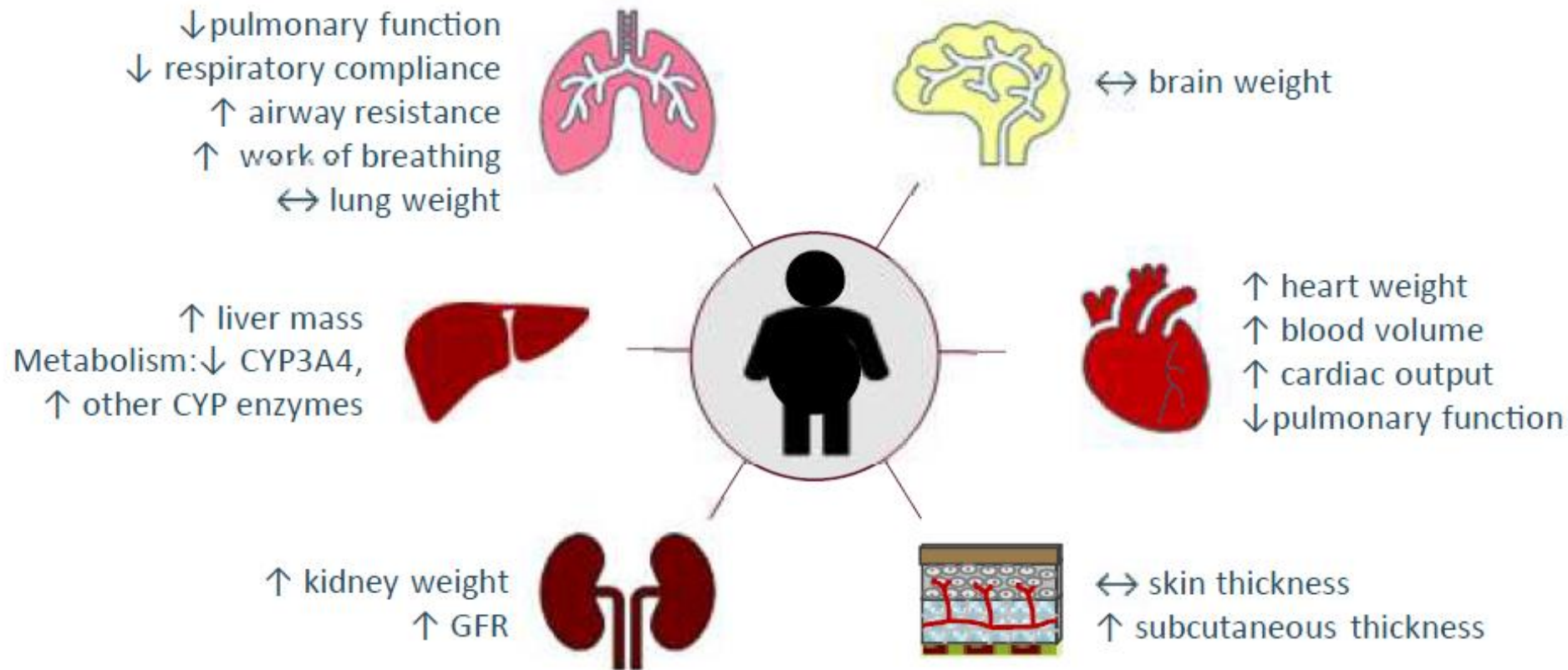
Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-Hepatología



- 1. RIÑÓN:** Insuficiencia renal crónica. Últimas evidencias de su tratamiento farmacológico.
- 2. HÍGADO:** Anticoagulantes en cirrosis. MASLD. Beta bloqueantes no selectivos en cirrosis.
- 3. OBESIDAD:** Obesidad como situación clínica que condiciona la farmacocinética de otros tratamientos. Obesidad como problema de salud a tratar con fármacos.
- 4. INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO**

Physiologic changes with obesity





Principles of Drug Dosing in Obesity

- El **peso magro corporal** (LBW) aumenta al aumentar la grasa, por lo que el **peso teórico ideal** (IBW) subestima el peso magro corporal, especialmente en la obesidad extrema.
- El volúmen de sangre y el aclaramiento renal aumentan con la obesidad, pero el aumento no es proporcional al aumento del peso corporal real, especialmente en pacientes con obesidad severa.
- La dosificación de medicamentos basada en parámetros poblacionales estimados no es aplicable en obesidad severa por lo que a menudo debemos recurrir a una evaluación de la dosis proporcional.

1. Key Takeaway

Lean body weight (LBW) increases with increasing fat weight so IBW underestimates LBW especially in extreme obesity.

2. Key Takeaway

Blood volume and renal clearance (GFR or CrCl) increases with obesity, but increase is NOT proportional to increase in actual body weight especially in patients with more severe obesity.

3. Key Takeaway

Drug dosing based on population parameter estimates not applicable with severe obesity, so often must rely on assessments of dose proportionality.

Nuevas melodías en Farmacoterapia

Obesidad



- La **evidencia** de alta calidad es **escasa** para la dosificación de medicamentos en pacientes con obesidad extrema
- Muchos estudios utilizan **parámetros farmacocinéticos en lugar de resultados clínicos**
- Los regímenes de dosificación deben individualizarse sopesando los riesgos y beneficios de usar dosificaciones agresivas

1. Key Takeaway

High quality evidence is sparse for dosing medications in patients with extreme forms of obesity.

2. Key Takeaway

Many studies utilize pharmacokinetic parameters vs. clinical outcomes

3. Key Takeaway

Dosing regimens must be individualized weighing risks & benefits of using aggressive dosing regimens



Review of Obesity Treatment in the Outpatient Setting

Pharmacotherapy Recommendations

- Pharmacologic Intervention Indications:
 - Adjunct to diet and exercise in patients with...
 - BMI ≥ 30 kg/m² OR
 - BMI ≥ 27 kg/m² and ≥ 1 weight-associated comorbidity

Short-Term Use

- Phentermine*
- Diethylpropion*
- Phendimetrazine
- Benzphetamine

Chronic Use

- Phentermine/Topiramate
- Naltrexone/Bupropion
- Liraglutide, Semaglutide, and Tirzepatide
- Orlistat

The Risks of GLP-1s

Common Adverse Effects

- Gastrointestinal
- Fatigue
- Headache
- Increased lipase
- Tachycardia

More Severe Adverse Effects

- Pancreatitis
- Gastroparesis
- Acute kidney injury
- Gallbladder disease

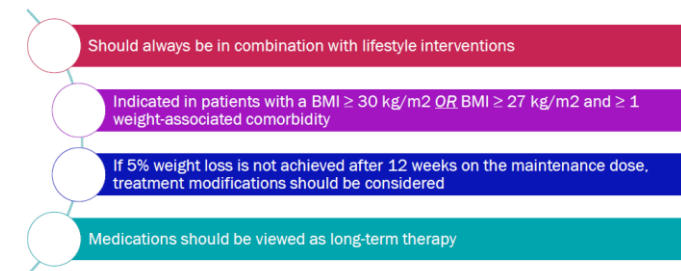
Depression and Suicidality

- Mixed results leaning towards minimal risk

Principios del tratamiento farmacológico de la obesidad

- Siempre debe ser en combinación con **intervenciones sobre el estilo de vida**
- Indicado en pacientes con **IMC > 30 Kg/m²** o > 27 Kg/m² con **≥ 1** comorbilidad asociada al peso
- Si no se logra una pérdida de peso del 5 % después de 12 semanas con la dosis de mantenimiento, considerar **modificaciones de tratamiento**
- El tratamiento debe considerarse como una **terapia a largo plazo**

Pharmacotherapy Basic Principles



Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-Hepatología



- 1. RIÑÓN:** Insuficiencia renal crónica. Últimas evidencias de su tratamiento farmacológico.
- 2. HÍGADO:** Anticoagulantes en cirrosis. MASLD. Beta bloqueantes no selectivos en cirrosis.
- 3. OBESIDAD:** Obesidad como situación clínica que condiciona la farmacocinética de otros tratamientos. Obesidad como problema de salud a tratar con fármacos.
- 4. INTERVENCIÓN DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO**



Reversión del tratamiento anticoagulante

- Los anticoagulantes son medicamentos de alto riesgo que pueden requerir reversión en el contexto de sangrado o procedimientos invasivos.
- La decisión de revertir y el método de reversión de la anticoagulación requieren una discusión interprofesional y la consideración de factores clave.
- Tras la reversión, evaluar la idoneidad de reanudar la anticoagulación es importante para minimizar el riesgo de tromboembolismo.

- Anticoagulants are high-risk medications that may require reversal in the setting of bleeding or invasive procedures
- The decision to reverse and method of anticoagulation reversal require an interprofessional discussion and consideration of key pillars
- Assessing the appropriateness of resuming anticoagulation after reversal is important to minimize thromboembolic risk



Infarto agudo de miocardio

- La variabilidad de la presión arterial es un enfoque emergente en pacientes con accidente cerebrovascular, siendo imprescindible una gestión cuidadosa de la farmacoterapia.
- Los datos sobre tenecteplasa en pacientes adultos y pediátricos son limitados, por lo que estudios futuros podrían establecer un estándar de atención.
- El farmacéutico es un miembro crítico del equipo de ictus tanto en el punto de atención como en el desarrollo de protocolos, estrategias y procedimientos para tratar a pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo.

- Key Takeaway #1
 - Blood pressure variability is an emerging focus in the stroke population, and thoughtful pharmacologic management is imperative
- Key Takeaway #2
 - Data regarding tenecteplase in patients presenting in the extended window and pediatrics is limited, future studies may alter standard of care for these patients
- Key Takeaway #3
 - EM pharmacists are critical members of the stroke team both at the bedside and in developing protocols, policies, and procedures for treating patients with acute ischemic stroke in their health systems



Síndrome cardio-metabólico-renal (CKM)

- Los tres nuevos pilares emergentes en pacientes con CKM son los inhibidores de SGL2, los antagonistas del receptor mineralocorticoide (MRAs) y los agonistas del receptor GLP1.
 - El inicio del tratamiento debe estar condicionado por comorbilidades y también, el balance la función renal, potasio, presión arterial y costes.
 - Al igual que con otras patologías, este enfoque puede considerarse como polifarmacia terapéutica y puede ser gestionada por un farmacéutico.
- Three new pillars are emerging for patients with the CKM Phenotype: SGLT2-inhibitors, MRAs, and GLP1 receptor agonists.
 - Initiation will be based on comorbidities and also balancing renal function, potassium, blood pressure, and cost.
 - As with heart failure, this approach can be considered therapeutic polypharmacy” and can be managed by a pharmacist.



Demostrar impacto y valor de los Servicios de Farmacia Clínica

- **La estandarización de los resultados y las medidas es fundamental para caracterizar los servicios de farmacia clínica.**
 - Promueve la evaluación de las mejores prácticas que sean generalizables para describir el impacto de estas prácticas de la farmacia clínica.
- **Utiliza estrategias de implementación y aplicación de cuidados basados en métricas y mediciones.**
 - Promueve intervenciones farmacéuticas con resultados: Valor clínico, calidad de vida o eficiencia económica
- **La transición a un modelo de atención basado en medición y métricas utilizando metodología estándar permite optimización de los servicios**
 - Se alinea con las prioridades de legisladores, responsables de políticas sanitarias, organizaciones de atención médica y otros profesionales de la salud

Standardization of outcomes and measures are critical to characterize clinical pharmacy services!
Promotes best practice research that is generalizable to describe the impact of clinical pharmacy practice areas.

Utilize strategies for the implementation and application of measurement-based care.
Promotes pharmacist practitioner impact on patient quality of life, clinical value and economic outcomes.

Transitioning to measurement-based care using standard methodology results in optimization and expansion of services.
Aligns with relevant priorities of lawmakers, policymakers, health care organizations and other health care professionals.



Nuevas melodías en Farmacoterapia

Cardiología-Nefrología-Neumología-
Hepatología

Ismael Escobar Rodríguez