



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS:

Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la terapia dual vs triple sobre las cifras de tensión arterial y función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO BROWN GUTIÉRREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



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 está 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.



Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad
Médica de Alta Especialidad Hospital de
Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Titulo.

Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la terapia dual vs triple sobre las cifras de tensión arterial y función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida

Alumno:

Alejandro Brown Gutiérrez

Médico Residente de Cardiología UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección: Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

Teléfono: (55) 56276900 Extensión 22164

Matricula: 97160511

Correo electrónico: alejandrobrown@gmail.com

Tutores de Tesis:

Juan Betuel Ivey Miranda.

Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardiaca y Trasplantes en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México.

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Matricula: 98379275

Correo electrónico: betuel_ivey@hotmail.com

Ciudad de México, Octubre 2021.

Titulo.

Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la terapia dual vs triple sobre las cifras de tensión arterial y función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida.

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU
Director General
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. SERGIO RAFAEL CLAIRE GUZMÁN
Director Médico
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA
Jefa de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. ROSALBA CAROLINA GARCÍA
MÉNDEZ
Jefa de División de Investigación en
Salud UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA
Tutor de Tesis
UMAE Hospital de Cardiología Centro
Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3604**.
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 108**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073**

FECHA **Martes, 03 de noviembre de 2020**

M.C. Juan Betuel Ivey Miranda


PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE SOBRE LA DOSIS MÁXIMA ALCANZADA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN REDUCIDA, ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2020-3604-045

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Saturno Chiu
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3604

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Datos del alumno	
Apellido paterno	Brown
Apellido materno	Gutiérrez
Nombre (s)	Alejandro
Teléfono	9932 778787
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Título	Especialista en Cardiología
Número de cuenta	517221158
Datos del asesor	
Apellido paterno	Ivey
Apellido materno	Miranda
Nombre (s)	Juan Betuel
Datos de la tesis	
Título	Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la terapia dual vs triple sobre las cifras de tensión arterial y función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida.
Número de paginas	
Año	2021
Número de registro	R-2020-3604-045

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, Rocío Gutiérrez Illán y Guillermo Brown Lastra quienes, sin su cariño, su ejemplo, su consejo y su apoyo incondicional en todo momento, nada de esto sería posible.

A mis profesores y compañeros por su guía, su enseñanza y su confianza.

De todo corazón, muchas gracias.

ÍNDICE

		Pág.
	CAPÍTULOS	
IA	ABREVIATURAS	9
IB	RESUMEN	10
II	MARCO TEÓRICO	12
	II. A	12
	DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA	
	II. B	13
	EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO	
	II. C	15
	FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	
	II. D	18
	TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	
	II. E	23
	SEGUIMIENTO	
	II. F	23
	EFFECTOS ADVERSOS	
III	JUSTIFICACIÓN	23
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	25
VI	HIPÓTESIS	25
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	25
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	29
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
X	ASPECTOS ÉTICOS	34
XI	RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	35
XII	RESULTADOS	36
XIII	DISCUSION	38
XIV	CONCLUSION	40
X	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
XIV	ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO	44

Abreviaturas.

ARA: antagonista de receptores de angiotensina.

CLIES: comité local de investigación en salud.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

RMC: Resonancia magnética cardiaca

IC: Insuficiencia cardiaca.

FEr: Fracción de expulsión reducida

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

BB: Betabloqueador

IRM: Inhibidor del receptor de mineralocorticoides.

NT-proBNP: péptido natriurético cerebral amino-terminal.

NYHA: New York Heart Association.

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Cuestionario de cardiomiopatías de Kansas City)

I. RESUMEN.

Título: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO SOBRE EL EFECTO DE LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE SOBRE LAS CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL Y FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN REDUCIDA

Marco teórico: La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud pública mundial. Los costos generados en la atención de estos pacientes representan un importante desgaste para los sistemas de salud. Los pacientes con IC con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida (IC-FEr) tienen alto riesgo de hospitalizaciones y mortalidad. El tratamiento farmacológico es uno de los pilares más importantes en el manejo de estos pacientes para disminuir hospitalizaciones y mortalidad. Este tratamiento está basado en dos grupos de fármacos principalmente, betabloqueadores (BB) y moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (mSRAA) los cuales comprenden un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA), o un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) o sacubitril/valsartán. Existe un tercer grupo de fármacos que ha mostrado beneficio en el manejo de la IC-FEr, los inhibidores de receptor de mineralocorticoides (IRM). Respecto a los IRM, la más reciente guía de insuficiencia cardíaca sugiere iniciar la terapia farmacológica con estos grupos de medicamentos en todos los pacientes con IC FEr con el fin de reducir la mortalidad. Esto es muy relevante ya que administrar dosis máximas de BB y mSRAA mejora el pronóstico de los pacientes, y dado que los IRM pueden disminuir drásticamente la presión arterial, el uso inicial de IRM podría evitar que se logren administrar las dosis máximas recomendadas de BB y mSRAA.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es determinar la diferencia en el uso de triple terapia en comparación con la doble terapia, el efecto sobre la tensión arterial y el efecto sobre la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión reducida.

Material y métodos: Se estudiarán pacientes con IC y FEVI reducida del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado, de brazos paralelos. Se incluirán 20 pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca que estén siendo tratados con terapia doble y que se encuentren en clase funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA) y que no tengan las dosis máximas recomendadas de BB y mSRAA, o que sean pacientes vírgenes a tratamiento de insuficiencia cardiaca. Se aleatorizarán a dos brazos de manejo (terapia dual vs terapia triple). En ambos brazos de tratamiento se citará a los pacientes cada dos semanas y un investigador cegado a la maniobra titulará las dosis de mSRAA para intentar lograr las dosis máximas recomendadas. A las 4 semanas de seguimiento, se compararán las cifras tensionales y a las 2 semanas el nivel de creatina sérica.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo para variables cuantitativas con media y desviación estándar, o

mediana y rangos intercuartílicos según la distribución. Para variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Para el objetivo principal del estudio se usarán modelos mixtos lineares generalizados (GLMM). Se usará el programa Stata SE versión 14.0. En todos los casos se considerará estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: La media de cifras tensionales medias fue de 100 ± 1.4 mmHg en el seguimiento a dos semanas, en el grupo placebo; en comparación con 87 ± 1.2 mmHg en el grupo de espironolactona ($p=0.007$). La media de creatinina en el grupo placebo fue de 1.66 ± 0.33 mg/dl a las 2 semanas de seguimiento y de 1.63 ± 0.36 en el grupo de espironolactona ($p=0.96$).

Conclusiones: En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión reducida con terapia triple se observó una reducción significativa en las cifras de tensión arterial sistólica en comparación con los pacientes con terapia doble de manera inicial, a las 2 semanas de seguimiento.

II. MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas cardinales que pueden ir acompañados de signos derivados de anomalías estructurales y/o funcionales del corazón y que resultan en incremento de las presiones intracardíacas y/o un gasto cardíaco inadecuado durante el reposo o el ejercicio. (1). Los términos cardiomiopatía o disfunción ventricular no son sinónimos de insuficiencia cardiaca, sino que estos términos describen posibles razones estructurales o funcionales para el desarrollo de insuficiencia cardiaca (2).

La clasificación principal para describir la insuficiencia cardiaca es de acuerdo con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Los pacientes con fracción de expulsión menor al 40% se clasifican como con fracción de expulsión reducida. La insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada se define como la presencia de una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual a 50% asociada a elevación de péptidos natriuréticos y presencia de disfunción diastólica o alteraciones estructurales en el ventrículo izquierdo (crecimiento auricular izquierdo o hipertrofia del ventrículo izquierdo). El valor de corte de péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca crónica es >35 pg/ml para BNP y >125 pg/ml para pro-BNP-NT. Existe un área "gris" entre estos dos términos llamada insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión ligeramente reducida, esta se define igual que la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada, pero con fracción de expulsión entre 40 y 49% (1).

El Colegio Americano de Cardiología en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) clasifica la insuficiencia cardiaca en 4 estadios. El estadio A, el cual abarca pacientes en riesgo de insuficiencia cardiaca, pero sin alteraciones estructurales, es decir pacientes con factores de riesgo cardiovascular. En el estadio B se incluyen pacientes con alteraciones estructurales cardíacas, pero sin signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. El estadio C incluye pacientes con anomalías cardíacas estructurales asociadas a signos y síntomas. Por último, en el estado D se incluyen pacientes con insuficiencia cardiaca con síntomas persistentes a pesar de tratamiento y que requieren intervenciones especializadas u hospitalizaciones recurrentes a pesar de tratamiento médico óptimo (3).

La clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) coloca al paciente en cuatro categorías de acuerdo con su clase funcional. Clase I, sin limitación de la actividad. Clase II, asintomático durante el reposo, pero con síntomas con actividad física ordinaria. Clase III, asintomático en reposo y presencia de síntomas con actividad física menor a la ordinaria. Clase IV, síntomas en reposo e incapaz de realizar cualquier actividad física (2).

Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardíaca

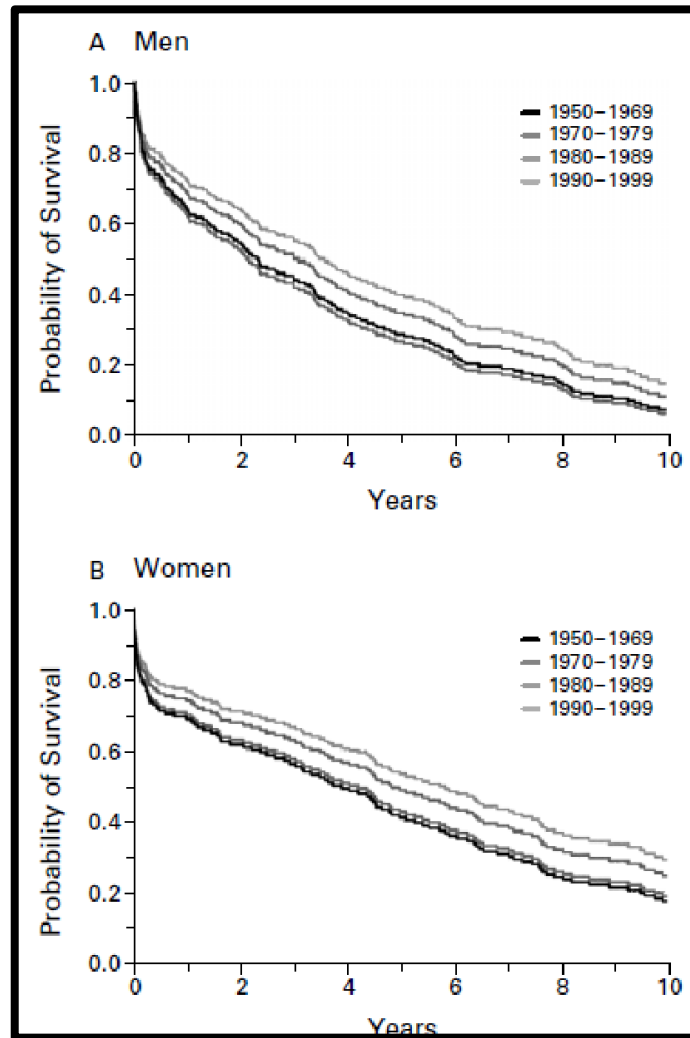
En el mundo la prevalencia de la insuficiencia cardíaca es de 1 a 2%, mientras que la incidencia es aproximadamente 5 a 10 casos por cada 1000 habitantes por año. La prevalencia de la insuficiencia cardíaca aumenta con la edad, siendo de 1% en pacientes entre los menores de 55 años, aumentando a más del 10% en pacientes mayores de 70 años (4). En el estudio Hillingdon la incidencia de insuficiencia cardíaca se incrementó de 0.2/1000 personas año en pacientes entre 45 a 55 años a 12.4/1000 pacientes año en pacientes mayores de 85 años (5). En el estudio Rotterdam, la incidencia en pacientes entre 55 a 64 años fue de 2.5/1000 personas año, incrementándose a 44/1000 personas años en mayores de 85 años. La presencia de insuficiencia cardíaca ocurrió más frecuentemente en hombres que mujeres con una incidencia de 15 contra 12 por cada 1000 personas/año (6).

En un estudio realizado con 2042 pacientes, a quienes se les realizó ecocardiograma Doppler transtorácico, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue del 2.2%, de los cuales 44% tenía fracción de expulsión mayor al 50%. Se encontró que, en la población general, el 20.8% tiene disfunción sistólica leve, 6.6% disfunción sistólica moderada y 5.6% disfunción sistólica severa. La prevalencia de disfunción sistólica con fracción de expulsión menor a 40% fue del 2.0% (7).

Estudios que incluyeron casos incidentes admitidos a hospitalización, demostraron que la mortalidad en las primeras semanas es relativamente elevada, mientras que después de este periodo, la curva de supervivencia muestra una pendiente más gradual. La mortalidad a 30 días reportada es alrededor de 10 a 20% (4). En el estudio Framingham la supervivencia a 1 año posterior a la aparición de insuficiencia cardíaca fue del 70%, mientras que a 5 años la supervivencia fue del 35% (8). La supervivencia en estudios de prevalencia es más favorable, con una supervivencia a 1, 2 y 5 años del 89%, 79% y 59% (6). La figura 1 demuestra la sobrevida en mujeres y hombres. Tal como se observa, la sobrevida a 5 años no llega al 50%.

Se estima que del 48.4% al 72.0% de los pacientes con insuficiencia cardíaca mueren de causas cardiovasculares, con un 40.5% de estas directamente relacionadas a la insuficiencia cardíaca (9). Existe un riesgo incrementado de presentar eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y muerte súbita cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca, en comparación con pacientes sin esta. En el estudio Rotterdam el hazard ratio para muerte cardiovascular en insuficiencia cardíaca fue de 8.8 (95% IC, 5.9-13.2) y para muerte súbita cardiovascular 10.8 (95% IC, 6.0-19) (6). Se estima un 9.9% de muertes asociadas a arrítmicas y 3.6 a 22.6% asociadas a infarto miocárdico, siendo este más frecuente asociado a fracción de expulsión disminuida. Las enfermedades respiratorias (21.2%) y el cáncer (13.0%) fueron las causas más comunes de muerte no cardiovascular (9).

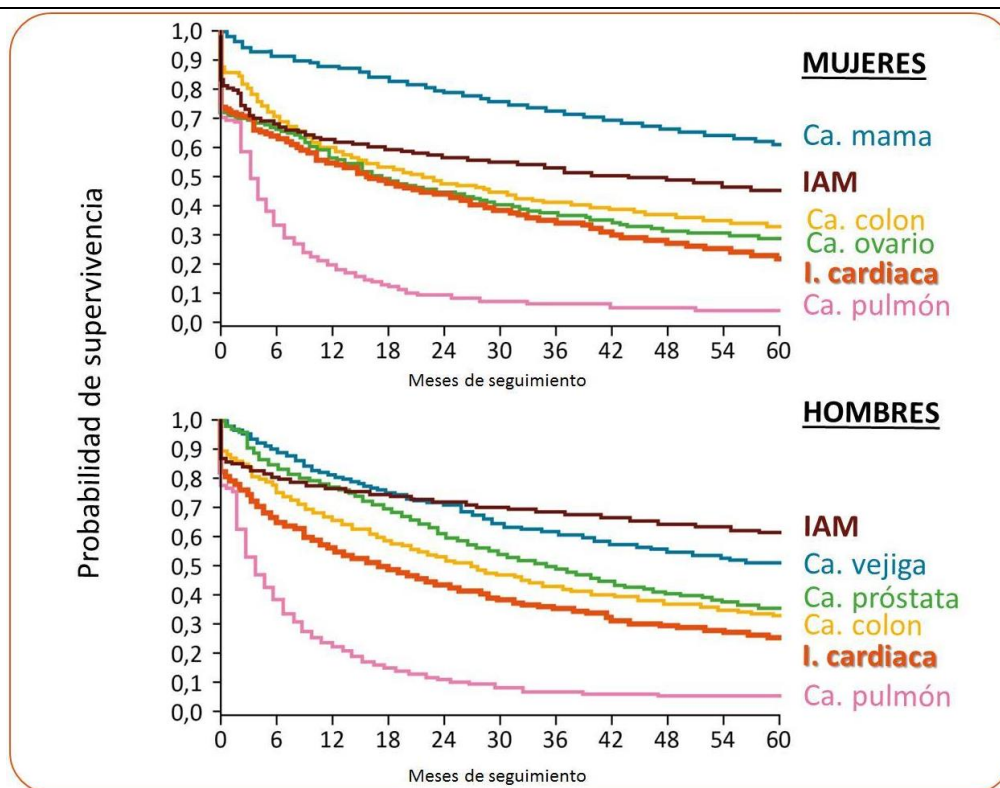
Figura 1. Sobrevida de mujeres y hombres con IC de acuerdo a la década en que fueron diagnosticados.



Tomado de Levy et al. N Engl J Med. 2002;374:1397-1402.

De hecho, al comparar el pronóstico de la IC con otras enfermedades, la IC tiene un pronóstico tanto o más malo como muchas neoplasias malignas. La figura 2 compara la sobrevida a 60 meses de seguimiento en diferentes cohortes según la enfermedad de base. Tal como se muestra, tanto en hombres como en mujeres, la mortalidad por IC es mayor que el cáncer de ovario o el cáncer de colon, solo por detrás del cáncer de pulmón.

Por tal motivo, los esfuerzos encaminados a disminuir la mortalidad y/o morbilidad de estos pacientes son apremiantes.



Modificado de Stewart S, et al. Eur J Heart Fail. 2001;3:315:322.

Figura 2. Sobrevida en mujeres y hombres de acuerdo con enfermedad de base.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un trastorno progresivo que inicia después de un acontecimiento índice el cual causa daño al miocardio, con la pérdida de miocitos cardiacos funcionantes o pérdida de la capacidad de generar fuerza contráctil. El acontecimiento índice puede ser agudo, como posterior a un infarto miocárdico o de manera insidiosa, como en el caso de sobrecarga crónica de volumen o presión. La mayoría de los pacientes persistirán asintomáticos tras el evento índice y presentará síntoma solo después de que la disfunción haya estado presente durante más tiempo. Esto se debe a varios mecanismos compensadores que se activan en el contexto de lesión miocárdica o gasto cardiaco disminuido y modulan la función del ventrículo izquierdo de manera que la capacidad funcional del paciente se conserva. La activación mantenida de los sistemas neurohormonal y citocínico da lugar al remodelado del ventrículo izquierdo, favoreciendo la aparición de síntomas (10).

Sistema nervioso simpático

La reducción del gasto cardiaco activa al sistema nervioso simpático. Esta activación se acompaña de una inhibición concomitante del tono parasimpático. En sujetos sanos existe una descarga baja en reposo con

variabilidad alta de la frecuencia cardiaca. Los impulsos inhibidores procedentes de barorreceptores y mecanorreceptores están disminuidos, mientras que los excitadores se encuentran aumentados, dando lugar a menor variabilidad de la frecuencia cardiaca y un aumento de las resistencias vasculares periféricas. En pacientes con insuficiencia cardiaca se pueden observar altas concentraciones de norepinefrina circulante, siendo estas tres veces mayores que en sujetos sanos, esto debido a un aumento de su liberación y disminución en su captación por las terminales nerviosas.

El aumento de la activación simpática aumenta la frecuencia cardiaca y el inotropismo por medio de la activación del receptor β_1 y por medio del receptor α_1 causa un efecto débil inotrópico a nivel miocárdico y aumenta las resistencias vasculares periféricas. Esto puede dar lugar a mayor consumo de oxígeno lo que puede intensificar la isquemia. La inhibición parasimpática se ha asociado a reducción en las concentraciones de óxido nítrico, aumento en mediadores inflamatorios y deterioro del remodelado del ventrículo izquierdo (11).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Entre los mecanismos propuestos para la activación del sistema renina-angiotensina -aldosterona se encuentra la hipoperfusión renal secundaria a caída del gasto cardiaco y aumento de la estimulación simpática a nivel renal, lo que favorece la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular.

La angiotensina II al activar el receptor AT-1 da lugar a vasoconstricción, el crecimiento celular, la secreción de aldosterona por estimulación de la región glomerular en la corteza suprarrenal y a la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Tanto la angiotensina II como la aldosterona proporcionan apoyo circulatorio por medio de la reabsorción de sodio y agua a nivel de la nefrona distal. La expresión mantenida de aldosterona favorece la hipertrofia y la fibrosis dentro de los vasos y el miocardio. La sobreexpresión de aldosterona está asociada a disfunción endotelial, disfunción a nivel de barorreceptores e inhibición de la captación de norepinefrina (12).

Estrés oxidativo

El nivel de agresión oxidativa está aumentado en pacientes con insuficiencia cardiaca, ya sea a nivel sistémico o miocárdico. Este estrés puede ser resultado de una disminución de la capacidad antioxidante a nivel miocárdica o a un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo la tensión mecánica miocárdica, el estímulo neuro-humoral y la producción de citocinas proinflamatorias. Las especies reactivas de oxígeno estimulan la hipertrofia miocárdica, la expresión de programas génicos fetales y la apoptosis. También pueden modular la proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y desencadenar la activación de metaloproteinasas de la matriz (13).

Función renal

La pérdida de los impulsos inhibidores procedentes de los reflejos barorreceptores arteriales y pulmonares, como consecuencia de un volumen arterial eficaz reducido, da lugar a la activación mantenida del sistema

nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta activación junto con la amortiguación de la respuesta a los péptidos natriuréticos, favorecen la reabsorción renal de sodio y agua. La presencia de vasoconstricción renal por aumento del tono simpático da lugar a una reducción en el flujo sanguíneo renal, la cual favorece la reabsorción de sodio y agua. Este estímulo también puede favorecer la producción no osmótica de vasopresina, lo que reduce la secreción de agua libre y favorece la vasoconstricción periférica. La activación de los receptores V1a favorecen la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y estimulan factores de crecimiento a nivel miocárdico. La estimulación de los receptores V2 favorecen la retención hídrica al aumentar la permeabilidad a nivel apical del túbulo colector por medio de acuaporinas. La angiotensina II favorece la retención de sodio y agua a través de su efecto en el túbulo proximal, así como a nivel distal, por medio de la aldosterona. Está también estimula el centro de la sed a nivel encefálico, favoreciendo la producción de vasopresina y aldosterona (10).

El sistema de péptidos natriuréticos funciona como sistema contrarregulador. El péptido natriurético auricular es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, producida principalmente a nivel atrial. El péptido natriurético cerebral es constituido por 32 aminoácidos, identificado originalmente en el encéfalo porcino. Ambos péptidos se secretan en respuesta al aumento en la tensión parietal cardíaca. El ANP se libera de manera episódica asociado a cambios agudos en la presión auricular. La expresión de BNP está regulada a nivel de transcripción en respuesta a aumentos sostenidos de la tensión parietal ventricular (14).

Función endotelial

En la insuficiencia cardíaca existe pérdida de la reactividad vasodilatadora mediada por la liberación de péptidos natriuréticos, óxido nítrico, adrenomedulina y prostaglandinas vasodilatadoras, a nivel endotelial, lo que contribuye al aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Parte de esta estimulación vasodilatadora a nivel de músculo liso vascular, es mediada por óxido nítrico por medio del receptor NOS3, el cual presenta actividad y expresión disminuida en estos pacientes.

La bradicinina tiene acción a nivel vascular por medio del receptor B2, el cual favorece la vasodilatación periférica por medio de activación de la NOS3, fosfolipasa A2 y la enzima adenilato ciclasa. El metabolismo de esta está mediada por la enzima convertidora de angiotensina, por lo que la activación del SRAA en la insuficiencia cardíaca favorece la vasoconstricción por este mecanismo (15).

Mediadores inflamatorios

La insuficiencia cardíaca es un estado proinflamatorio. Existe actividad de múltiples citocinas proinflamatorias efectoras del sistema inmune innato como la IL1-B, IL-6 y TNFa, cuya función principal es la reparación del tejido miocárdico. Su prolongada sobreexpresión está asociada al remodelado miocárdico por medio de la activación del sistema genómico fetal y favorecen la activación de los sistemas neurohumorales como el SRAA. La expresión de estas citocinas esta favorecida por la activación sostenida de los sistemas neurohumorales. La activación del SRAA, por medio de la angiotensina II, favorece la

expresión de TNF α por medio de la activación del NF- κ B. La reducción en concentraciones de citocinas antiinflamatorias se encuentra reducida en pacientes con insuficiencia cardíaca (16).

Receptor mineralocorticoide e insuficiencia cardíaca

El complejo aldosterona-receptor mineralocorticoide regula de manera positiva la sobreexpresión de NADPH oxidasa, enzima encargada de la producción de especies reactivas de oxígeno y por lo tanto aumentando el estrés oxidativo, favoreciendo la respuesta inflamatoria, la fibrosis y favoreciendo cambios postranscripcionales en múltiples vías de señalización celular. La sobre activación de Rac1 en el miocito favorece la expresión del receptor mineralocorticoide (RM) en modelos murinos.

La actividad del RM contribuye a la actividad inflamatoria sostenida en la insuficiencia cardíaca, por medio de activación de NF κ B y producción de citocinas inflamatorias, por lo que la activación de este juega un papel crucial en el remodelado miocárdico. El RM se expresa en células del sistema inmunológico y modula su función. La activación de este en los macrófagos induce polarización hacia el fenotipo M1 (proinflamatorio). La invalidación genética del RM en células mieloides previene el desarrollo de aterosclerosis en ratones. La sobreexpresión de MR induce un incremento en la expresión de INF- γ .

La activación del RM está asociada con remodelado de la matriz extracelular, crecimiento celular y fibrosis, mecanismos que contribuyen a la disfunción ventricular. La activación de este estimula la expresión de múltiples moléculas asociadas a remodelado miocárdico como endotelina-1, factor de crecimiento celular transformante b, fibronectina y colágena tipo I, III y IV. Estos efectos de fibrosis intersticial son independientes de los causados por hipertensión arterial sistémica, ya que se ha demostrado que el bloqueo del RM previene fibrosis miocárdica incluso en pacientes normotensos. El efecto benéfico sobre el remodelado de la matriz extracelular al antagonizar el RM a sido demostrado por la asociación a la disminución de niveles de PINP, un marcador de fibrosis, en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con antagonistas del receptor de mineralocorticoide. (17).

Tratamiento insuficiencia cardíaca

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca tiene como objetivo mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y calidad de vida, prevenir hospitalizaciones y reducir la mortalidad (1).

A través de los años el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha avanzado de un repertorio limitado de diuréticos y digitálicos hasta el bloqueo neurohumoral actual que tiene la capacidad de modificar el curso de la enfermedad. Estos avances han sido alcanzados a través del desarrollo y el estudio de nuevos fármacos que tienen la capacidad de interferir con la activación excesiva del sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema adrenérgico (18)

En general se definen tres grupos de medicamentos que intervienen en el bloqueo neurohumoral y que han sido capaces de impactar en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de

expulsión reducida: 1) Inhibidores de enzima convertidor a de angiotensina; 2) Betabloqueadores; 3) Antagonistas de receptores mineralocorticoides.

Los IECAs interfieren la conversión de angiotensina I a angiotensina II y regulan la producción de bradicininas y estabilizan el remodelado ventricular. Estos medicamentos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con HFrEF independientemente de la presencia o no de síntomas. En el estudio CONSENSUS se comparó enalapril contra placebo obteniendo una reducción de 40% en la mortalidad a 6 meses y de 31% a 12 meses en pacientes con falla cardíaca congestiva y NYHA IV.(19)

En el estudio SOLVD-TREATMENT se comparó enalapril vs placebo en pacientes con FEVI menor o igual a 35% (90% en clase funcional II-III de NYHA) resultando en una reducción del 16% de mortalidad. (20)

Los betabloqueadores disminuyen los efectos deletéreos que se producen por una activación sostenida del sistema nervioso central a través del bloqueo, en distintos grados, de los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2. La mayoría de los efectos lesivos están determinados por la activación de los receptores beta-1. Esto explica que el mayor beneficio de los fármacos dentro de este grupo se presenta en relación con su selectividad para este receptor. Su uso está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión menor a 40% independiente del estado sintomático (1). Tres medicamentos han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de muerte: bisoprolol, metoprolol succinato y carvedilol. El estudio COPERNICUS, que comparó carvedilol contra placebo, logró demostrar una reducción de 35% en la mortalidad. En el estudio CIBIS-II se alcanzó una reducción de 34% en la mortalidad con el uso de bisoprolol (22). Con el estudio MERIT-HF se redujo la mortalidad en un 34% con el uso de metoprolol succinato (23). Existe un cuarto fármaco que también ha presentado efectos benéficos como se demostró en el estudio SENIORS con el uso de nebivolol que redujo la tasa de mortalidad más hospitalizaciones en un 14% (12).

Los antagonistas de receptores de mineralocorticoides son otra herramienta en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y han demostrado efectos benéficos que son independientes de su efecto sobre el balance de sodio. A pesar de que los IECAs generan un descenso inicial de los niveles de aldosterona, su uso crónico presenta una recuperación de los niveles de aldosterona. En las guías más recientes en el manejo de insuficiencia cardíaca la administración de MRA se recomienda en pacientes con clase funcional III-IV y FEVI menor a 35% quienes ya se encuentran en tratamiento estándar (1). El estudio RALES incluyó pacientes con FEVI menor o igual a 35% y los aleatorizó para recibir espironolactona contra placebo reduciendo un 30% la mortalidad. En este ensayo, el tratamiento de base incluía el uso de diurético de ASA, IECA y en algunos pacientes digoxina, sin embargo, se realizó previo al uso generalizado de betabloqueadores (24). El estudio EMPHASIS-HF alcanzó una reducción del 27% en mortalidad combinada con hospitalización por falla cardíaca con el uso de eplerenona (25). A diferencia del RALES, los pacientes en este estudio contaban con betabloqueadores en el tratamiento estándar. Los efectos benéficos de

eplerenona también se demostraron en el estudio EPHEsus. Se protocolizaron pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda y falla cardíaca. El tratamiento con eplerenona redujo la mortalidad por cualquier causa en un 15% (26).

Estos grupos farmacológicos están incluidos en el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca y fracción de expulsión reducida con grado de recomendación 1-A. Es decir, todos estos pacientes deben tener el tratamiento. Sin embargo, a pesar de lo anterior, aún existe un porcentaje no despreciable de pacientes que persiste con sintomatología a pesar de tratamiento neurohumoral y que incluso progresen a estadios avanzados de la enfermedad requiriendo inotrópicos o terapias avanzadas. El uso de MRA está reservado a los pacientes que presentan síntomas a pesar de tratamiento con betabloqueadores y IECAs. No existe hasta la fecha un estudio que compare el uso de triple terapia en contra de doble terapia de forma inicial.

Actualmente existen algunas opciones de más reciente desarrollo que han demostrado influir y mejorar el tratamiento de este subgrupo de pacientes. La molécula LCZ696, ahora conocida como sacubitril/valsartán, ha demostrado ser superior a enalapril en la reducción de mortalidad y hospitalización por causa cardiovascular (PARADIGM-HF) (27). Este estudio aleatorizó pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca sintomática con FEVI menor a 40%, niveles elevados de péptidos natriuréticos, y tasa de filtrado glomerular mayor a 30ml/min/m². En esta población el uso de sacubitril valsartan (97/103mg BID) fue superior a enalapril (10mg BID) a reducir las hospitalizaciones por descompensación de la falla cardíaca, así como una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa.

Actualmente en las guías de manejo, tiene una recomendación 1-B en caso de que el paciente persista sintomático a pesar del uso de IECA, betabloqueadores y antagonistas de receptores mineralocorticoides. Esta última molécula, al inhibir la neprilisina, la degradación de péptidos natriuréticos y otras bradicininas disminuye. Con esto existe una mejoría en la diuresis, natriuresis, relajamiento miocárdico, así como el anti-remodelado. También ejerce un efecto inhibitor en la secreción de aldosterona. Por lo tanto, sería lógico pensar que el beneficio brindado por este fármaco pudiera ser de utilidad como primera línea en el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca y fracción de expulsión reducida. Sin embargo, no existe hasta la fecha algún estudio aleatorizado que incluya el uso de sacubitril/valsartan como primera línea en el tratamiento de estos pacientes. También se genera un cuestionamiento si, al poseer efectos directos sobre la renina y la aldosterona, el uso concomitante de un antagonista de receptores de mineralocorticoides fuese de utilidad.

No cabe duda del beneficio de usar betabloqueadores y mSRA. Sin embargo, no solo su presencia dentro del esquema de tratamiento es un factor importante. La dosis alcanzada de estos fármacos es un determinante de la mortalidad y el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un ensayo multicéntrico controlado por placebo, se aleatorizó a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de

expulsión reducida dentro de tres dosis distintas de carvedilol. En el seguimiento a 6 meses la dosis alta de carvedilol se asoció a mejoría en la función ventricular (estimada con FEVI) en relación con la dosis intermedia y baja. Los tres grupos de dosis fueron superiores a placebo. En el 2017 un análisis del registro MECKI que incluyó 5242 pacientes con IC-Fer encontró resultados similares. Se analizó el cómo desenlace un compuesto de muerte por causa cardiovascular, trasplante cardiaco urgente o la necesidad de implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. A 5 años el grupo con dosis alta presentó menor eventos y mejor pronóstico que los grupos de dosis intermedia o baja. De forma similar a lo ya comentado, los 3 grupos de dosis fueron superiores a la ausencia de betabloqueadores. Esto sugiere que los betabloqueadores no solo deben ser utilizados en pacientes con IC-Fer, sino que deben utilizarse las dosis máximas recomendadas o en su defecto, la dosis máxima tolerada (28).

De igual forma el uso de Inhibidores de la ECA y ARA-2 en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida a demostrado un efecto protector dependiente de dosis. En un estudio aleatorizado, se comparó 3 dosis de IECA durante un curso de 12 semanas en 244 pacientes en con IC-FER en clase funcional II y III de la NYHA, presentando una mejor tolerancia al ejercicio y una mayor reducción de péptidos natriuréticos asociada a dosis altas de IECAs (29). El Estudio ATLAS demostró una reducción en el desenlace combinado de “muerte por cualquier causa” y “hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca”, con el uso de dosis altas de Lisinopril en comparación de con dosis bajas (30). El estudio HEAAL demostró igualmente reducción del compuesto de “muerte por cualquier causa” y “hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca” con dosis altas en comparación a dosis bajas de Losartán (31). Un metaanálisis donde se incluyeron 9171 pacientes de 6 ensayos clínicos aleatorizados reportó una reducción estadísticamente significativa en mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causa cardiovascular en dosis altas en comparación a dosis bajas. No existió diferencia significativa en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (32). Las guías sobre manejo de insuficiencia cardiaca recomiendan escalar el tratamiento farmacológico hasta dosis en ensayos clínicos aleatorizados, sin embargo, puede existir duda en cuestión de tolerabilidad y seguridad. En los estudios previamente comentados no existió diferencia significativa con respecto a hipotensión o abandono en los grupos de dosis altas contra bajas. De igual forma estudios han reportado que la mayoría de los adultos mayores pueden tolerar altas dosis de IECAS/ARA2.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2

Los inhibidores SGLT2 han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en múltiples ensayos clínicos, particularmente en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha propuesto que el principal mecanismo por el cual estos fármacos se asocian con efectos benéficos cardiovasculares es mejorando las condiciones

de llenado ventricular, secundario a una reducción en la precarga por su efecto diurético y natriurético. En análisis del estudio EMPAREG-OUTCOME se ha asociado aproximadamente el 50% del beneficio cardiovascular, a la presencia de hemoconcentración inducida por empagliflozina. En otro estudio el cual comparó dapagliflozina con bumetanida, en ambos fármacos se apreció una reducción en el sodio y líquido intersticial, sin embargo, la dapagliflozina se asoció a menor reducción de volumen intravascular. La capacidad con la que cuentan los inhibidores SGLT2 de reducir selectivamente el volumen intersticial es una característica única con respecto a otros fármacos con efecto diurético, esto limita la respuesta neurohumoral, inducida por la disminución de volumen intravascular dada por diuréticos clásicos. Otro mecanismo de acción propuesto de estos fármacos es por medio del aumento de producción de B-hidroxibutirato, el cual se sugiere es oxidado por el miocardiocito de manera preferente con respecto a los ácidos grasos no esterificados o la glucosa, disminuyendo los efectos perniciosos asociados a lipotoxicidad, por otro lado, se ha postulado que el aumento de B-hidroxibutirato previene la activación de vías de transcripción pro-hipertroficadas. En un estudio se demostró que la empagliflozina inhibe el intercambiador Na⁺/H⁺ en el miocardiocito reduciendo los niveles de calcio y sodio citoplasmáticos y aumentando los niveles intramitocondriales. Datos experimentales en modelos murinos sugieren que el uso de inhibidores SGLT2 tiene efectos antifibróticos cardiacos, incrementando la activación de macrófagos M2 e inhibiendo la diferenciación miofibroblastos. La empagliflozina disminuye la activación fibroblástica y el remodelado de la matriz extracelular. Se ha postulado que los inhibidores SGLT2 reducen los niveles de adipocinas, las cuales podrían tener un rol fisiopatológico en la regulación del sodio, la inflamación y la fibrosis cardiaca. En un metaanálisis de 3 ensayos clínicos aleatorizados (EMPAREG-OUTCOMES., CANVAS, DECLARE-TIMI 58) de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se apreció una reducción del 31% en hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, sin relación con la presencia o no de enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida. En el estudio DAPA-HF se aleatorizaron 4744 pacientes con IC-FER, con o sin DM2, a recibir dapagliflozina o placebo; con una reducción significativa en su desenlace primario de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular (95% IC 0.65 a 0.85; P < 0.001), dapagliflozina fue efectiva en el 55% de los pacientes sin DM2 (HR 0.73, 95% IC 0.6 a 0.8), demostrando un mayor beneficio en pacientes en clase funcional NYHA II con respecto a NYHA III o IV y mejoría en la calidad de vida a 8 meses de acuerdo al KCCQ. En el estudio EMPEROR-Reduced se aleatorizaron 3730 pacientes con IC-FER con o sin DM2, 70% de estos con FEVI <30%, a recibir empagliflozina o placebo, presentando una reducción significativa en su desenlace primario de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 0.75, IC 0.65 a 0.6; P < 0.001), el número total de hospitalización fue menor en el grupo de empagliflozin con respecto a placebo (HR 0.7; 95% IC 0.58 a 0.85; P < 0.001), la empagliflozina fue efectiva en el 51.2% de los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 (HR 0.78, 95% IC 0.64 a 0.97), también se observó una disminución mayor de proBNP-NT en el grupo de empagliflozina contra placebo (HR 0.87; 95%IC 0.82 a

0.93).

Seguimiento

Dentro de la evaluación seriada de los pacientes con insuficiencia cardiaca se cuenta con diversos biomarcadores. Estos derivan de la expresión fisiopatología de la enfermedad. En general, ambos péptidos natriuréticos suelen ser útiles en el seguimiento. Sin embargo, el BNP, no así el NT-proBNP, es un sustrato de la neprilisina. Por lo tanto, los inhibidores de neprilisina incrementan los valores de BNP pero no los de NT-proBNP. Sin embargo, hasta la fecha no existe suficiente información para recomendar las mediciones seriadas o la terapia dirigida por niveles de péptidos natriuréticos (18).

Efectos Adversos

El ensayo PARADIGM-HF fue un ensayo clínico, doble ciego donde se comparó la eficacia a largo plazo de sacubitril/valsartan contra enalapril en 8,399 pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida. En dicho estudio la hipotensión sintomática se presentó en 14% de los pacientes en el grupo de sacubitril/valsartan contra 9.2% en el grupo de enalapril. En comparación con los valores basales a momento de la aleatorización, la tensión arterial a 8 meses fue 3.2 +/- 0.4 mmHg más baja en comparación con el grupo de enalapril. Por el contrario, la tos, el aumento de los niveles séricos de creatinina o la hiperkalemia fue menos común en el grupo de sacubitril/valsartán. En general, menos pacientes detuvieron la medicación por efectos adversos o disfunción renal en grupo de sacubitril/valsartan (27).

Los ISGLT2 inducen la diuresis osmótica, lo que podría asociarse a efectos adversos relacionados con la disminución del volumen intravascular, en especial en pacientes con ciertas características como edad avanzada, uso concomitante de diuréticos o disfunción renal. Esta reducción en el volumen plasmático es consistente con el aumento del hematocrito observado en el uso de ISGLT2 contra placebo (2). La disminución del peso corporal asociado al uso de ISGLT2 puede ser otro factor contribuyente a la disminución de la tensión arterial en estos pacientes (3). La reducción de peso en estos pacientes se atribuye a la contracción de volumen y no a la pérdida de tejido graso. Otro mecanismo adicional que explica la disminución de la tensión arterial es la inhibición del SRAA secundario al aumento del aporte de sodio al aparato yuxtaglomerular (4).

III. JUSTIFICACIÓN

El beneficio del tratamiento con IRM así como de ARNI's sobre la mortalidad de los pacientes ha sido demostrado ya en ensayos clínicos previos. Los efectos adversos asociados al uso de estos fármacos

sobre la tensión arterial o la función renal han sido descritos previamente.

No existe al momento evidencia sobre si el uso de estos fármacos en conjunto de manera inicial está asociado a mayor riesgo de disfunción renal o hipotensión sintomática contra su inicio de manera escalonada en el tratamiento de los pacientes con IC-FEr

Actualmente nuevos fármacos han surgido como los inhibidores SGLT2 con efectos secundarios sobre la tensión arterial y la función renal, que forman en la actualidad parte del tratamiento habitual de los pacientes con IC-FEr

El beneficio del tratamiento farmacológico con BB y mSRAA para reducir la morbimortalidad en pacientes con IC-FEr depende considerablemente de que se alcancen las dosis máximas de estos medicamentos. Por lo que la aparición de efectos adversos de manera inicial puede influenciar en las dosis máximas alcanzadas de estos y así como reducir el efecto benéfico antes mencionado.

Conocer si una terapia doble con BB y ARNI's está asociada a menores efectos adversos en comparación de una terapia triple agregando IRM, tiene la potencial utilidad de mejorar el pronóstico de los pacientes al optimizar el beneficio demostrado de este tratamiento.

Así mismo, este trabajo es relevante pues representa una oportunidad de responder una duda a nivel internacional respecto al manejo de la insuficiencia cardíaca, pudiendo hacer más eficiente la titulación de medicamentos para alcanzar el máximo beneficio que este ofrece, además de permitir optimizar recursos al evitar la prescripción de fármacos potencialmente no indispensables.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud mundial. La mortalidad y hospitalizaciones continúan siendo muy elevadas y estas últimas son una de las principales causas de gastos sanitarios. El tratamiento farmacológico de la IC con FEVI disminuida es la principal medida para disminuir el impacto de esta enfermedad. Desconocemos el impacto del inicio con terapia triple en insuficiencia cardíaca y creemos que el inicio de terapia triple podría estar asociado a mayores eventos adversos con respecto a la terapia doble.

De acuerdo con las guías internacionales el tratamiento con triple terapia está reservado para pacientes en quienes no se ha alcanzado mejoría a pesar de betabloqueadores y IECAs. En la publicación más reciente

en relación al tratamiento de estos pacientes se ha sugerido que la terapia triple se debe iniciar de forma simultánea, sin embargo, existe poca información en relación a si la triple terapia simultánea ofrece mejores resultados que iniciar con terapia doble.

Por lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas:

En pacientes con IC y FEVI disminuida,

- ¿Cuál es la diferencia en el uso de triple terapia en comparación con la doble terapia en el efecto sobre la tensión arterial, función renal y presencia de hipotensión sintomática?

V. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la diferencia en el uso de triple terapia en comparación con la doble terapia, el efecto sobre la tensión arterial y el efecto sobre la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión reducida.

Objetivos Específicos.

1. Determinar la diferencia en los niveles de creatinina sérica en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 2 semanas de titulación.
2. Determinar la diferencia en la tensión arterial sistólica en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 2 semanas de titulación.
3. Determinar la diferencia en los niveles de sodio sérico en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 2 semanas de titulación.
4. Determinar la diferencia los niveles de potasio sérico en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 2 semanas de titulación.

VI. HIPÓTESIS:

- En pacientes con IC y FEVI disminuidos, la terapia triple estará asociada a una mayor reducción en las cifras tensionales, así como en la función renal, en comparación a la terapia doble.

VII. PACIENTES Y MÉTODOS:

VII. I. Marco poblacional.

A. Población diana: Pacientes con IC en clase funcional II y FEVI reducida.

B. Población accesible: Pacientes con IC estable y FEVI reducida en seguimiento por consulta del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevará a cabo de mayo de 2021 a diciembre de 2021.

VII. II. Diseño muestral.

A. Tipo de muestreo: Casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra:

Dado que no existe en la literatura un proxy para decir cuanto debe aumentar la dosis máxima de medicamentos, nuestro equipo de insuficiencia cardiaca consideró realizar un estudio piloto con 20 pacientes y a partir de los resultados obtenidos calcular el poder alcanzado y un nuevo tamaño de muestra.

VII. III. Características del diseño

Maniobra	Direccionalidad	Recolección de información	Número de grupos	Tipo de estudio
Experimental	Prospectivo	Prolectivo	Analítico	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado de brazos paralelos

El estudio se realizará en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca estable ambulatoria, o que estén a punto de egresar del hospital debido a una hospitalización por insuficiencia cardiaca.

VII. IV. Criterios de selección:

1. Criterios de inclusión:

a. Pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de IC estable y FEVI disminuida. Tal definición contempla lo siguiente:

1. Los pacientes deberán tener ecocardiograma de máximo 6 meses de antigüedad con FEVI <40% realizado en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI.

2. Clase funcional II o III de la NYHA en los últimos 30 días.
 3. Tratamiento médico: Se aceptarán pacientes que nunca hayan recibido sacubitril-valsartán y/o espironolactona.
- b. Mayores de 18 años.
 - c. Cualquier género.
 - d. Presión arterial sistólica mayor o igual a 90 mmHg.
 - e. Con consentimiento informado para participar en el estudio.
2. Criterios de No Inclusión:
- a. Enfermedad renal crónica: tasa de filtración glomerular estimada mediante la fórmula de CKD-EPI <30 ml/min/1.73 m².
 - b. Hiperkalemia: potasio mayor a 5.5 mEq/mL
 - c. Pacientes que serán llevados a cualquier tipo de intervención en los próximos 2 meses con objeto de mejorar la función ventricular, como intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica
 - d. Cualquier valvulopatía de grado severo.
 - e. Pacientes que tengan planeado cambio de domicilio en los próximos 12 meses.
 - f. Pacientes que hayan recibido tratamiento inotrópico positivo o vasodilatador en los últimos 4 días.
 - g. Pacientes con cualquier contraindicación para uso de ARNI, beta-bloqueadores o IRM.
 - h. Pacientes con enfermedad aguda que requiera internamiento continuo.
 - i. Cualquier otro que a criterio del investigador pudiera afectar la factibilidad de que el paciente no pudiera cumplir con el estudio (por ejemplo, pero no limitado a demencia, cáncer, etcétera).
3. Criterios de Eliminación:
- a. Sujetos que deseen salir del estudio.

b. Si algún paciente se pierde durante el estudio se utilizará la información disponible.

VII. V. Estudios paraclínicos.

Como parte de nuestro protocolo se realizarán los siguientes estudios de laboratorio:

- Creatinina.
- Urea.
- Sodio.
- Potasio.
- Cloro.
- Péptido natriurético.
- Glucosa
- Hemoglobina
- Hematocrito
- Leucocitos
- Plaquetas

Otros

- Medición de la tensión arterial
- Medición de la frecuencia cardiaca

VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1 = hombre
Presión arterial sistólica inicial	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la sistole ventricular al momento de la aleatorización	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Dependiente	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial sistólica a las 2 semanas	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la diástole ventricular a las 2 semanas de seguimiento	Se medirá la presión arterial con un baumanómetro en la primera consulta. Se utilizará técnica auscultatoria asegurando que el paciente permanezca al menos 10 minutos sentado de acuerdo a lo estipulado en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999.	Dependiente	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardiaca	Número de veces que el corazón se contrae en un minuto	Se tomará mediante auscultación directa del área precordial contando el número de latidos en un minuto	Descriptor	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente

Diabetes mellitus	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Documentación en el expediente e interrogatorio de que el paciente tenga el antecedente	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Dosis de diurético usada	Es la cantidad de diurético de asa usada por día como parte del tratamiento del paciente	Se registrará el número total de mg de furosemida que toma el paciente.	Descriptor	Cuantitativa continua	Mg/día
Cardiopatía isquémica	Enfermedad cardíaca producida por acumulación de placas de colesterol en las arterias coronarias que afecta la función miocárdica	Se obtendrá la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Creatinina sérica inicial	Es el valor de creatinina		Dependiente	Cuantitativa continua	mg/dl
Creatinina sérica a las 2 semanas			Dependiente	Cuantitativa continua	mg/dl
Sodio inicial			Dependiente	Cuantitativa continua	mEq/L
Sodio a las 2 semanas			Dependiente	Cuantitativa continua	mEq/L

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Reclutamiento.

1. El investigador ABG revisó los expedientes de los pacientes que se presentaron a consulta del servicio de Insuficiencia Cardíaca y los censos de hospitalización en INTRACARD. Se buscaron aquellos que tengan ecocardiograma con menos de 6 meses de antigüedad con FEVI <40%. Aquellos que cumplieron tal criterio fueron entrevistados para evaluar que cumplan con el resto de los criterios de inclusión.
2. En la entrevista se revisaron los estudios de laboratorio basales del paciente donde se evaluó los criterios de inclusión.
3. Aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio por el investigador principal Juan Betuel Ivey Miranda (JBIM) quien no fue médico tratante del paciente.
4. Si el paciente cumplió los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado ingresó al estudio en la cual se determinaron los siguientes estudios de laboratorio: creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, glucosa y biometría hemática completa. Además, se realizó la toma de cifras de tensión arterial así como frecuencia cardíaca.

La periodicidad de los estudios se encuentra resumida en la tabla 1.

Asignación de la maniobra.

Aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección pasaron con el asistente de investigación quien realizó la asignación a uno de los grupos de tratamiento.

Generación de la secuencia: los pacientes fueron asignados a los dos grupos en base a una tabla de números aleatorios generados mediante la aplicación web randomization.com. No se usaron factores de estratificación.

Mecanismo de ocultación de la asignación: el asistente de investigación fue la única persona que supo a qué grupo fue asignado el paciente, el paciente no supo a qué grupo fue asignado, tampoco lo supo el investigador.

Implementación: Los pacientes acudieron a consulta a las 2 y 4 semanas de acuerdo a lo mencionado en el cuadro 1 de seguimiento de pacientes. En esas citas se utilizó exactamente el mismo esquema para definir si se aumentó la dosis del mSRAA. Este es un procedimiento que se realiza de rutina en la clínica de insuficiencia cardíaca y el algoritmo para aumentar las dosis está estandarizado en nuestro servicio. De cualquier forma, los médicos investigadores siguieron estrictamente la tabla que se muestra abajo para aumentar las dosis de medicamentos. En caso de que por algún motivo no se aumente la dosis de medicamentos, los investigadores anotarán la causa por la cual no se ajustó la dosis.

Descripción de la maniobra: Durante el seguimiento arriba mencionado se aumentaron las dosis de mSRAA. La diferencia fue que un grupo recibió antagonista de receptor mineralocorticoide (terapia triple) y el grupo de terapia doble recibió una tableta que fue morfológicamente idéntica al placebo.

Cegamiento.

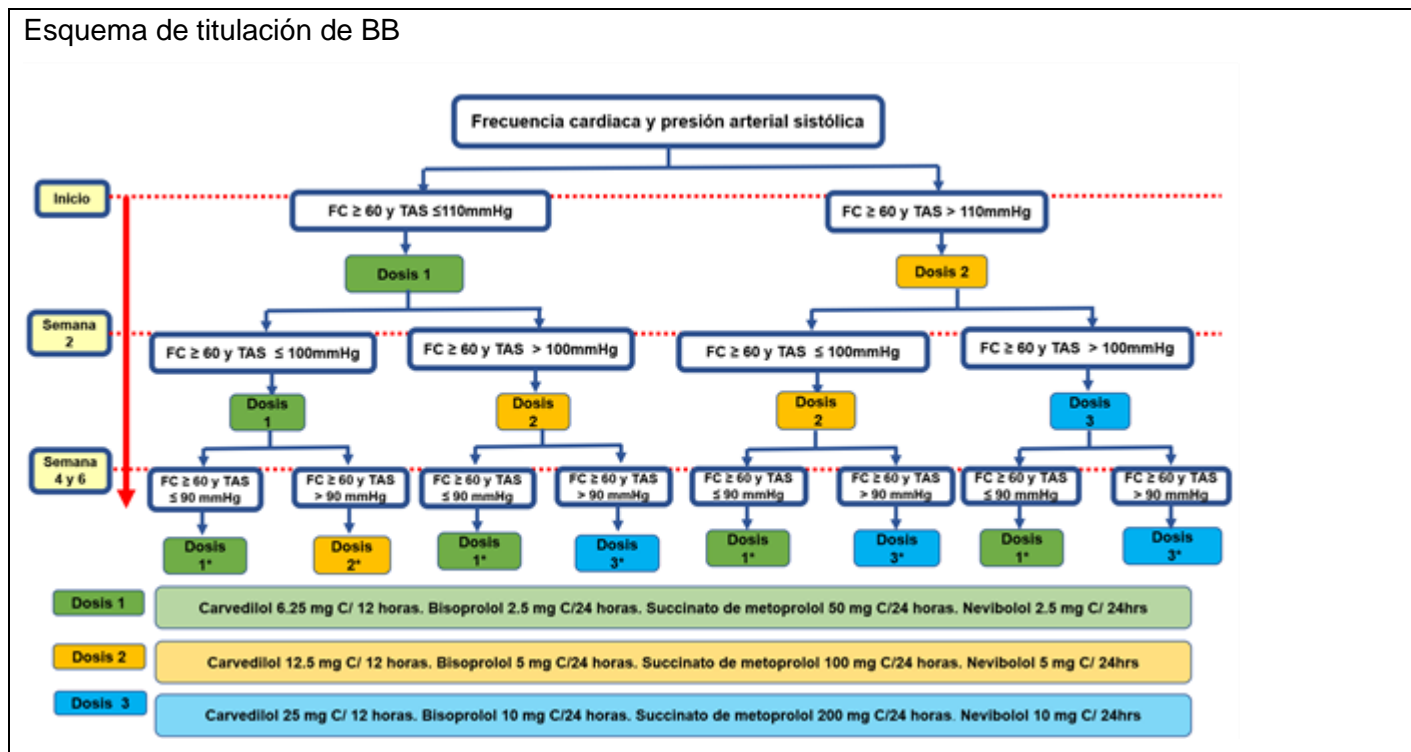
Los pacientes y el investigador estuvieron cegados a la asignación de la maniobra. Los pacientes no supieron a qué grupo habían sido asignados dado que no conocieron el contenido de la tableta ni estuvieron enterados a qué fármaco fueron asignados los otros pacientes. Los investigadores no realizarán preguntas con respecto a las características de la tableta. Los encargados de realizar los estudios de laboratorio y gabinete tampoco supieron a qué grupo han sido asignados los pacientes.

Seguimiento.

Posterior a la asignación de la maniobra, se citó a los pacientes de acuerdo con lo descrito en el Cuadro 1

	Basal	2 semanas
Creatinina	X	X
Urea	X	X
Sodio	X	X
Potasio	X	X
Cloro	X	X
Pro-BNP-NT	X	X

Esquema de titulación de BB



En caso de que un paciente fuera hospitalizado durante el estudio, siguió el tratamiento indicado por su médico tratante. Una vez que fuera egresado del hospital, continuó con la titulación y manejo de acuerdo con lo descrito en las figuras 1 y 2.

Planes para evitar el abandono de los pacientes.

Inicio con los criterios de selección al no incluir pacientes que tenían planeado cambiar de domicilio en los próximos 12 meses. Las citas frecuentes permitieron que los pacientes tuvieran un seguimiento estrecho donde se les retroalimentó sobre la importancia de su participación en el estudio y se les estimuló para continuar el seguimiento.

Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les pidió dirección exacta de su domicilio y un número telefónico donde puedan ser localizados.

En caso de que un paciente haya faltado a alguna de las citas se localizó por vía telefónica y se interrogó el motivo de su inasistencia. En caso de que no haya sido posible localizar al paciente vía telefónica, se realizó visita domiciliaria para investigar tal motivo. Si el paciente fue localizado de ninguna forma se consideró como perdido.

Manejo de la información.

Una vez finalizada cada fase del estudio, se revisó la base de datos para confirmar la correcta captura de

los datos. Los resultados de los auxiliares diagnósticos fueron recogidos exclusivamente por el asistente de investigación para revisar la calidad de la maniobra y realizar las recomendaciones necesarias en caso pertinente.

Monitoreo del estudio

Monitoreo de la información: Dado que el estudio se realizó en un solo centro, y sólo el asistente de investigación, y JBIM vaciaron la información, se considera que no será necesario un comité de monitoreo de datos.

Monitoreo de la seguridad de los pacientes: En las visitas médicas programadas se realizó exploración física completa. Se midió frecuencia cardíaca y presión arterial sistémica. Si el paciente presentaba síntomas de agudización de insuficiencia cardíaca, fue llevado al servicio de urgencias para su completa evaluación y ajuste de tratamiento. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012, se consideró efecto adverso al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, y que potencialmente representen un riesgo para su salud. En caso de haberse presentado un efecto adverso, se notificó a más tardar al día hábil siguiente al Comité de Investigación correspondiente. En caso de que haya ocurrido un efecto adverso severo (aquel que ponga en peligro la vida del paciente) se notificó de inmediato al Comité de Investigación correspondiente.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) Se hizo un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, y se verá si existen valores “missing”. En caso de haber se revisó manualmente la base de datos para recuperarlos. Si no eran recuperables se procedió al análisis estadístico con la información obtenida. No se usó imputación.
- b) El análisis descriptivo fue, para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se resumió con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.
- c) Se usaron modelos mixtos lineales generalizados (GLMM) para contrastar la hipótesis de este estudio. Brevemente, este análisis es robusto y permite analizar todos los datos disponibles incluso si algún paciente tiene información “missing”. La base de datos se modificó de “wide” a “long”. La variable dependiente fue el cambio en las cifras tensionales y la función renal; como efectos fijos o covariables se incluyeron el grupo al cual fueron asignados los pacientes y la medición (basal vs final) y la interacción entre estos efectos que es la que determina si el grupo de terapia doble o triple tuvo mejores resultados. Como efectos aleatorios se incluyó el identificador del paciente. Dado que no se incluyeron más efectos aleatorios este modelo no

requiere determinar una matriz de covarianza específica (es decir, no hay matriz de covarianza dado que solo hay una variable en los efectos aleatorios).

- d) El mismo procedimiento se repitió para los objetivos secundarios.
- e) Dado que el análisis de modelos mixtos lineales generalizados (GLMM) requiere el cumplimiento de que la variable dependiente cumpla el supuesto de distribución normal, se consideró la transformación de las variables que no tengan distribución normal (por ejemplo, transformación logarítmica).
- f) En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.
- g) Para el análisis estadístico se usó el programa Stata SE versión 14.0.

X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de un estudio experimental.

1. Riesgo de la investigación: De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, **el estudio es con riesgo mayor al mínimo**, (32) ya que los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a diferentes esquemas terapéuticos. Sin embargo, debemos mencionar que no se evaluó ninguna nueva intervención que no esté recomendada por las Guías Internacionales. Es decir, aunque los pacientes fueron asignados a dos diferentes esquemas de tratamiento farmacológico, todos recibieron tratamiento de acuerdo con lo estipulado en las guías de práctica clínica. La mayoría de los estudios que se realizaron forman parte de la atención normal de los pacientes. Por lo tanto, se consideró que el riesgo-beneficio de la investigación es favorable dado que todos los pacientes tuvieron una maniobra que está recomendada por las guías internacionales garantizando que recibieron tratamiento farmacológico óptimo y seguimiento clínico/laboratorio estrecho, con lo que, se espera que la información obtenida en este trabajo contribuya de manera significativa en el conocimiento del mejor tratamiento de los pacientes. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en la presente investigación se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
2. Contribuciones y beneficios: Se espera que los datos obtenidos de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa para mejorar el tratamiento no farmacológico de los pacientes.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios paraclínicos fueran plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no derivase de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, realizamos los siguientes procedimientos:

- 1) Asignamos un número de folio a cada participante, 2) Capturamos la información de acuerdo a ese número de folio y no utilizamos su nombre, ni algún otro dato que haya podido en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardó en un sitio al que sólo el investigador JBIM tuvo acceso. A este respecto, además se les informó a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les darán a conocer ni a ellos, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
4. Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio de este, se solicitó consentimiento informado. Se explicó que la participación en este estudio no interfirió con la atención médica habitual y se evitó cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procedió a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado fue impreso y firmado por duplicado con una copia para el paciente. La invitación a participar en este estudio fue realizada por JBIM, quien no fue médico tratante de los pacientes. El paciente tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.
 5. Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que llegaron al servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplieron los criterios de inclusión, se les invitaron a participar en el estudio. De ninguna manera se dejó de invitar ni se dió preferencia a algún paciente sobre otro.

Este estudio estuvo apegado a los principios éticos dado que contó con validez científica al ser realizado por especialistas en las áreas clínicas relacionadas. El protocolo fue evaluado por un grupo independiente, se registrará el protocolo en el Comité de Investigación correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Se buscó el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detectó alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitó la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica.

XI. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

1. RECURSOS MATERIALES.

El estudio se llevó a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios de laboratorio de péptidos natriuréticos fueron realizados en el Laboratorio de Cardiología.

2. RECURSOS HUMANOS

Los integrantes del presente trabajo incluyeron:

- Un médico residente de cardiología
- Un médico especialista en cardiología con experiencia en insuficiencia cardiaca e investigación.
- Un técnico en enfermería.

3. RECURSOS FINANCIEROS

No se requirió financiamiento para este estudio.

XII. RESULTADOS.

Tabla 1: Características Basales de la Población			
Características	Grupo Placebo n=8	Grupo Espironolactona n=8	Valor de P
Edad	60±11	58±18	0.92
Sexo Femenino	50%	50%	1
Hipertensión	100%	100%	
DM2	0%	50%	0.24
Dislipidemia	0%	50%	0.24
Isquemia	100%	50%	0.24
FEVI	31±8	21.5±5	0.3
NYHA II	100%	100%	
IECA	100%	100%	
BB	50%	100%	0.08
SGLT2	100%	100%	
TAS	109±13	111±16	0.9
FC	65±14	72±17	0.76
HB	14±1	13±1.5	0.58
Glucosa	91±1	132±25	0.14
Creatinina	1.75±0.5	1.4±0.5	0.61
Sodio	140±1	138±3	0.54
Potasio	5±1	5±0.5	0.67
ProBNP-NT	2786±848	1925±185	0.3
Tropo T HS	16±6	34±25	0.42
KCCQ-L	18±1	15±14	0.76

De mayo de 2021 a octubre de 2021, se aleatorizaron 16 pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida que cumplieran criterios de inclusión para el presente ensayo, un total de 16 pacientes fueron incluidos, se asignaron 8 pacientes al grupo de espironolactona y 8 pacientes al grupo de

placebo. Las características basales de los pacientes se exponen en la tabla 1. De los 16 sujetos la media de edad fue 60 ± 11 para el grupo placebo y 58 ± 18 en el grupo de espironolactona ($p = 0.92$). El 50% de los pacientes eran del sexo femenino en ambos grupos ($p=1.0$). Todos los pacientes en ambos grupos tenían antecedente de hipertensión arterial sistémica. El 50% de los pacientes en el grupo de espironolactona tenían antecedente de dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, mientras que ningún paciente del grupo placebo cumplía con estas características ($p=0.24$). El 100% de los pacientes del grupo placebo tenían diagnóstico de cardiopatía isquémica como causa de insuficiencia cardíaca, mientras que en el grupo de espironolactona el 50% cumplía con esta característica ($p=0.24$). La media de fracción de expulsión basal en el grupo placebo fue de 31 ± 8 y de 21.5 ± 5 en el grupo de espironolactona ($p=0.3$). La media de tensión arterial sistólica en el grupo placebo fue de 109 ± 13 y en el grupo de espironolactona de 111 ± 16 ($p=0.9$). La media de creatinina basal fue de 1.75 ± 0.5 en el grupo placebo, mientras que en el grupo de espironolactona fue de 1.4 ± 0.4 ($p=0.61$).

Tabla 2: Cambios en Seguridad en el Total de la Cohorte

Variable	Basal	Post	Valor de P
Creatinina	1.57 ± 0.53	1.65 ± 0.38	0.71
TAS	110 ± 12	94 ± 7	0.09
Sodio	139 ± 1.8	138 ± 2.6	0.83
Potasio	5.1 ± 0.26	5.0 ± 0.25	0.34

En el análisis estadístico de seguridad del total de la cohorte, los resultados fueron los siguientes: la media de creatinina basal fue de 1.57 ± 0.53 mg/dl y de 1.65 ± 0.38 mg/dl durante el seguimiento, con un aumento del 4.7% ($p=0.71$). La media de tensión arterial sistólica basal fue de 110 ± 12 mmHg y de 94 ± 7 mmHg a las 2 semanas, con una reducción del 14.5% ($p=0.09$). La media de sodio sérico inicial fue de 139 ± 1.8 mEq/L, mientras que a las 2 semanas de 138 ± 2.6 mEq/L ($p=0.83$). La media de potasio sérico inicial fue de 5.1 ± 0.26 mEq/L y de 5.0 ± 0.25 mEq/L a las 2 semanas de seguimiento ($p=0.34$).

Tabla 3: Seguridad por Grupos Aleatorizados

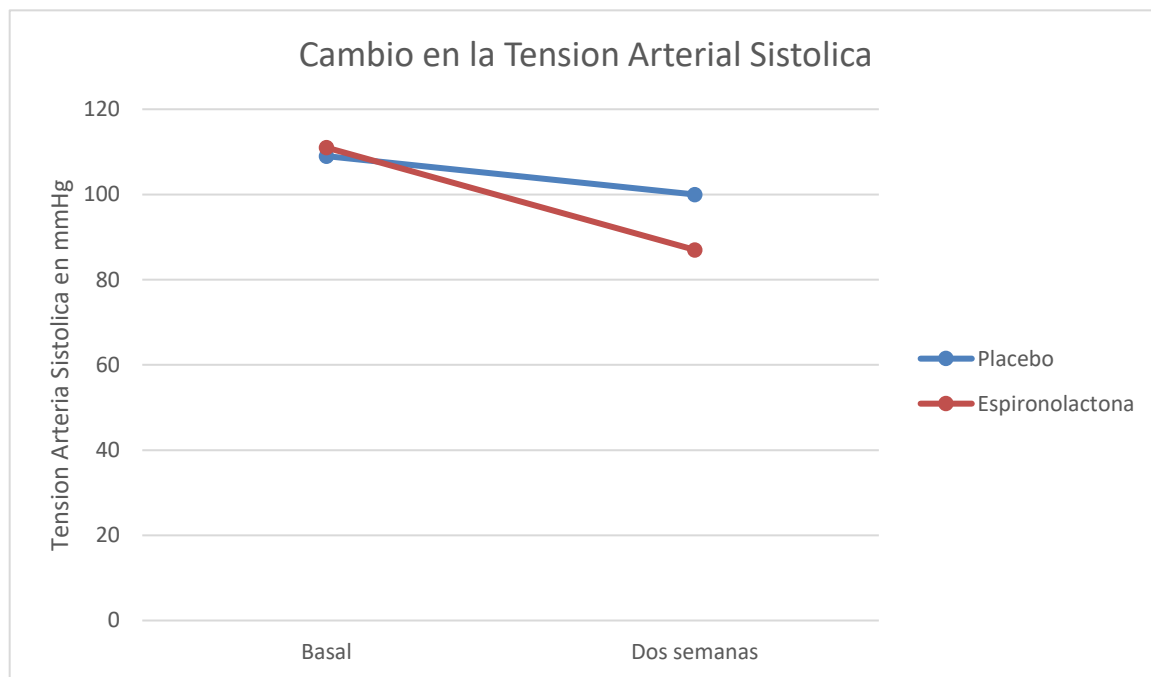
Variable	Grupo Placebo	Grupo Espironolactona	Valor de P
Creatinina	1.66 ± 0.33	1.63 ± 0.36	0.96
TAS	100 ± 1.4	87 ± 1.2	0.007
Sodio	139 ± 0.33	138 ± 0.1	0.13
Potasio	5.2 ± 0.25	5.0 ± 0.04	0.42

Se observó una reducción estadísticamente significativa en las cifras de tensión arterial sistémica en los

pacientes aleatorizados a espironolactona en comparación con los pacientes en el grupo placebo, con cifras tensionales medias de 100 ± 1.4 mmHg en el seguimiento a dos semanas, en el grupo placebo; en comparación con 87 ± 1.2 mmHg en el grupo de espironolactona ($p=0.007$).

No existió una diferencia estadísticamente significativa con respecto al nivel de creatinina sérica entre los grupos, con un valor en grupo placebo de 1.66 ± 0.33 mg/dl y de 1.63 ± 0.36 en el grupo de espironolactona ($p=0.96$).

No se observó diferencia significativa en los valores de sodio o potasio sérico entre los grupos a las 2 semanas de seguimiento.



XIII. DISCUSIÓN.

En este ensayo clínico aleatorizado piloto, se observó que en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión reducida, que fueron aleatorizados a tratamiento de manera inicial con terapia triple (sacubitril-valsartan, beta bloqueador y espironolactona) se observó una reducción significativa en las cifras de tensión arterial en el seguimiento a dos semanas, en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir terapia doble inicial (sacubitril-valsartan, beta bloqueador y placebo). No se observó diferencia significativa en los niveles de creatinina sérica o niveles de sodio y potasio sérico, en el seguimiento a 2 semanas, entre los dos grupos de estudio.

Al momento no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad del inicio de la terapia de regulación neurohumoral de manera conjunta contra escalonada en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión reducida. En el estudio RALES no se observó una diferencia estadística significativa en la tensión arterial, concentraciones de sodio o frecuencia cardiaca entre los grupos aleatorizados a espironolactona o placebo; se observó una diferencia significativa en el incremento de la creatinina sérica (0.05 a 0.10 mg/dl) y los niveles de potasio sérico (0.30 mEq/L). En el presente ensayo a pesar de no existir significancia estadística entre los niveles séricos de creatinina entre los grupos, se apreció un aumento de 0.15 mg/dl en la creatinina sérica en el grupo aleatorizado a espironolactona.

En el estudio PARADGIM-HF, la presencia de hipotensión arterial fue más común en el grupo aleatorizado a recibir sacubitril-valsartan que recibió placebo. A presión arterial media fue de 3.2 ± 0.4 mmHg más baja en el grupo de sacubitril-valsartan. No se observó diferencia en los niveles de creatinina sérica entre los grupos. Cabe hacer notar que el 54.2% de los pacientes en el grupo de sacubitril-valsartan recibió antagonistas de mineralocorticoides. En contraste con los hallazgos de este ensayo, donde se aprecia una reducción significativa en las cifras tensionales sistólicas, con una reducción de 13 ± 1.3 mmHg en el grupo aleatorizado a terapia triple en comparación con terapia doble. Esto sugiere que el hecho que el uso concomitante de estos dos grupos de fármacos de manera inicial en este grupo de pacientes está asociado a un mayor riesgo de hipotensión arterial en este grupo de pacientes, abriendo la interrogante si los mayores efectos adversos asociado a la terapia conjunta contra la escalonada, tendrán impacto en la optimización de las dosis de otros fármacos modificadores de la enfermedad y el impacto que esto tendría en desenlaces de eficacia.

Un punto de interés es el hecho que el 100% de los pacientes incluidos en este ensayo recibían terapia concomitante con inhibidores SGLT-2, a diferencia de ensayos previos donde se valoraron desenlaces de seguridad. En un metaanálisis de 13 ensayos clínicos con dapagliflozina, la diferencia de tensión arterial contra placebo en comparación a las cifras basales fueron las siguientes: TAS en hipertensos, -3.6 mmHg; TAS en no hipertensos, -2.6 mmHg; TAD hipertensos, -1.2 mmHg; TAD no hipertensos -1.2 mmHg. Por lo que el uso concomitante de estos fármacos pudiera tener impacto en la mayor disminución de cifras tensionales en asociación con antagonistas de mineralocorticoides y sacubitril -valsartan en este estudio.

Múltiples estudios en los últimos 30 años han demostrado la eficacia de la terapia de regulación neurohumoral en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, sin embargo y en acuerdo con los resultados de este ensayo, el mejor momento para el inicio de cada uno de estos

fármacos es aún incierto. Se requieren más estudios de “vida real” para valorar la mejor forma de inicio y titulación de estos fármacos en relación con seguridad y efectividad.

Este ensayo cuenta con múltiples limitantes, se trata de un ensayo piloto, en un solo centro, en el que se incluyeron un grupo muy reducido de pacientes en comparación con ensayos previos donde se valoró seguridad. Por otro lado, se les dio seguimiento a 2 semanas a todos los pacientes, por lo que no conocemos resultados a mayor plazo. El 100% de los pacientes aleatorizados estaban en clase funcional NYHA II, por lo que no conocemos el impacto que esta intervención pueda tener en pacientes en clase funcional I o III.

XIV. CONCLUSIÓN

En pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión reducida con terapia triple se observó una reducción significativa en las cifras de tensión arterial sistólica en comparación con los pacientes con terapia doble de manera inicial, a las 2 semanas de seguimiento.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., ... Davies, C. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200m. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
2. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., ... Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), 240–327. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>.
3. Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., ... Tarkington, L. G. (2009). 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 119(14). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065>.
4. Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137–1146. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>.
5. M R Cowie D A Wood, a J. S. C. S. G. T. P. a P.-W. V. S., & Sutton, G. C. (1999). Incidence and aetiology of heart failure. *Eur Heart J* 1999, 421–428.
6. Mosterd, A., Cost, B., Hoes, A. W., De Bruijne, M. C., Deckers, J. W., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (2001). The prognosis of heart failure in the general population: The rotterdam study. *European Heart Journal*, 22(15), 1318–1327. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2533>.
7. Mahoney, D. W., Jacobsen, S. J., Rodeheffer, R. J., Burnett, Jr, J. C., Redfield, M. M., & Bailey, K. R. (2003). Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. *Jama*, 289(2), 194. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194>.
8. Ho, K. K. L., Pinsky, J. L., Kannel, W. B., & Levy, D. (1993). The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4 SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)
9. Jones, N. R., Hobbs, F. R., & Taylor, C. J. (2017). Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*, 1(3), BJGP-2016-0021. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17x101013>
10. Mann, D. L., & Bristow, M. R. (2005). Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111(21), 2837–2849. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546>
11. Floras, J. S. (2009). Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure. Clinical Implications of an Updated Model. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(5), 375–385. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.061>
12. Sullivan, R. D., Mehta, R. M., Tripathi, R., Reed, G. L., & Gladysheva, I. P. (2019). Renin activity in heart failure with reduced systolic function—new insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13). <https://doi.org/10.3390/ijms20133182>
13. Burgoyne, J. R., Mongue-Din, H., Eaton, P., & Shah, A. M. (2012). Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circulation Research*, 111(8), 1091–1106. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.255216>
14. Korinek, J., Boerrigter, G., Mohammed, S. F., & Burnett, J. C. (2008). Insights into natriuretic peptides in heart failure: An update. *Current Heart Failure Reports*, 5(2), 97–104. <https://doi.org/10.1007/s11897-008-0016-y>
15. Carnicer, R., Crabtree, M. J., Sivakumaran, V., Casadei, B., & Kass, D. A. (2013). Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxidants and Redox Signaling*, 18(9), 1078–1099. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4824>

16. Mann, D. L. (2011). The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: For whom the cell tolls. *Circulation Research*, 108(9), 1133–1145. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226936>
17. Buonafine, M., Bonnard, B., & Jaisser, F. (2018). Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, 31(11), 1165–1174. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy120>
18. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J. A., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136(6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
19. Ruddy. (1974). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF BRISTOL on December 15, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *The New England Journal of Medicine*, 306(13), 802–805.
20. Jason D. Morrow, M.D., Gary R. Margolies, M.D., Jerry Rowland, B.S., L. Jackson roberts, II, M. D. (1991). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at University of Maryland, Baltimore on January 21, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *New England Journal of Medicine*, 325(5), 303–310.
21. Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B., Coats, A. J. S., Katus, H. A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J. L., Tendera, M., Staiger, C., Holcslaw, T. L., Amann-Zalan, I., & DeMets, D. L. (2002). Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 106(17), 2194–2199. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
22. Colleen T. Cole-Jeffrey, PhD1, Carl J. Pepine, MD2, Michael J. Katovich, PhD3, Maria B. Grant, MD4, Mohan K. Raizada, PhD1, and Sugata Hazra, P. (2016). Beneficial effects of Angiotensin-(1-7) on CD34+ cells from heart failure patients. *Journal of Integrative Cardiology*, 71(1), 380–386. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10280>
23. Tepper, D. (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Congestive Heart Failure*, 5(4), 184–185.
24. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.
25. Krul, I. M., Sc, M., Lugtenburg, P. J., Ph, D., Leeuwen, F. E. Van, & Ph, D. (2015). Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*, 687–696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>.
26. Bertram Pitt, M.D., Willem Remme, M.D., Faiez Zannad, M.D., James Neaton, Ph.D., Felipe Martinez, M.D., Barbara Roniker, M.D., Richard Bittman, Ph.D. Steve Hurley, B.S., Jay Kleiman, M.D., and Marjorie Gatlin, M.D. (2003). Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 687–696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949>.
27. Jason D. Morrow, M.D., Gary R. Margolies, M.D., Jerry Rowland, B.S., L. Jackson roberts, II, M. D. (1991). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at University of Maryland, Baltimore on January 21, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *New England Journal of Medicine*, 325(5), 303–310.

28. Paolillo, S., Mapelli, M., Bonomi, A., Corrà, U., Piepoli, M., Veglia, F., Salvioni, E., Gentile, P., Lagioia, R., Metra, M., Limongelli, G., Sinagra, G., Cattadori, G., Scardovi, A. B., Carubelli, V., Scrutino, D., Badagliacca, R., Raimondo, R., Emdin, M., ... Agostoni, P. (2017). Prognostic role of β -blocker selectivity and dosage regimens in heart failure patients. Insights from the MECKI score database. *European Journal of Heart Failure*, 19(7), 904–914. <https://doi.org/10.1002/ejhf.775>.
29. Van Veldhuisen, D. J., Genth-Zotz, S., Brouwer, J., Boomsma, F., Netzer, T., Man In 'T Veld, A. J., Pinto, Y. M., Lie, K. I., & Crijns, H. J. g. m. (1998). High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: A double- blind, placebo-controlled study of imidapril. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(7), 1811–1818. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00464-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00464-1)
30. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100:2312–2318.
31. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374:1840–1848. doi: 10.1016/ S0140-6736(09)61913-9.
32. Khan, M. S., Fonarow, G. C., Ahmed, A., Greene, S. J., Vaduganathan, M., Khan, H., Marti, C., Gheorghiade, M., & Butler, J. (2017). Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*, 10(8), 1–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003956>
33. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262–275.
34. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):429–4
35. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2569–2

XVI. ANEXOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

 <p>IMSS SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la terapia dual vs triple sobre las cifras de tensión arterial y función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México
Número de registro:	R-2020-3604-045
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada insuficiencia cardiaca. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.</p> <p>La insuficiencia cardiaca ocurre cuando el corazón funciona de una manera inadecuada y envía menos sangre al resto de su cuerpo.</p> <p>El objetivo del estudio es indicarle un esquema de tratamiento basado en tomar inicialmente tres medicamentos, o solamente dos medicamentos. Ambos tratamientos cuentan con evidencia clínica como tratamientos adecuados para usted.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que se le indique un esquema de tratamiento para su padecimiento llamado insuficiencia cardiaca. Este esquema cumplirá con todos los requisitos que marcan las sociedades internacionales. El tratamiento será igual para las distintas personas que participen, salvo porque unas tomarán un medicamento que se llama Espironolactona y otras tomarán un placebo. Un placebo quiere decir que usted tomará una tableta que parece un medicamento, pero esta tableta no contiene medicamento. Para participar en el estudio, primero se le realizarán estudios de sangre. También se le dará a contestar un cuestionario para evaluar su estado de salud basal. Se le citará en forma frecuente a las 2, 4, 6 semanas y en esas citas se le hará una breve revisión de sus signos vitales. También en las semanas 2 y 6 se repetirán estudios de sangre. Finalmente, a la semana 6 se repetirá el cuestionario.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Durante el estudio se le entregará un tratamiento el cual deberá seguir. Las molestias que puede tener son los propios de la enfermedad, principalmente debido a presión baja. Los riesgos son cambios en la presión arterial, cambios en el funcionamiento de su riñón y su corazón. Cuando se le tomen muestras de sangre puede tener dolor o moretón en el sitio del piquete. Cuando haga la caminata puede tener cansancio o mareo, sin embargo en todo momento estará vigilado por un profesional de la salud</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>El beneficio para usted es el garantizar que recibirá el mejor tratamiento disponible para su enfermedad, además los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que, como usted, se enfermen del corazón..</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Los resultados de los estudios no serán entregados en forma rutinaria, sin embargo, si usted desea conocerlos, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición. Usted recibirá en todo momento el tratamiento óptimo para su enfermedad.</p>
Participación o retiro:	<p>La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>En ningún momento se usará su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.</p>

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

No recibirá pago por su participación, sin embargo, los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que, como usted, se enfermen del corazón

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico. IMSS, Matrícula: 98379275. UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI. Teléfono: 5627 6900 ext 22209, betuel_ivey@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013