



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO

EL INFLIXIMAB AUNADO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL  
MEJORA LA CLASE FUNCIONAL Y LA FEVI EN LOS PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA COMPARADO CON AQUELLOS  
CON SOLO TRATAMIENTO CONVENCIONAL ESTUDIO  
COMPARATIVO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS  
DEL ISSSTE.

Trabajo de Investigación que presenta:  
DR. JORGE MANUEL SALGADO RAMIREZ.

Para Obtener el Diploma de la Especialidad  
MEDICINA INTERNA

Asesor de Tesis:  
DR. CARLOS LENIN PLIEGO

No. De Registro de Protocolo:  
220.2008

2008



**ISSSTE**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MA. DEL CARMEN GARCÍA MARTÍNEZ.**  
COORDINADORA DE CAPADESI

---

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DRA. GABRIELA SALAS PEREZ.**  
PROFESOR TITULAR

---

**DR. CARLOS LENNIN PLIEGO.**  
ASESOR DE TESIS

---

**DRA. VICTORIA GOMEZ VAZQUEZ.**  
VOCAL DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

## AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: Sr. Martín Jorge Salgado Ocampo y Sra. María de los Santos Ramírez Hernández, por su apoyo y amor incondicionales, así como el gran ejemplo y valores que me han enseñado. Y han sido las personas que desde el primer momento me brindaron y me brindan todo el apoyo, colaboración y cariño sin ningún interés, son las personas por las cuales hoy por hoy puedo afirmar que, a pesar de haber venido solo a continuar mis estudios, jamás me he sentido así, porque ellos han estado a mi lado cada día durante estos años.

A MI ESPOSA: Haidée, por ser la persona que ha compartido su tiempo a mi lado, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A MIS HERMANOS: Jazmín y Elvis, porque a pesar de la distancia, el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A MI ASESOR: Dr. Pliego, por que además de ser un gran amigo, fue la guía imprescindible para la realización de esta tesis.

A MI AMIGA: Kika, por que gracias a ella he descubierto el verdadero significado de la amistad, gracias por tu apoyo.

A todas aquellas personas; médicos, enfermeras y pacientes que a lo largo de la especialidad me han dado una lección de vida y que sin su apoyo no estaría tan lejos.

## INDICE

---

RESÚMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	9
JUSTIFICACIÓN	11
MATERIALES Y METODOS	12
DISEÑO	13
GRUPOS	14
CRITERIOS	15
RESULTADOS Y ANALISIS DE DATOS	16
GRAFICAS	17
DISCUSION	19
ANEXOS	20
BIBLIOGRAFÍA	23
PALABRAS CLAVE:	INFLIXIMAB, INSUFICIENCIA CARDIACA, TNF ALFA.

## RESUMEN

---

La insuficiencia cardiaca es una de las patologías más frecuentes a nivel hospitalario en el servicio de medicina interna. Dentro de los avances en el conocimiento de su fisiopatología se sabe que el TNF es uno de los mejores predictores a corto plazo de mortalidad y falla cardiaca. Los efectos deletéreos del TNF- $\alpha$  como son: Promover la remodelación ventricular, disfunción endotelial, efecto inotrópico negativo, ruptura y disfunción ventricular izquierda, hipotensión y acidosis metabólica, de aquí la importancia de usar una terapia inmunológica que bloquee los efectos dañinos de esta citocina. El Infiximab es una inmunoglobulina GI-k anticuerpo monoclonal quimérico que se liga y neutraliza al FNT alfa. Por esto se pretendió demostrar que el uso de Infiximab en dosis bajas y en un periodo corto aunado al tratamiento convencional mejora la clase funcional en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en comparación con aquellos con sólo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

**MATERIALES Y METODOS:** Se identificaron a 60 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica donde se pretendió dividir en 2 grupos (grupo 1 y grupo 2) de 30 pacientes cada uno, así como estadificación de su clase funcional NYHA (New York Herat Asociación) a las 2, 4, y 6 semanas y ecocardiograma al inicio del estudio y a las 5 semanas, y administrar al grupo 1 infliximab a dosis de 5mg/Kg, en infusión continua durante 2 hrs., más tratamiento convencional al inicio y a las 3 semanas, y al grupo 2 se mantendría solo con tratamiento convencional. Se identificaron del período de abril a julio del 2008, los casos de insuficiencia cardiaca crónica clase funcional II y III, habiéndose detectado 60 casos en total, fueron excluidos 43 pacientes que corresponden al 71.7% debido a los criterios de exclusión como lo muestra la grafica 4. y el 28.3 % que corresponde al resto de los pacientes no aceptaron la aplicación del fármaco durante la entrevista para firma del consentimiento informado .

**RESULTADOS:** se distribuyeron en base a edad, sexo, clase funcional y criterios de exclusión y debido a la exclusión del total de la muestra recabada durante los 4 meses ya señalados no fue posible llevar a cabo la aplicación de Infiximab para poder evaluar los efectos de este sobre la Insuficiencia Cardiaca Crónica.

**CONCLUSIONES:** Esta bien demostrado los efectos deletéreos del FNT en la insuficiencia cardiaca hay pocos estudios que analizan los efectos benéficos en pacientes con insuficiencia cardiaca este estudio, pretendió demostrar esto, pero dado que las características de la población de pacientes con insuficiencia cardiaca en el Servicio de Medicina Interna de este hospital no fue posible la realización de la metodología planteada.

## ABSTRACT

---

Heart failure is one of the most frequent pathologies at the hospital in the internal medicine service. Among the advances in the understanding of its pathophysiology is known that TNF is one of the best predictors of short-term mortality and heart failure. The deleterious effects of TNF- $\alpha$  such as: Promote ventricular remodeling, endothelial dysfunction, negative inotropic effect, rupture and left ventricular dysfunction, hypotension and metabolic acidosis, hence the importance of using an immune therapy that blocks the harmful effects of this cytokine. The immunoglobulin Infliximab is a GI-k chimeric monoclonal antibody that binds to and neutralizes TNF-alpha. That is why this study try to demonstrate that the use of Infliximab in low doses and in a short period together with the conventional treatment improves functional class in patients with chronic heart failure compared with those with only conventional therapy in patients of internal medicine service of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos of the ISSSTE. Material and methods: We identified 60 patients with chronic heart failure which was intended to divide into 2 groups (group 1 and group 2) of 30 patients each, as well as its estatificación NYHA functional class (New York Herat associations) at 2, 4, and 6 weeks and echocardiogram at baseline and 5 weeks, and manage the group 1 infliximab 5mg/Kg dose, continuous infusion for 2 hrs. More conventional treatment at the start and 3 weeks, and the group would remain 2 only with conventional treatment. We identified the period from April to July 2008, cases of chronic heart failure functional class II and III have been detected 60 cases in total, 43 patients were excluded corresponding to 71.7% due to the exclusion criteria as shown in the graphic 4, and 28.3% that corresponds to the rest of the patients did not accept the application of the drug during an interview for signing of informed consent. Results: It was distributed based on age, sex, class functional and exclusion criteria and due to the exclusion of the total sample collected during the 4 months and indicated it was not possible to carry out the implementation of Infliximab in order to assess the impact of this on chronic heart failure. Conclusion: This well demonstrated the deleterious effects of TNF in heart failure there are few studies that analyze the beneficial effects in patients with heart failure this study tried to demonstrate this, but since the characteristics of the population of patients with heart failure in Medicine Service Internal this hospital was not possible to carry out the methodology raised.



## INTRODUCCIÓN

---

### INSUFICIENCIA CARDIACA

#### DEFINICION:

Es una condición en la que el daño funcional o estructural difuso de la miofibrilla (necrosis, apoptosis, isquémica o inflamación) o bien una sobrecarga hemodinámica excesiva, provoca disminución de la fuerza contráctil del corazón (por lo tanto de la fracción de expulsión); y consecuentemente aumentan los volúmenes ventriculares con o sin disminución del gasto cardiaco.

#### ETIOLOGIAS:

La insuficiencia cardiaca puede surgir como consecuencia de muchas formas de cardiopatías, la primera es por cardiopatía isquémica en segundo lugar en frecuencia las miocardiopatías, en tanto que causas menos comunes son las cardiopatías congénita, valvular e hipertensiva. <sup>(1)</sup>

#### FACTORES DESENCADENANTES:

Al valorar a personas con insuficiencia cardiaca, es importante identificar no sólo la causa *subyacente* o primaria sino también la desencadenante. Condiciones que imponen cargas adicionales al miocardio, de por sí sobrecargado en exceso y dado que el corazón se encuentra con ya escasa reserva adicional condiciona inmediatamente deterioro de su función. Dentro de las más frecuentes están: Infección, Arritmias, Excesos físicos, dietéticos, líquidos, ambientales y emocionales, Infarto de miocardio, Embolia pulmonar, Anemia, tirotoxicosis y embarazo, agravamiento de la hipertensión, Miocarditis reumática vírica y otras formas, Endocarditis infecciosa, etc.

#### CLASIFICACION:

##### DISFUNCION DIASTOLICA:

Se refiere a las alteraciones miocárdicas o extracardiacas que producen impedimento de grado variable al llenado del corazón que pueden llegar a producir elevación de la presión intraventricular sin aumento del volumen diastólico y que coinciden con una fracción de expulsión normal. La disfunción diastólica es una alteración funcional del corazón diferente a la insuficiencia cardiaca y las diferencias fundamentales son: a) la disfunción diastólica mantiene una adecuada fracción de expulsión y gasto cardiaco por lo tanto no activa el sistema neuroendocrino. b) la elevación de la presión diastólica intraventricular es por diferente mecanismo; impedimento al llenado ventricular (volumen ventricular normal o reducido) vs. Mecanismo para normalizar el gasto cardiaco (volumen diastólico aumentado) c) dado que la

---

Fisiopatología es enteramente distinta el tratamiento que es útil y reduce la mortalidad en insuficiencia cardíaca no tienen el mismo efecto en la disfunción diastólica d) dado que la fracción de expulsión es normal y no se activa el sistema neuroendocrino la mortalidad es significativamente menor a la de la insuficiencia cardíaca. e) cuando se entiende la fisiopatología se puede aseverar que la clasificación de la insuficiencia cardíaca diastólica es incorrecta cuando se denomina así a los pacientes que tienen una fracción de expulsión entre 40 y 50%. En efecto, estos pacientes se encuentran en insuficiencia cardíaca de menor grado que aquellos en los que la FEVI es menor al 40% y por lo tanto su mortalidad es menor; sin embargo en este grupo de pacientes la mortalidad es significativamente mas alta que en aquellos que realmente tienen disfunción diastólica .f) recientemente han aparecido artículos donde la mortalidad de la disfunción diastólica varia entre el 1.3 % y 40 % y ello no es sino la resultante de que no hay concepto claro del termino disfunción diastólica o insuficiencia cardíaca diastólica. El termino disfunción diastólica define fisiopatológicamente la alteración funcional del corazón sin tener que aseverar que el corazón es insuficiente por lo tanto es una entidad con características propias y particulares no implica que el corazón sea insuficiente en su función hemodinámica.<sup>(1,2)</sup>

#### **INSUFICIENCIA CARDIACA DE GASTO BAJO Y ALTO.**

La insuficiencia cardíaca de *gasto bajo* es consecuencia de cardiopatía isquémica, hipertensión, miocardiopatía dilatada, valvulopatías y enfermedad pericárdica, en tanto que la de *gasto alto* se observa en personas con menor resistencia vascular sistémica, es decir, la causada por hipertiroidismo, anemia, embarazo, fistulas arteriovenosas, beriberi y enfermedad de Paget. Los límites normales del gasto cardíaco son amplios (2.2 a 3.5 L/min./m<sup>2</sup>); en muchos sujetos con insuficiencia de gasto bajo el gasto en realidad puede estar por arriba del límite inferior de lo normal, en reposo (aunque en un nivel menor del que tenía), pero no aumenta normalmente durante el ejercicio. Por otra parte, en casos de insuficiencia de gasto alto el gasto quizá no rebase los límites superiores de lo normal (aunque hubiese mostrado elevación anormal si se le hubiera medido antes de aparecer la insuficiencia cardíaca); en vez de ello quizá disminuyó hasta quedar dentro de límites normales, con la insuficiencia.

La sobrecarga hemodinámica impuesta al miocardio por el aumento del flujo es parecida a la de la insuficiencia aórtica crónica. Además, la tirotoxicosis y el beriberi pueden alterar directamente el metabolismo miocárdico, y la anemia gravísima interfiere en ocasiones con la función miocárdica al producir anoxia miocárdica, especialmente subendocárdica, en presencia de enfermedad coronaria oclusiva.<sup>(1,2)</sup>

---

## **INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y CRONICA.**

En la insuficiencia cardiaca aguda la disminución repentina del gasto cardíaco suele culminar en hipotensión sistémica sin edema periférico. En forma típica la insuficiencia cardiaca crónica se observa en individuos con miocardiopatía dilatada o afección de varias válvulas del corazón, y surge y evoluciona lentamente. La congestión vascular es frecuente en insuficiencia cardiaca crónica, pero la presión arterial por lo común se conserva en nivel satisfactorio hasta etapas muy tardías.

### **CUADRO CLINICO:**

Un paciente con insuficiencia cardiaca puede estar completamente asintomático a pesar de utilizar su mecanismo de Frank-Starling que normaliza al gasto cardíaco, cuando el factor natriurético auricular es capaz de evitar el aumento exagerado del volumen y la presión diastólica intraventricular, y con ello la congestión pulmonar (insuficiencia cardiaca compensada sintomática) pero, si el mecanismo de Frank-Starling no logra mantener un gasto cardíaco adecuado, se activa el mecanismo adrenérgico y el sistema ( RAA ) con lo que se logra normalizar el gasto cardíaco pero las consecuencias del efecto de estas neurohormonas producen taquicardia y la retención hídrica y en estas condiciones, la compensación (normalización del gasto cardíaco) produce síntomas de congestión venosa sistémica y pulmonar o sea la connotación de insuficiencia cardiaca compensada no significa que el paciente se encuentre asintomático, sino que se encuentra con gasto cardiaco suficiente para mantener perfusión tisular, ello significa que realmente los síntomas que presenta un paciente con insuficiencia cardiaca, son aquéllos producidos por los mecanismos compensadores y no directamente por la falla contráctil y como ya se mencionó previamente, cuando los mecanismos compensadores, no logran normalizar el gasto cardíaco aparece hipoperfusión tisular y las manifestaciones de insuficiencia cardiaca: obnubilación mental, oliguria, palidez, diaforesis, que preceden a la muerte. Así el término insuficiencia cardiaca descompensada no se refiere al paciente que tiene síntomas (disnea, fatiga, edema, etc.), sino al paciente en el que sus mecanismos compensadores no han logrado normalizar el gasto cardíaco y la perfusión tisular (choque cardiogénico). Cuando el paciente tiene síntomas de insuficiencia cardiaca (disnea, edemas, fatiga, etc.) Pero mantiene una perfusión tisular adecuada, (clase funcional II, III o IV) es más adecuado denominar al cuadro como insuficiencia cardiaca sintomática ya que en estas condiciones los mecanismos adaptativos mantienen el gasto cardíaco y la perfusión tisular.

### **DIAGNOSTICO:**

Además del examen clínico detallado, asume importancia decisiva la práctica del ecocardiograma bidimensional con estudios doppler para identificar las causas subyacentes de

---

Insuficiencia cardiaca, y así valorar la intensidad de las disfunciones ventriculares sistólica, diastólica o de ambos tipos, y también la disfunción valvular. La radiografía de tórax es útil para detectar cardiomegalia y congestión pulmonar.

**TRATAMIENTO:**

Es imposible plantear una norma simple para tratar a todos los pacientes con insuficiencia cardiaca, por la heterogeneidad de sus causas, signos hemodinámicos, manifestaciones clínicas e intensidad del cuadro. El tratamiento de la insuficiencia se divide en cinco componentes: 1) medidas generales; 2) corrección de la causa subyacente; 3) eliminación de la causa desencadenante; 4) evitar el deterioro de la función cardiaca, y 5) control de la insuficiencia cardiaca congestiva. <sup>(1,2)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El conocimiento sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca y los mecanismos implicados en su regulación ha avanzado profundamente. Las citocinas actualmente están jugando un papel primordial en la progresión y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, se ha demostrado que los niveles séricos del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  están elevados en pacientes con falla cardiaca, y que la magnitud del incremento esta directamente relacionada con la severidad de la enfermedad, y que probablemente sea producido por el estrés de la pared ventricular, y que puede contribuir directamente a la evolución y progresión de la falla cardiaca.<sup>(3,4,5)</sup> Existen dos tipos de receptores para el FNT alfa, el receptor tipo 1 y el tipo 2, estudios sugieren que la ablación del TFN 2 gen exacerba la falla cardiaca y disminuye la supervivencia, mientras que la ablación del TNF 1 gen disminuye la falla cardiaca y mejora la supervivencia lo cual señala que la vía del TNF 2 juega un papel cardio-protector en la patogénesis de la falla cardiaca mediada por citocinas.<sup>(5,6,7)</sup> El TNF es uno de los mejores predictores a corto plazo de mortalidad y falla cardiaca en paciente con infarto agudo al miocardio y se ha visto que en los humanos hay una correlación directa entre la capacidad funcional, supervivencia y los valores circulantes de TNF; sin embargo debemos recordar que los efectos benéficos o deletéreos dependen del tipo de receptor estimulado.<sup>(5,8,9,10)</sup> Múltiples artículos demuestran los efectos deletéreos del TNF- $\alpha$  como son: Promover la remodelación ventricular mediante la degradación de la matriz extracelular, disfunción endotelial debido al NADH reducido y un efecto inotropico negativo así como ruptura y disfunción ventricular izquierda, aunado como muchos otros efectos como son la hipotensión y la acidosis metabólica, de aquí la importancia de usar una terapia inmunológica que bloquee los efectos dañinos de esta citocina.<sup>(3,7,9,10)</sup> El Infliximab es una inmunoglobulina GI-k anticuerpo monoclonal quimérico que se liga y neutraliza específicamente y fuertemente al FNT alfa y se ha demostrado que ha dosis bajas y por periodos cortos tiene efectos benéficos en la insuficiencia cardiaca crónica.<sup>(4,6,9,16)</sup>

¿El uso infliximab en pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica mejorar la clase funcional y la fracción de eyección ventricular izquierda?

## HIPOTESIS

---

El uso de infliximab, en dosis bajas y periodos cortos, aunados al tratamiento convencional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica mejorara la clase funcional y la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

### HIPÓTESIS NULA

El uso de infliximab en dosis bajas y periodos cortos aunado al tratamiento convencional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica no mejorara la clase funcional y la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

## OBJETIVO

---

Demostrar que el uso de Infiximab en dosis bajas y en un periodo corto aunado al tratamiento convencional mejora la clase funcional en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

---

- Demostrar que el uso de infliximab asociado a tratamiento convencional mejora la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.
- Demostrar que el uso de infliximab asociado a tratamiento convencional disminución de los días de estancia hospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.
- Demostrar que el uso de infliximab asociado a tratamiento convencional mejora la evolución natural de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.
- Demostrar que el uso de infliximab asociado a tratamiento convencional disminuye el número de complicaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.
- Demostrar que el uso de infliximab asociado a tratamiento convencional disminuye el costo hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en comparación con aquellos con solo tratamiento convencional en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.



## JUSTIFICACIÓN

---

En la actualidad, la incidencia neta de la enfermedad, sin ajuste por edades, es de 1 a 5 casos por 1.000 personas por año. A partir de los 45 años de edad, esta incidencia se duplica con cada década de la vida. Tal es así que, según datos del Estudio Framingham, la incidencia en el grupo etáreo de los 45-54 años fue sólo de 1:2 en mujeres y varones, respectivamente; pero en el grupo de los 75-84 años, la incidencia aumenta a 54ä en los varones y 85ä en las mujeres

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca se ha ido incrementando en forma significativa a medida que la terapéutica actual ha reducido la mortalidad de la cardiopatía isquémica en particular del infarto agudo del miocardio (IAM). Las medidas terapéuticas para modificar el pronóstico de insuficiencia cardiaca no han tenido el mismo nivel de éxito. A principios de los años 90, se contaban en los Estados Unidos cerca de 4.5 millones de pacientes con insuficiencia cardiaca, cerca de 500,000 casos nuevos anuales y 550,000 admisiones hospitalarias cada año.

En México, se estima que existen 750,000 pacientes que padecen Insuficiencia Cardiaca, a los que con una incidencia cercana al 10% se agregarán anualmente 75,000 nuevos casos.

En México a nivel nacional en personas en edad productiva (15 – 65 años) la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón ocupa el 3 lugar, y el 2 en edad post-productiva (65 años y más). En Hombres y mujeres a manera general representa la segunda causa de muerte.

En el ISSSTE a nivel nacional el total de fallecimientos del 2000 al 2006 incremento de de 30142 a 34688 pacientes, de los cuales, por enfermedades del sistema circulatorio fallecieron 8373 en el 2000 y 9209 en el 2006.

Actualmente en México no existen estudios relacionados sin mencionar que actualmente el síndrome de insuficiencia cardiaca es considerado un problema mayor de salud pública, con incrementos en proporciones epidémicas, ya que sigue aumentando en incidencia, prevalencia y mortalidad. Además, es responsable de grandes gastos económicos en el área salud.

El poder utilizar un medicamento que mejore la clase funcional y la FEVI repercutirá en: mejorar la calidad de vida, disminución de los días de estancia hospitalaria, mejora la evolución natural de la enfermedad, y disminuye el número de complicaciones así como el costo hospitalario.

## MATERIAL Y METODOS

---

Es un estudio realizado en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el servicio de Medicina Interna, en el cual se identificaron a 60 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica donde se pretendió dividir en 2 grupos (grupo 1 y grupo 2) de 30 pacientes cada uno, así como estadificación de su clase funcional NYHA (New York Heart Association) a las 2, 4, y 6 semanas y ecocardiograma al inicio del estudio y a las 5 semanas, y administrar al grupo 1 infliximab a dosis de 5mg/Kg, en infusión continua durante 2 hrs., más tratamiento convencional al inicio y a las 3 semanas, y al grupo 2 se mantendría solo con tratamiento convencional. Se incluirán solo a los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional "Adolfo López Mateos. Así como pacientes que presentarán al ingreso insuficiencia cardiaca crónica y tuvieran una clase funcional II y III. Se excluyeron a los pacientes que no aceptaran participar en el estudio, o que no estén internados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional "Adolfo López Mateos".que presentaran algún evento isquémico coronario, que tuvieran algún cuadro infeccioso en los últimos dos meses, tuberculosis activa, antecedente de tuberculosis en los últimos 3 años, infectados con VIH o con SIDA, enfermedad obstructiva valvular, pericarditis constrictiva, IAM o revascularización coronaria en los últimos 2 meses o pacientes que se les halla realizado resucitación o descarga eléctrica últimos 3 meses o que hubieran sido tratados con infliximab o etanercept. Se eliminaron pacientes que decidieron suspender el tratamiento y que durante el estudio presentaron algún cuadro infeccioso.

Se identificaron del período de abril a julio del 2008, los casos de insuficiencia cardiaca crónica clase funcional II y III, habiéndose detectado 60 casos en total, fueron excluidos 43 pacientes que corresponden al 71.7% debido a los criterios de exclusión como lo muestra la grafica 4. y el 28.3 % que corresponde al resto de los pacientes no aceptaron la aplicación del fármaco durante la entrevista para firma del consentimiento informado .

## DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Se trata de un estudio de experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, abierto, básico, clínico, biomédico y de salud pública. Realizado entre los meses de abril a julio del 2008 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

## GRUPOS

---

Pacientes internados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional "Adolfo López Mateos" ISSSTE con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica.

### **Grupo problema**

30 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica del servicio de medicina interna del Hospital Adolfo López Mateos

### **Grupo testigo**

30 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica del servicio de medicina interna del Hospital Adolfo López Mateos

### **Tamaño de la muestra.**

60 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica del servicio de medicina interna del Hospital Adolfo López Mateos

## CRITERIOS

---

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional “Adolfo López Mateos.
- Pacientes que cursen con insuficiencia cardiaca crónica.
- Pacientes con clase funcional II y III.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no estén internados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional “Adolfo López Mateos”.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes que presenten algún evento isquémico coronario.
- Pacientes con cuadros infecciosos en los últimos dos meses.
- Pacientes con tuberculosis activa.
- Pacientes con el antecedente de tuberculosis en los últimos 3 años.
- Pacientes con infectados con VIH o con SIDA.
- Pacientes con enfermedad obstructiva valvular.
- Pacientes con pericarditis constrictiva.
- Pacientes con IAM o revascularización coronaria en los últimos 2 meses.
- Pacientes que se les halla realizado resucitación o descarga eléctrica últimos 3 meses.
- Pacientes que hallan sido tratados con infliximab o etarnecept.

### **Criterios de eliminación.**

- Pacientes que decidan suspender el tratamiento en estudio.
- Pacientes que durante el estudio presenten algún cuadro infeccioso.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

---

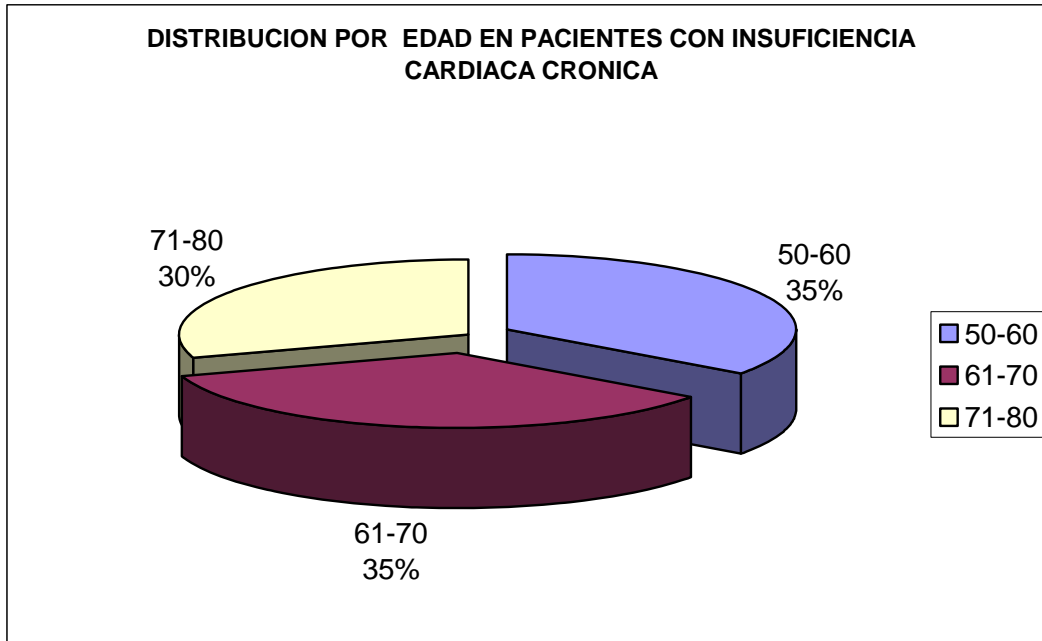
El total de pacientes fueron 60 de los cuales se distribuyeron en grupos de edad 50 a 60 años 21 pacientes ( 35 %) 61 a 70 años fueron 21 pacientes 35 % y de 71 a 80 años fueron 18 pacientes 35% y distribuidos de acuerdo al sexo fueron 33 hombres que corresponde a un 55% y 27 mujeres que corresponde a un 45%. En lo que respecta a la clase funcional evaluada en base a la clasificación de la NYHA, se distribuyeron en clase funcional II y III quedando un total de 28 pacientes dentro de la clase funcional II que corresponde al 47% y 32 pacientes dentro de la clase funcional III que corresponde al 53%.

También se hizo la distribución de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica de acuerdo a los criterios de exclusión planteados en la metodología, quedando distribuidos de la siguiente manera: 14 pacientes con Infección de Vías Urinarias representando a un 23%, con neumonía 15 pacientes lo que representa un 25%, con algún tipo de infección en los dos últimos meses 8 pacientes que corresponden al 13%, con evento isquémico coronario un total de 4 pacientes que corresponde a un 7% así como Infarto agudo al miocardio durante los últimos 2 meses que corresponde a un 2%; del total de los 60 pacientes 17 de ellos que corresponden a un 29% no aceptaron la aplicación del fármaco, manifestándolo durante la entrevista del consentimiento informado.

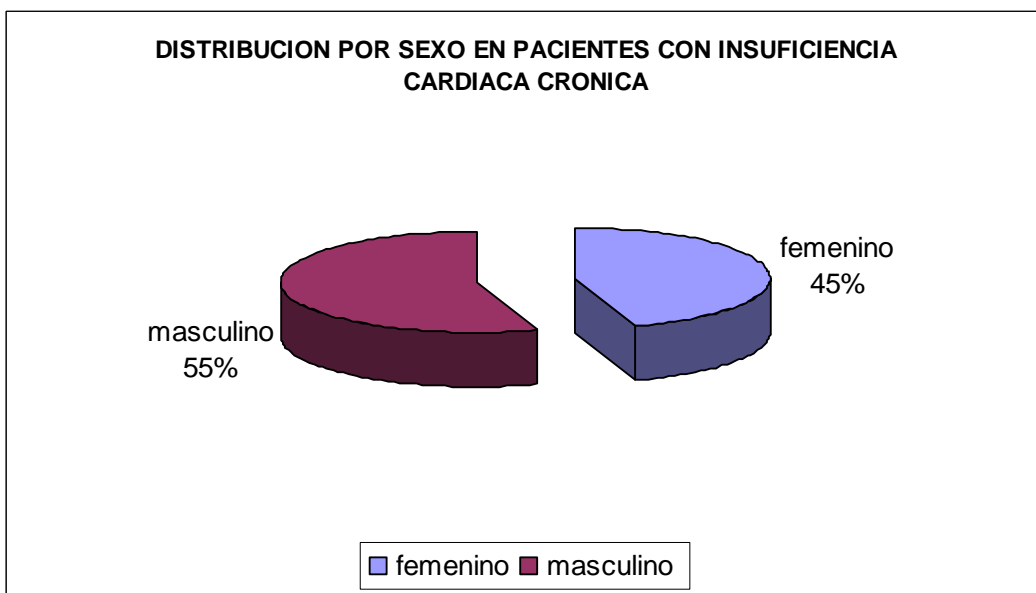
Debido a la exclusión del total de la muestra recabada durante los 4 meses ya señalados no fue posible llevar a cabo la aplicación de Infliximab para poder evaluar los efectos de este sobre la Insuficiencia Cardíaca Crónica.

## GRAFICAS

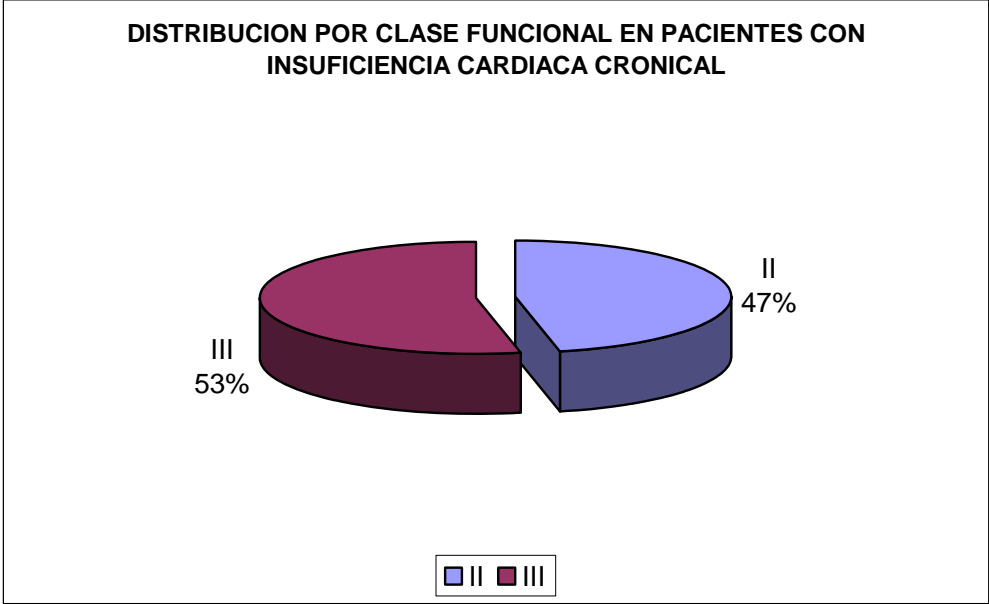
---



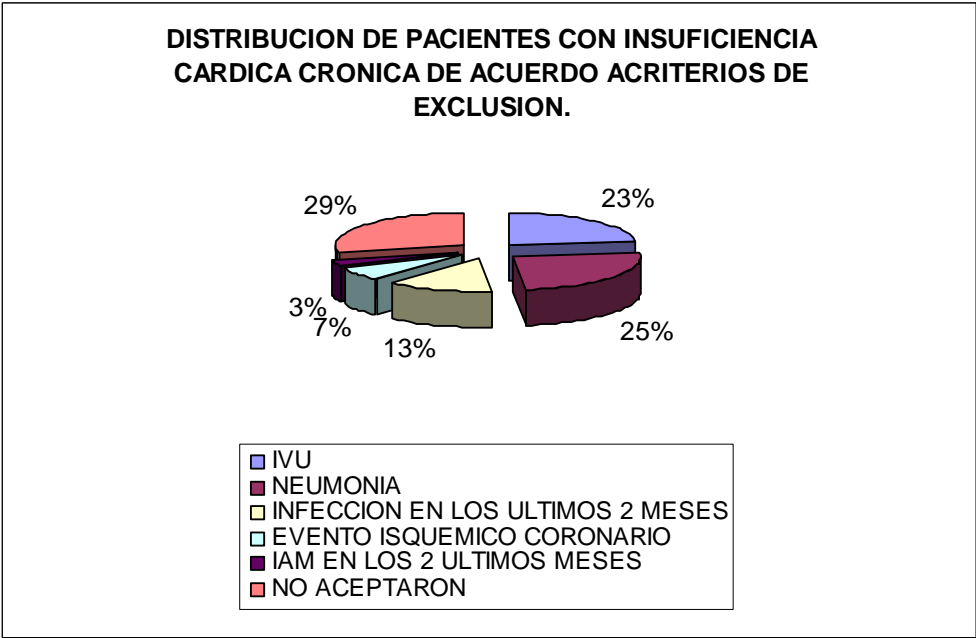
GRAFICA 1: Distribución por grupo de edad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.



GRAFICA 2. Distribución por sexo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica



GRAFICA 3. Distribución por clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica



GRAFICA 4. Distribución por pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de acuerdo a criterios de exclusión



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

---

El conocimiento sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y los mecanismos implicados en su regulación ha avanzado profundamente. Se ha demostrado que los niveles séricos del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  están elevados en pacientes con falla cardíaca, y que la magnitud del incremento está directamente relacionada con la severidad de la enfermedad. El TNF es uno de los mejores predictores a corto plazo de mortalidad y falla cardíaca en paciente con infarto agudo al miocardio y se ha visto que en los humanos hay una correlación directa entre la capacidad funcional, supervivencia y los valores circulantes de TNF; sin embargo debemos recordar que los efectos benéficos o deletéreos dependen del tipo de receptor estimulado. El Infliximab es una inmunoglobulina G1-k anticuerpo monoclonal quimérico que se liga y neutraliza específicamente y fuertemente al FNT alfa y se ha demostrado que ha dosis bajas y por periodos cortos tiene efectos benéficos en la insuficiencia cardíaca crónica. Un estudio muy importante el ATTACH aplicó infliximab a un grupo de pacientes y durante el estudio se observa que durante la primera etapa los pacientes mostraron ligera mejoría pero en la medida que se prolongó el estudio empezaron los efectos secundarios, por ello el presente estudio trataba de demostrar el efecto bloqueador del FNT alfa que tiene el Infliximab y como evitaría los efectos deletéreos del FNT alfa.

Pero debido a que en este hospital y en particular en el servicio de medicina Interna los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica en la mayoría de los casos se acompañan de procesos infecciosos y además la baja sensibilización de los pacientes a las nuevas terapias farmacológicas impidió la realización de este protocolo.

Esto no debe evitar la realización de siguientes investigaciones dado que ya se tienen conocimientos moleculares de los efectos deletéreos del FNT alfa en pacientes con falla cardíaca, habría que utilizar nuevas estrategias de sensibilización y abarcar pacientes externos no hospitalizados, así con esto incrementar el tamaño de la muestra y una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión poder tener un grupo apto para estudio.

## ANEXOS

---

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2008.

Por medio del presente acepto a participar en el proyecto de investigación clínica:

“EL INFLIXIMAB AUNADO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL MEJORA LA CLASE FUNCIONAL Y LA FEVI EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA COMPARADO CON AQUELLOS CON SOLO TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL ISSSTE”

Yo \_\_\_\_\_, reconozco que me han informado y explicado en forma amplia, precisa, clara y sencilla los riesgos y beneficios de la utilización del medicamento Infliximab así como la dosis a utilizar de 5mg/kg en infusión continua vía parenteral por 2 horas en la primera y tercer semana, de acuerdo a lo establecido en el protocolo, así como el hecho de que se me tomara un ecocardiograma al inicio y a las 5 semanas de iniciado el tratamiento.

Se me informó de que estoy predispuesto(a) a presentar repuestas alérgicas, reacciones adversas idiosincrásicas o efectos indeseables a los medicamentos y soluciones utilizados durante el desarrollo del protocolo, mismas que pueden acarrear complicaciones en mi organismo. Autorizo plenamente a la utilización de sangre y sus derivados en los casos necesarios o que este en amenaza mi vida, así como el manejo protocolaria total.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

Por lo que he comprendido las explicaciones, han sido aclaradas todas mis dudas y estoy satisfecho(a) de la información recibida. Comprendiendo el alcance de los riesgos y beneficios, firmo de consentimiento por mi libre voluntad en presencia de testigos y/o familiares, sin haber estado sometido a ningún tipo de presión para hacerlo, por lo anterior es mi decisión AUTORIZAR al investigador mi participación en el protocolo, así como la utilización del fármaco y realización de estudios necesarios complementarios.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Inv. Principal

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma Testigo 2

**CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EL PROTOCOLO**

**Nombre del Paciente:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_ **Estado civil:** \_\_\_\_\_ **Religión:** \_\_\_\_\_

	FC	FR	TA	NYH A	FEVI	ANTECEDENT ES	DIAS HOSPITAL	RECAIDAS O COMPLICACION ES	DURANTE INFUSION	OBSERV ACION
SEM ANA 0										
SEM ANA 2										
SEM ANA 3										
SEM ANA 4										
SEM ANA 5										
SEM ANA 6										

---

**CLASIFICACION FUNCIONAL DE LA  
NEW YORK HEART ASOCIATION (NYHA)  
PARA INSUFICIENCIA CARDIACA**

**Clase funcional I**

- Actividad habitual sin síntomas.
- No hay limitación de la actividad física.

**Clase funcional II**

- El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física.
- Disnea con esfuerzos intensos.

**Clase funcional III**

- La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual.
- Notablemente limitado por la disnea.

**Clase funcional IV**

- El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo.
- Es incapaz de realizar cualquier actividad física.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, et. Al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16a. Edición. Editorial Mc Graw Hill. Pp. 1443-1471, 1477-1486, 1504-1513, 1585.
2. KUMAR, V. y COTRAN, R.S. y ROBBINS, STANLEY. ROBBINS PATOLOGIA HUMANA .7ª ED. Editorial Elsevier España, S. A.
3. Toshiaki Kadokami, MD, PhD; Carole Frye, MS, et. Al. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antibody Limits Heart Failure in a Transgenic Model. *Circulation*. 2001;104:1094-1097.
4. Vittoria Rizzello, MD; Giovanna Liuzzo, MD; et. Al. Modulation of CD4<sub>+</sub>CD28null T Lymphocytes by Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blockade in Patients With Unstable Angina. *Circulation*. 2006;113:2272-2277.
5. René Celisa, Guillermo Torre-Martinez, et. Al. Evidence for activation of immune system in heart failure: is there a role for anti-inflammatory therapy? *Current Opinion in Cardiology* 2008, 23:254–260.
6. Jagadeshwar G. Reddy, MDa, Edward V. Loftus, Jr, MD. Safety of Infliximab and Other Biologic Agents in the Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 35 (2006) 837–855.
7. Stefan D Anker, Stephan von Haehling. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464–470.
8. Sandrine Lecour, PharmD, PhD; Naushaad Suleman, MS; et. Al. Pharmacological Preconditioning With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Activates Signal Transducer and Activator of Transcription-3 at Reperfusion Without Involving Classic Prosurvival Kinases (Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase). *Circulation*. 2005;112:3911-3918.
9. Meijing Wang, MD, MS; Ben M. Tsai, MD, et. Al. Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Signaling Resistance in the Female Myocardium During Ischemia. *Circulation*. 2006;114[suppl I]:I-282–I-289.
10. Hyon J. Kwon, PharmD, MPH; Timothy R. Cote´, MD, MPH; et. Al. Case Reports of Heart Failure after Therapy with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Intern Med*. 2003;138:807-811.
11. S. Gupta, C. D. Tripath. Current Status of TNF Blocking Therapy In Heart Failure. *Indian J Med Sci*, Vol. 59, No. 8, August 2005.
12. Mario Petretta, MD,a Gian L. Condorelli, MD; et. Al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J* 2000;140:e28
13. Lissy de Ridder, Marc A. Benninga, et. Al. Infliximab Use in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 45:3–14, 2007.

- 
14. Marie Bourraindeloup, MD; Christophe Adamy, PhD ; et. Al. N-Acetylcysteine Treatment Normalizes Serum Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Level and Hinders the Progression of Cardiac Injury in Hypertensive Rats. *Circulation*. 2004;110:2003-2009.
  15. Miguel Tavares, MD; Eva Rezlan, MD. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1 (Suppl.).
  16. Yoshihiro Higuchi, MD, PhD; Charles F. McTiernan, PhD; et. Al. Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 Differentially Regulate Survival, Cardiac Dysfunction, and Remodeling in Transgenic Mice With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109:1892-1897.
  17. Mei Sun, MD, PhD; Fayez Dawood, DVM; et. Al. Excessive Tumor Necrosis Factor Activation After Infarction Contributes to Susceptibility of Myocardial Rupture and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3221-3228.
  18. Douglas L. Mann, MD; John J.V. McMurray, MD, FRCP, FESC; et. Al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients With Chronic Heart Failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594-1602.
  19. Xue Gao, MD, PhD; Souad Belmadani, PhD. Et. Al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Induces Endothelial Dysfunction in Leprdb Mice. *Circulation*. 2007;115: 245-254.
  20. Douglas L. Mann. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. *Circ Res*. 2002;91:988-998.
  21. Sandrine Lecour, PharmD, PhD; Naushaad Suleman, MS; et. Al. Pharmacological Preconditioning With Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Activates Signal Transducer and Activator of Transcription-3 at Reperfusion Without Involving Classic Prosurvival Kinases (Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase). *Circulation*. 2005;112:3911-3918.
  22. Wilbert S. Aronow, MD, FACC. Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure. *Cardiology in Review* 2006;14: 108-124.
  23. Eugene S. Chung, MD; Milton Packer, MD; et. Al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation*. 2003;107:3133-3140.