



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**

**TÍTULO DE TESIS:
“ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE EL EFECTO DE
LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE EN LOS NIVELES DE NT-
PROBNP Y LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN
REDUCIDA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. ANDRÉS CALZADA ASENCIO**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



TITULO DEL PROTOCOLO:

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE EL EFECTO DE LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE EN LOS NIVELES DE NT-PROBNP Y LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN REDUCIDA

INVESTIGADORES:

M. C. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínica y ecocardiografista. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes en Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS, Matrícula: 98379275.

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: betuel_ivey@hotmail.com

ALUMNO DE ESPECIALIDAD

Andrés Calzada Asencio

Médico residente de 3er año de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

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

Teléfono: 5627 6900 ext 22209

Email: andrescalzadamed@gmail.com

TITULO DEL PROTOCOLO:

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE EL EFECTO DE LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE EN LOS NIVELES DE NT-PROBNP Y LA CALIDAD DE VIDA 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

Registro

SIRELCIS



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 SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE.		
	CAPÍTULOS	Pág.
IA	ABREVIATURAS	7
IB	RESUMEN	8
II	MARCO TEÓRICO	10
	II. A DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA	10
	II. B EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO	11
	II. C FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	13
	II. D TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	17
III	JUSTIFICACIÓN	24
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	25
VI	HIPÓTESIS	26
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	27
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	35
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
X	ASPECTOS ÉTICOS	41
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	43
XII	CRONOGRAMA	43
XIII	RESULTADOS	44
XIV	DISCUSIÓN	46
XV	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
XVI	ANEXOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO	53

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 CLINICO ALEATORIZADO SOBRE EL EFECTO DE LA TERAPIA DUAL VS TRIPLE EN LOS NIVELES DE NT-PROBNP Y LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN REDUCIDA

Nombre y adscripción del Investigador Responsable e investigadores asociados:

Investigador principal:

Andrés Calzada Asencio

Médico residente de 3er año de cardiología del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS.

Co-Investigadores:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico. Médico adscrito a Clínica de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplantes de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Marco teórico: La insuficiencia cardíaca (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 FEVIr con el fin de reducir la mortalidad. Sin embargo, no se han estudiado si la eficacia de iniciar con los tres grupos farmacológicos desde el inicio es superior a la recomendación previa de iniciar terapia dual y posteriormente agregar el IRM.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio fue describir y comparar el efecto de terapia dual (BB + mSRAA) vs terapia triple (BB + mSRAA + IRM) sobre los niveles de NT-proBNP y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de expulsión reducida.

Material y métodos: Se estudiaron 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 incluyeron 20 pacientes de la clínica de insuficiencia cardíaca que estaban siendo tratados con terapia doble y que se encontraban en clase funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA) y que no tuvieran dosis máximas recomendadas de BB y mSRAA o pacientes vírgenes a tratamiento de insuficiencia cardíaca. Se aleatorizaron a dos brazos de manejo (terapia dual vs terapia triple). En ambos brazos de tratamiento se citó a los pacientes cada dos semanas y un investigador cegado a la maniobra tituló las dosis de mSRAA para intentar lograr las dosis máximas recomendadas. A las 4 semanas de seguimiento, se compararon los niveles de NT-proBNP y calidad de vida medida a través de la encuesta de calidad de vida de Kansas.

Recursos e infraestructura: El estudio se llevó a cabo en instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social con recursos propios del Hospital de Cardiología; Los estudios realizados forman parte de la atención de estos pacientes.

Tiempo a desarrollarse: Mayo de 2021 a diciembre de 2021.

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 usaron modelos mixtos lineales generalizados (GLMM). Se usó el programa Stata SE versión 14.0. En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Pendientes.

Conclusiones: Pendientes.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, terapia dual, terapia triple.

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 intracardiacas 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 estructuras 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 cardiacas, pero sin signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. El estadio C incluye pacientes con anomalías cardiacas 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).

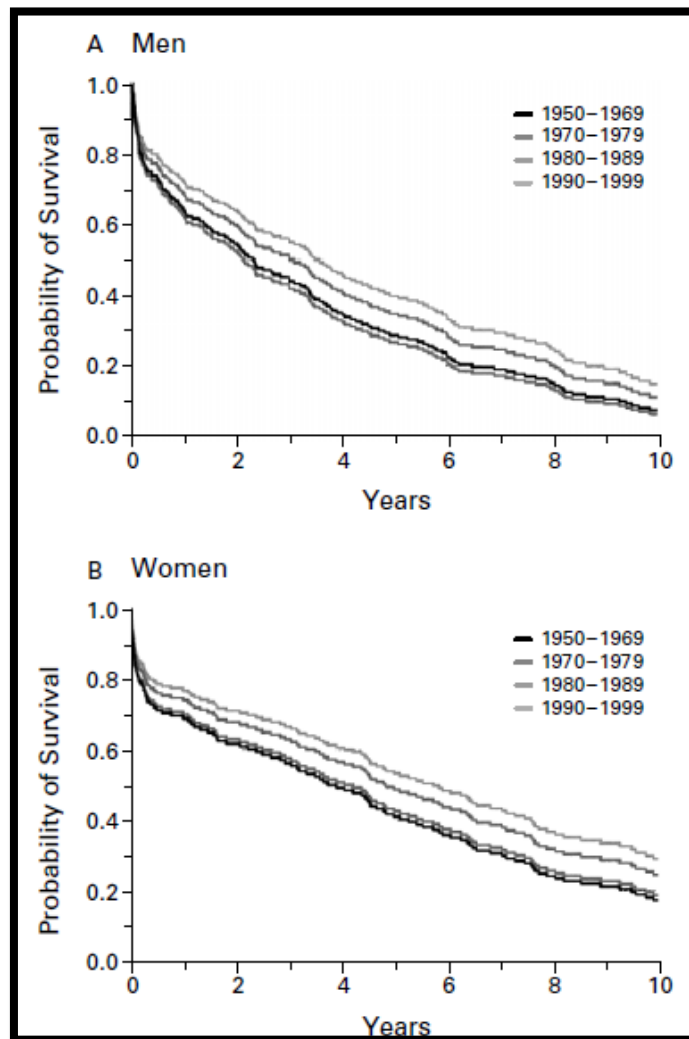
Epidemiología y pronóstico de la insuficiencia cardiaca

En el mundo la prevalencia de la insuficiencia cardiaca es 1 a 2%, mientras que la incidencia es aproximadamente 5 a 10 casos por cada 1000 habitantes por año. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumenta con la edad, siendo de 1% en pacientes entre los menores de 55 años, aumentando a >10% en pacientes mayores de 70 años (4). En el estudio Hillingdon la incidencia de insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca 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 al 20% (4). En el estudio Framingham la supervivencia a 1 año posterior a la aparición de insuficiencia cardiaca 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%, respectivamente (6). La figura 1 demuestra la sobrevida en mujeres y hombres. Tal como se observa, la sobrevida a 5 años no llega al 50%.

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

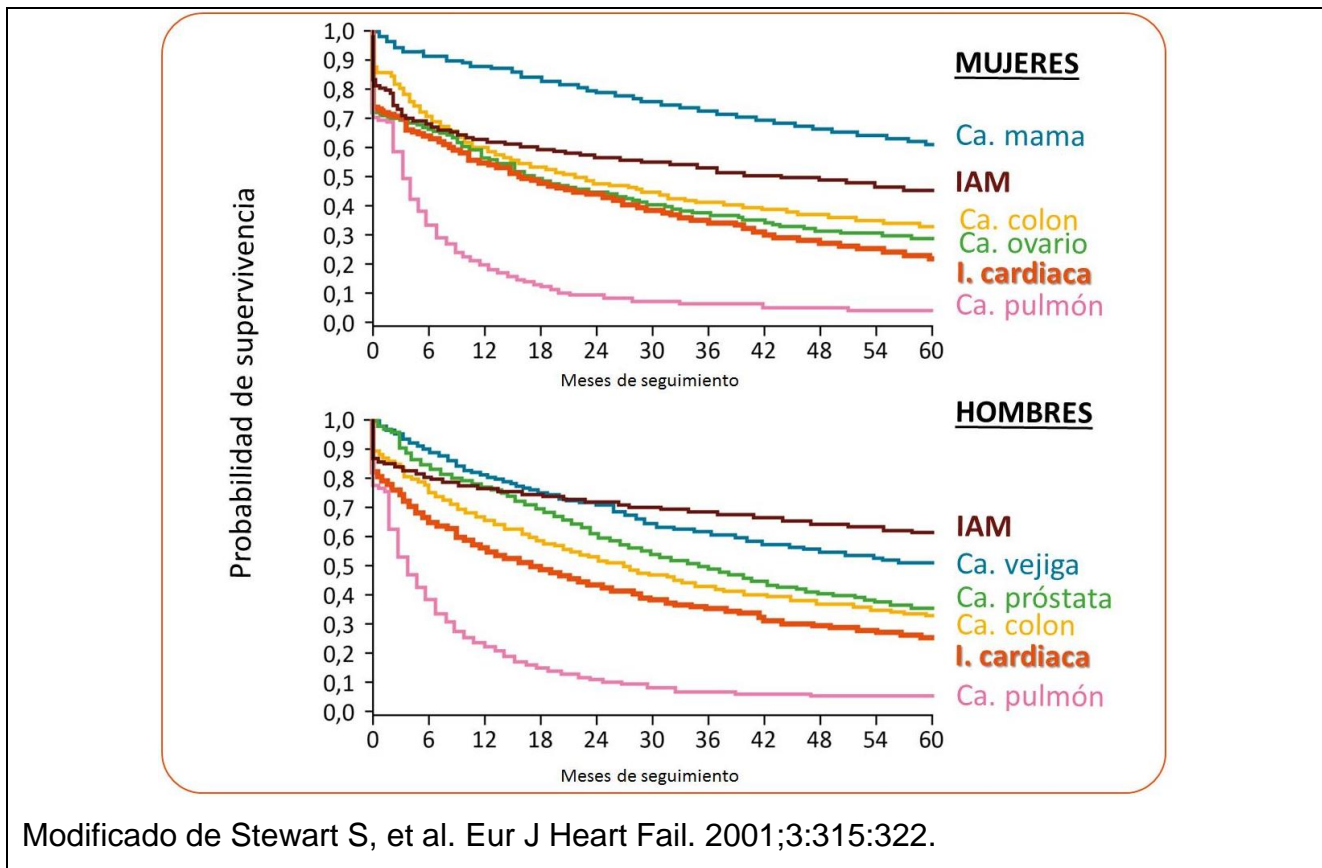


Tomado de Levy et al. N Engl J Med. 2002;374:1397-1402.

Se estima que del 48.4% al 72.0% de los pacientes con insuficiencia cardiaca mueren de causas cardiovasculares, con un 40.5% de estas directamente relacionadas a la insuficiencia cardiaca (9). Existe un riesgo incrementado de presentar eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular y muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca, en comparación con pacientes sin esta. En el estudio Rotterdam el hazard ratio para muerte cardiovascular en insuficiencia cardiaca 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 arritmias 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).

Al comparar el pronóstico de la IC con otras enfermedades, la IC tiene un pronóstico tanto o más malo que muchas neoplasias malignas. La figura 2 compara la supervivencia 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.



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

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

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

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 presentarán síntomas 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 sostenida 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 encontrar altas concentraciones de norepinefrina circulante, siendo estas tres veces mayores que en sujetos sanos, esto debido a un aumento de su liberación y a la disminución en su captación por las terminales nerviosas.

El incremento 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 el estrés de los cardiomiocitos. La inhibición para simpática 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 una 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 del

a 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 esta 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, 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 favorece 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. Esta 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, producido 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, adrenomodulina y prostaglandinas vasodilatadoras. Esto contribuye al aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Parte de esta estimulación vasodilatadora a nivel de músculo liso vascular, es mediada por óxido nítrico a través 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 se encuentra mediado 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 TNF α , 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. La expresión de estas citocinas está favorecida por la activación sostenida de los sistemas neurohumorales. La activación del SRAA favorece la expresión de TNF α por medio de la activación del NF-kB. La producción 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-kB 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 ha sido demostrado por la asociación a la disminución de niveles de PINP, un marcador de fibrosis, en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con antagonistas del receptor de mineralocorticoide. (17).

Tratamiento insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca 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 cardiaca con fracción de expulsión reducida: 1) Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; 2) Betabloqueadores; 3) Antagonistas de receptores mineralocorticoides.

Los IECAs interfieren la conversión de angiotensina I a angiotensina II, regulan la producción de bradicininas y estabilizan el remodelado ventricular. Estos medicamentos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con IC con FEVI reducida independientemente de la presencia o no de síntomas. En el estudio CONSENSUS se

comparó enalapril contra placebo en pacientes con IC en clase funcional NYHA IV obteniendo una reducción de 40% en la mortalidad a 6 meses y con mejoría en la clase funcional (19). Esto hizo evidente que los pacientes con insuficiencia cardiaca severa se beneficiaban del tratamiento con IECAs, sin embargo, es hasta el estudio SOLVD-TREATMENT cuando se demuestra que los pacientes en clases funcionales mejores (90% en clase funcional II-III de NYHA) también se ven beneficiados. En este ensayo se comparó enalapril vs placebo en pacientes con FEVI menor o igual a 35% resultando en una reducción del 16% de mortalidad y de 26% en la tasa de hospitalizaciones (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 porque estos fármacos no presentan un efecto de clase y que el mayor beneficio dentro de este grupo se presenta en relación con su selectividad para este receptor. Su uso está indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión menor a 40% independiente del estado sintomático (1). Los medicamentos recomendados y que han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de muerte son bisoprolol, metoprolol succinato, carvedilol y nebulolol.

El estudio COPERNICUS, que comparó carvedilol contra placebo logrando 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 mortalidad en un 34% con el uso de metoprolol succinato (23). En el estudio SENIORS con el uso de nebulolol se 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 cardiaca 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 cardiaca la administración de MRA se recomienda de forma inicial de ser posible (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 progresan a estadios avanzados de la enfermedad requiriendo inotrópicos o terapias avanzadas. El uso de MRA estaba reservado a los pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento con betabloqueadores y IECAs. La nueva guía europea sugiere el inicio de los 3 grupos farmacológicos de manera inicial. Sin embargo, hasta el momento no encontramos 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/valsartan, 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) para 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 inhibitorio en la secreción de aldosterona. Por lo tanto, sería lógico pensar que el beneficio brindado por este fármaco

podiera ser de utilidad como primera línea en el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca y fracción de expulsión reducida. En relación al uso de esta molécula de forma inicial, tampoco encontramos algún estudio aleatorizado que incluya su uso 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 multicentrico 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 cardíaco urgente o la necesidad de implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. A 5 años el grupo con dosis alta presentó menores 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 cardíaca con fracción de expulsión reducida ha 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 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 cardíaca”, con el uso de dosis altas de Lisinopril en comparación 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 Losartan (31). Un metaanálisis donde se incluyeron 9171 pacientes de 6 ensayos clínicos aleatorizados, reporto 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 empaglifozina. En otro estudio el cual comparo dapaglifozina con bumetanida, en ambos fármacos se apreció una reducción en el sodio y liquido intersticial, sin embargo, la dapaglifozina 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 prohipertroficadas. En un estudio se demostró que empaglifozina 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 antifibroticos

cardiacos, incrementando la activación de macrófagos M2 e inhibiendo la diferenciación miofibroblástica. La empaglifozina 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 cardíaca.

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 cardíaca, 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 dapaglifozina o placebo; con una reducción significativa en su desenlace primario de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (95% IC 0.65 a 0.85; $P < 0.001$), dapaglifozina 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 función 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 empaglifozina o placebo, presentando una reducción significativa en su desenlace primario de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.75, IC 0.65 a 0.6; $P < 0.001$), el número total de hospitalización fue menor en el grupo de empaglifozin con respecto a placebo (HR 0.7; 95% IC 0.58 a 0.85; $P < 0.001$), la empaglifozina 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 empaglifozina contra placebo (HR 0.87; 95%IC 0.82 a 0.93).

La evidencia reciente ha demostrado el beneficio de los fármacos inhibidores SGLT2 en el tratamiento de la IC-FER. En todos los estudios antes mencionados, se ha observado que existe un gradiente de respuesta entre la dosis máxima alcanzada de los BB y mSRAA con la disminución de la morbimortalidad. No existe evidencia hasta el momento del momento más adecuado para inicio de la terapia con SGLT-2 y el impacto que tiene en las dosis máximas alcanzadas de otros fármacos que han demostrado disminuir la mortalidad en estos pacientes.

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 substrato 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 de forma rutinaria las mediciones seriadas o la terapia dirigida por niveles de péptidos natriuréticos (18).

En múltiples ensayos clínicos se ha demostrado que los cambios de la disminución de péptidos natriuréticos (ya sea BNP o NT-proBNP) son marcadores subrogados muy importantes de eventos clínicos. Por lo que una estrategia terapéutica que se dirija a disminuir los péptidos natriuréticos, es aceptada en la literatura internacional como potencialmente útil para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Así mismo, la tolerancia al esfuerzo es un parámetro muy importante en la evolución de los pacientes con IC-FEr. Esta se puede medir de diversas maneras, pero dos de las más robustas y accesibles son la distancia caminada en 6 minutos, así como la calidad de vida evaluada por la herramienta KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire o Cuestionario de cardiomiopatías de Kansas City). ***Esto quiere decir que, si se observa mejoría en la caminata de 6 minutos o en la puntuación del KCCQ, el paciente ha tenido mejoría en la tolerancia al esfuerzo y en su calidad de vida.***

En resumen, existe un vasto y creciente cúmulo de evidencia que sugiere que los péptidos natriuréticos y la calidad de vida, son excelentes desenlaces subrogados que tienen el potencial de sugerir mejoría en la morbimortalidad de los pacientes. Por tal motivo, se ha considerado medir estas variables como objetivos secundarios del presente ensayo clínico.

III. JUSTIFICACIÓN

El beneficio del tratamiento farmacológico con BB y mSRAA para reducir la morbimortalidad en pacientes con IC-FEr ha sido demostrado ampliamente. El uso de antagonistas de receptores mineralocorticoides también tiene una utilidad demostrada en la reducción de desenlaces clínicos de impacto. No obstante, las guías de tratamiento recomiendan el uso de este último grupo solo cuando existe persistencia de los síntomas a pesar del uso de los primeros dos grupos farmacológicos. Así mismo, el uso de un inhibidor de neprilisina no está aún considerado como tratamiento de primera línea. Al momento de redactar el protocolo, no se encontró evidencia a favor o en contra del inicio de la triple terapia que incluya el uso de inhibidor de neprilisina, MRA y BB en conjunto.

La eficacia de una terapia triple con BB, mSRAA y ARM de forma inicial, en comparación de una terapia dual en estos pacientes, es una incógnita que existe hasta el momento. Conocer el impacto que esta triple terapia de inicio pudiera tener sobre la calidad de vida y sobre los niveles de péptido natriurético podría ser de impacto en los esquemas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

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 prescripción de medicamentos para alcanzar el máximo beneficio que este ofrece.

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 permite alcanzar mejoría clínica y paraclínica más rápidamente.

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 mSRAA. En la publicación más reciente con relación al tratamiento de estos pacientes se ha sugerido que la terapia triple se debe iniciar de forma simultánea, sin embargo, existe poca información con relación a si la triple terapia simultanea 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 la eficacia de la triple terapia en comparación con la doble terapia en la reducción de péptido natriurético y calidad de vida?

V. OBJETIVO PRINCIPAL.

Determinar la diferencia entre la eficacia de la doble terapia en comparación con la triple terapia medida por niveles de NT-proBNP y calidad de vida en pacientes con IC-FE_r, a las 2 semanas de titulación.

Objetivos secundarios.

1. Determinar la diferencia en los niveles de natriopéptidos en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 4 semanas de titulación.
2. Determinar la diferencia en calidad de vida medida por KCCQ en pacientes con uso de doble terapia en comparación con triple terapia, a las 4 semanas de titulación.
3. Determinar las dosis máximas alcanzadas de los distintos fármacos recomendados en insuficiencia cardíaca.

VI. HIPÓTESIS:

- En pacientes con IC y FEVI disminuida, la terapia triple permitirá alcanzar menores valores de NT-proBNP y una mejor calidad de vida de forma más temprana que la terapia doble.

Dado que no existe en la literatura un proxy para decir cuánto debe aumentar la dosis máxima de los 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 la muestra.

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.

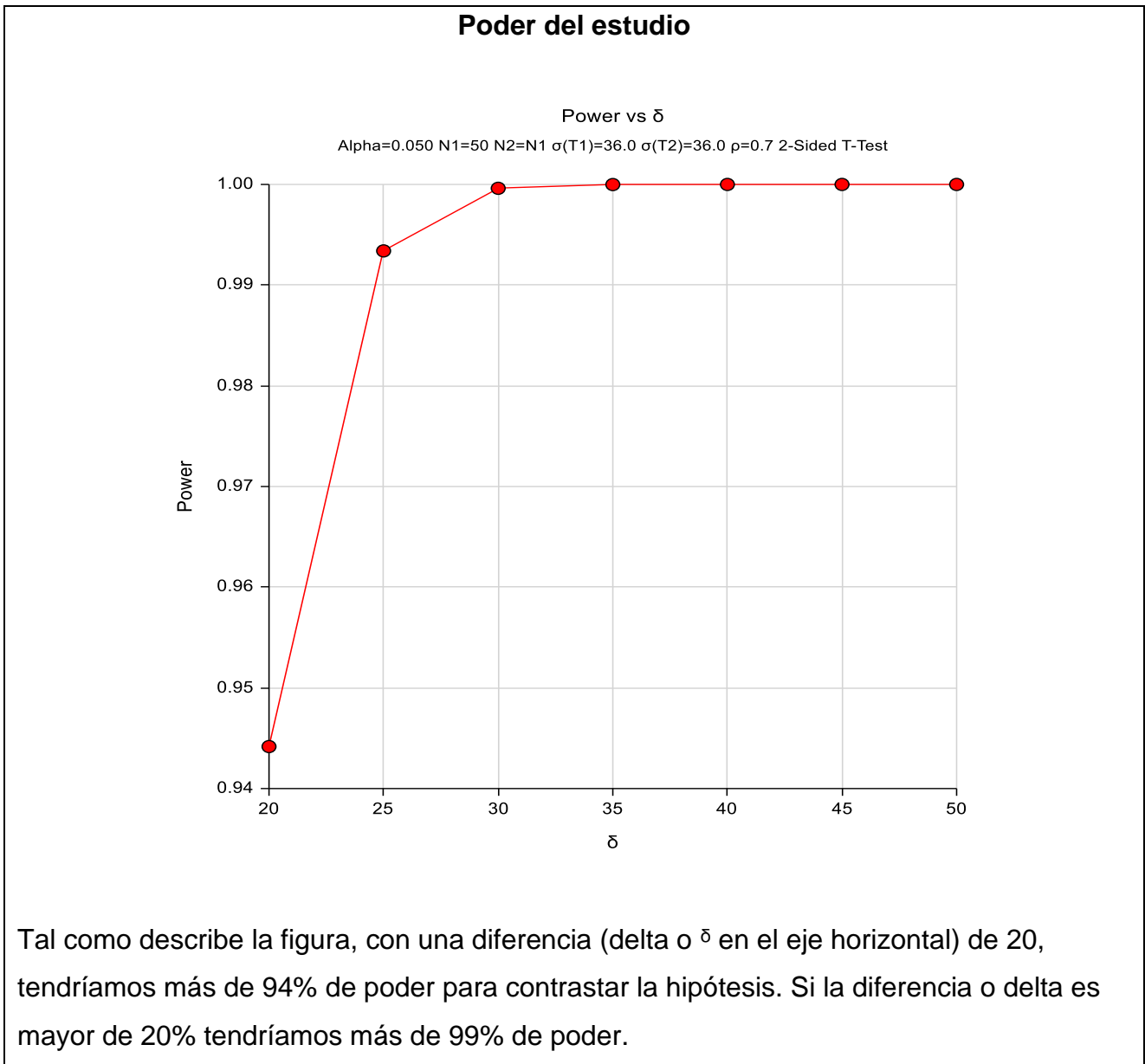
El estudio se llevó a cabo de mayo de 2021 a diciembre de 2021.

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 cuánto debe aumentar la dosis máxima de los 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 la muestra.



VII. III. Características del diseño

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

El estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca estable ambulatorios, o que estuvieran 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 contemplará lo siguiente:
 1. Pacientes con 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 aceptaron pacientes vírgenes a tratamiento de insuficiencia cardiaca (es decir pacientes que nunca han recibido mSRAA o BB).
- b. Mayores de 18 años de edad.
- 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 con plan de 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 con plan de 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 inhibidor SLGT2, beta-bloqueadores o mSRAA.
- h. Pacientes con enfermedad aguda que requiriera 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 desearan 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 realizaron los siguientes estudios de laboratorio:

- Creatinina.
- Urea.
- Sodio.
- Potasio.
- Cloro.
- Péptido natriurético.

Otros

- Medición de calidad de vida con el cuestionario KCCQ

VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Terapia dual vs terapia triple	Tratamiento de insuficiencia cardiaca basado en dos vs tres fármacos	Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: 1. mSRAA + BB + placebo 2. mSRAA + BB + espironolactona	Maniobra (independiente)	Cualitativa	Grupo 1 (terapia doble) Grupo 2 (terapia triple)
Natriopeptidos	Conjunto de hormonas cardiacas liberadas en respuesta al estrés parietal.	Se midieron en forma basal, a las 2 semanas y 4 semanas. Se reportó la diferencia respecto al basal en porcentaje de reducción o incremento.	Dependiente	Cuantitativa	Pg/dL
Calidad de vida	Estado de bienestar	Se realizó KCCQ para evaluar calidad de vida en	Dependiente	Cualitativa	Puntos

	del paciente.	forma basal, a las 2 semanas Posterior a explicar la forma de llenado, se entregó al paciente para su auto llenado.			
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 anatómofisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotó de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1 = hombre
Presión arterial sistólica	Es la fuerza generada por el paso de la sangre sobre las arterias durante la sístole ventricular.	Se midió 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.	Descriptor	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Es la fuerza generada	Se midió la presión arterial con un baumanómetro en	Descriptor	Cuantitativa continua	mmHg

	por el paso de la sangre sobre las arterias durante la diástole ventricular.	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.			
Frecuencia cardíaca	Número de veces que el corazón se contrae en un minuto	Se tomó mediante auscultación directa del área precordial contando el número de latidos en un minuto	Dependiente	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 registró el número total de mg de furosemida que toma el paciente.	Descriptor	Cuantitativa continua	Mg/día

Cardiopatía isquémica	Enfermedad cardiaca producida por acumulación de placas de colesterol en las arterias coronarias que afecta la función miocárdica	Se obtuvo la información a través del interrogatorio y expediente clínico	Descriptor	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
-----------------------	---	---	------------	------------------------	-------------------------

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Reclutamiento.

1. Todos los días los investigadores ABG y ACA revisaron 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 tuvieran ecocardiograma con menos de 6 meses de antigüedad con FEVI <40%. Aquellos que cumplieran tal criterio fueron entrevistados para evaluar que cumplieran con el resto de los criterios de inclusión.
2. En la entrevista se revisaron los estudios de laboratorio basales del paciente para evaluar los criterios de inclusión.
3. Aquellos pacientes que cumplieran con todos los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio por el investigador principal Juan Betuel Ivey Miranda (JBIM).
4. Si el paciente cumplía los criterios de inclusión y firmaba el consentimiento informado ingresaba al estudio en la cual se determinaron los siguientes estudios de laboratorio: creatinina, urea, sodio, potasio, cloro y péptido natriurético. Además, se pidió al paciente que responda el cuestionario de calidad de vida KCCQ.

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

	Basa I	2 sem	4 sem
Creatinina	X	X	
Urea	X	X	
Sodio	X	X	
Potasio	X	X	
Cloro	X	X	
Natriopéptidos	X	X	
KCCQ	X		X
Cita cardiológica	X	X	X
Ecocardiogra ma transtorácico	X		

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. El asistente de investigación no realizó alguna otra intervención en el tratamiento ni fue médico tratante de los pacientes.

Generación de la secuencia: los pacientes fueron asignados a los dos grupos con base en 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 con conocimiento de los grupos asignados a los pacientes. El paciente y el investigador estuvieron cegados a la maniobra durante la totalidad del estudio.

Descripción de la maniobra: Se aleatorizaron pacientes a una de dos estrategias de tratamiento. El grupo de triple terapia recibió tratamiento con betabloqueador, mSRAA y espironolactona. El grupo de doble terapia recibió tratamiento BB, mSRAA y placebo equivalente a espironolactona. Las dosis de espironolactona y placebo fueron dosis fijas. El ajuste de BB y mSRAA se realizó de acuerdo con tablas específicas de manejo. El uso de diuréticos y otros tratamientos se realizó a discreción del médico tratante. Los pacientes acudieron a consulta a las 0, 2 y 4 semanas de acuerdo con lo mencionado en la tabla 1 de seguimiento de pacientes.

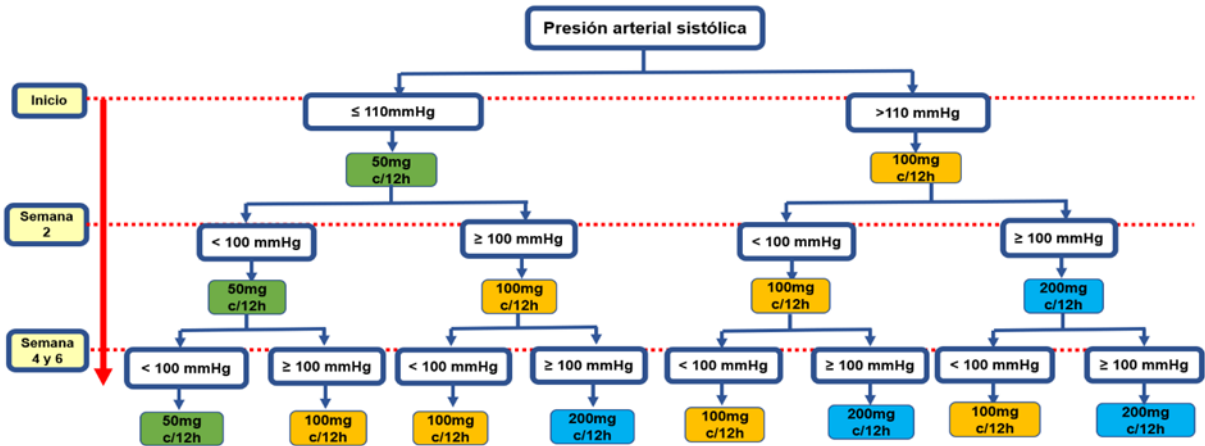
Cegamiento.

Los pacientes y el investigador ACA estuvieron cegados a la asignación de la maniobra.

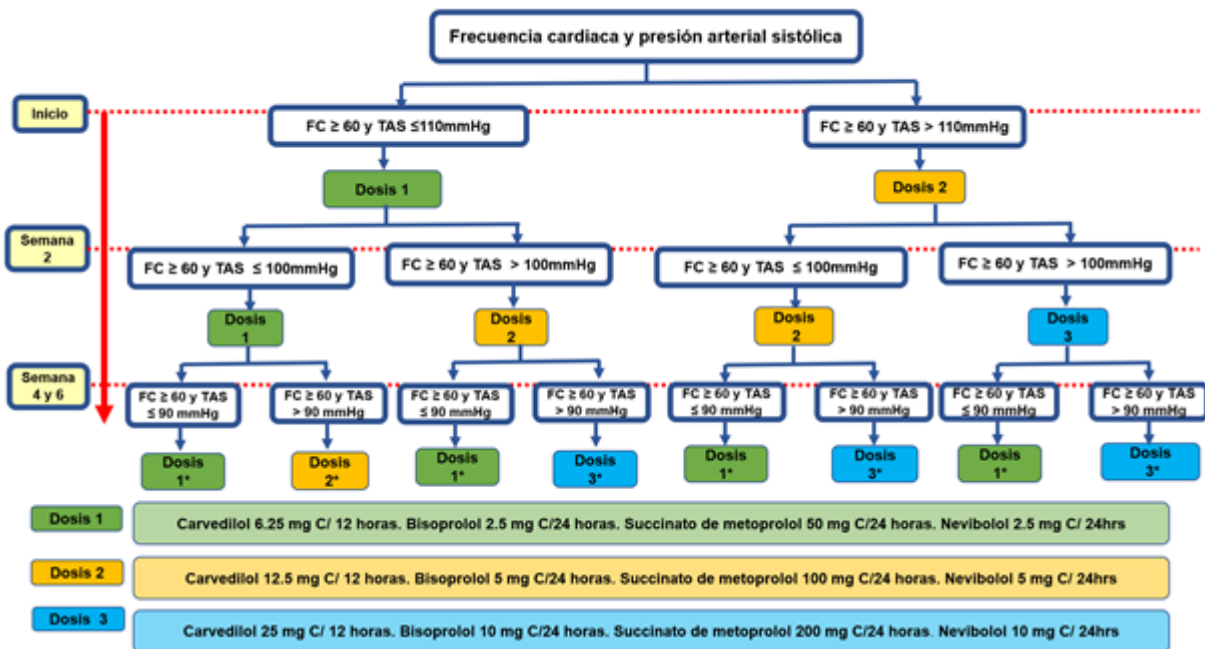
Seguimiento.

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

Esquema de titulación de mSRAA



Esquema de titulación de BB



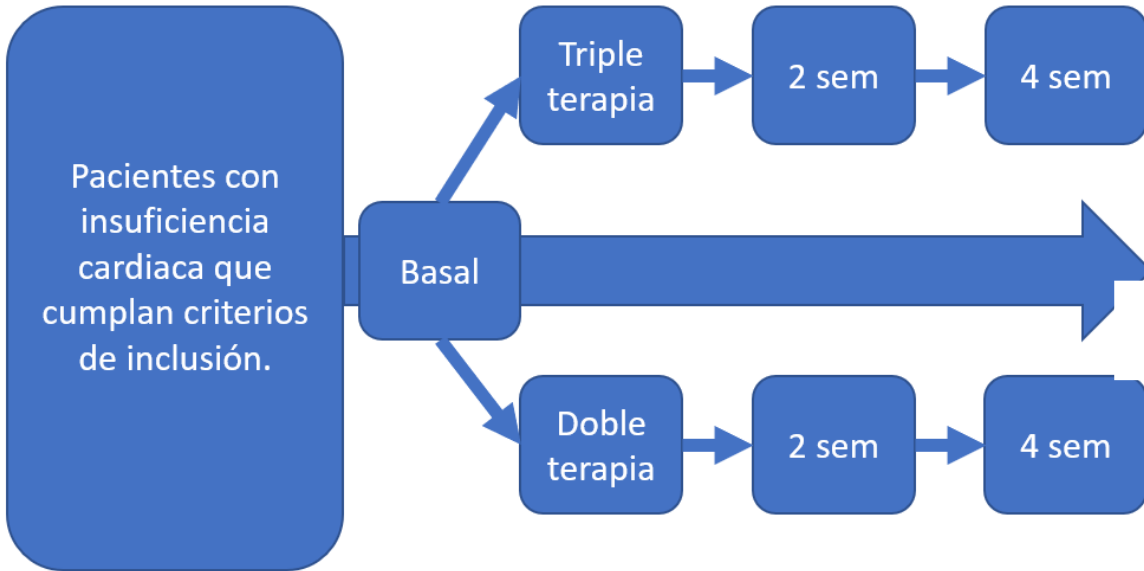
En las visitas de cardiología se realizó una revisión médica completa que incluyó medición de signos vitales y exploración física. El asistente de investigación vació la información obtenida en una hoja de datos de Excel.

Se evaluaron los niveles de péptido natriurético basal y a las 2 semanas, así mismo se evaluó la calidad de vida usando como instrumento la escala de KCCQ de forma basal y a las 4 semanas.

La dosis máxima alcanzada se calculó como el porcentaje de la dosis objetivo.

En caso de que un paciente hubiera sido hospitalizado durante el estudio, se continuaría con el tratamiento a discreción del médico tratante. Una vez que sea egresado del hospital, continuaría con la titulación y manejo de acuerdo con lo descrito en las figuras 1 y 2. Si la toma de muestras programada durante el estudio coincidía con un episodio de hospitalización no planeada, se realizaría el seguimiento sin modificación de fecha.

Flujograma del estudio.



IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se describieron como mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.
- b) Se usaron modelos mixtos lineares generalizados (GLMM) para contrastar la hipótesis de este estudio. Las variables dependientes estudiadas fueron los niveles de NT-proBNP y la calidad de vida por KCCQ.
- c) El mismo procedimiento se repetirá para las objetivos secundarios y terciarios.
- d) Dado que el análisis de modelos mixtos lineares 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).
- e) En todos los casos se considerará estadísticamente significativa una $p < 0.05$.
- f) Para el análisis estadístico se usará el programa Stata SE versión 14.0.

X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trató 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. Los estudios que se realizaron forman parte de la atención normal de los pacientes, salvo por las mediciones de péptido natriurético. 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 y paraclínico 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 el presente proyecto de investigación se apegaron 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 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 pudiera derivarse 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 con ese número de folio y no utilizamos su nombre, ni algún otro dato que pueda 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 los investigadores GHMZ y JBIM tuvieron 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 darían 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 interfiere 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. Los pacientes tenían la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento.
5. El protocolo se registró el protocolo en el Comité de Investigación correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

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.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2020				2021						2022					
	Bimestres				Bimestres						Bimestres					
	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Búsqueda de bibliografía																
Preparación de protocolo																
Presentación ante Comité de Investigación																
Respuesta, modificaciones y aceptación al Comité																
Concurso financiamiento																
Captación de pacientes																
Seguimiento																
Interpretación y análisis de datos																
Presentación de avances en foros y congresos.																
Redacción de trabajo final																
Difusión y publicación																
Productos entregables.																

XIII. RESULTADOS

De mayo 2021 a octubre 2021, se aleatorizaron 16 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida que cumplieran con los criterios de inclusión. De los 16 pacientes incluidos, 8 pacientes fueron aleatorizados al grupo de espironolactona y 8 pacientes al grupo placebo. Las características basales de los pacientes se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población.				
Características	Grupo Placebo	Grupo Espironolactona	Valor de p	
	(n=7)	(n=7)		
Edad	60±11	58±11		0.92
Sexo				1
Hombres	4	4		
Mujeres	4	4		
Hipertensión Arterial	100%	100%		1
Diabetes Mellitus 2	0	50%		0.24
Dislipidemia	0	50%		0.24
Cardiopatía isquémica	100%	50%		0.24
FEVI	31±8	21±5		0.3
NYHA II	100%	100%		1
IECA	100%	100%		1
Betabloqueadores	50%	100%		0.08
iSGLT2	100%	100%		1
Presión sistólica	109±13	111±16		0.9
Frecuencia Cardíaca	65±14	72±17		0.76
Hemoglobina	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
NT-ProBNP	2786±848	1925±185		0.3
Troponina T	16±6	34±25		0.42
KCCQ-L	18±1	15±14		0.74

La media de edad fue de 60±11 años para el grupo control y de 58±11 años para el grupo de espironolactona. De la muestra total 50% eran mujeres en ambos grupos. Todos los pacientes padecían hipertensión arterial sistémica. La fracción de expulsión encontrada en el grupo control fue de 31±8% y para el grupo de espironolactona fue de 21±5% (p=0.3). Todos los pacientes estudiados se encontraban en clase funcional II de la NYHA. Nos encontramos diferencias entre los otros fármacos utilizados. Los niveles basales de NT-

ProBNP fueron 2786 ± 848 para el grupo control y 1925 ± 185 en el grupo de intervención. Los valores basales KCCQ-L 18 ± 1 para el grupo control y 15 ± 14 para el grupo placebo.

Cambios en NT-proBNP y KCCQL global

La medición de eficacia a través de NT-proBNP fue estimada con base en el cambio de los niveles de este al inicio y a las 2 semanas del estudio. Se realizó el análisis estadístico del cambio global en todos los pacientes a través de la prueba T de student para grupo pareados (los resultados de resumen en la tabla 2). El promedio del nivel basal de NT-proBNP en todos los pacientes fue de 2355 ± 705 y el nivel a dos semanas fue de 2347 ± 1257 ($p=0.98$). El nivel basal de KCCQ-L fue de 17 ± 8.4 y el final de 12 ± 4.9 (0.11).

Tabla 2. Cambios en eficacia en el total de pacientes.			
Variable	Basal	Final	Valor de p
NT-ProBNP	2355 ± 705	2347 ± 1257	0.98
KCCQ	17 ± 8.4	13 ± 4.9	0.11

Cambios en NT-proBNP y KCCQ-L por grupos

Se realizó un análisis por regresión lineal para las variables por grupos. Para el grupo placebo el NT-proBNP fue de 3030 ± 133 y el grupo de espironolactona de 1664 ± 448 ($p=0.67$). En cuanto a calidad de vida el valor promedio de KCCQ-L fue de 12 ± 1.12 vs 13 ± 0.5 en el grupo de espironolactona ($p=0.64$). Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Cambios en eficacia por grupos			
Variable	Grupo placebo	Grupo Espironolactona	Valor de p
NT-ProBNP	3030 ± 133.2	1664 ± 448	0.67
KCCQ	12 ± 1.12	13 ± 0.5	0.64

XIV. DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica es síndrome clínico de alta prevalencia a nivel mundial. Afecta a una gran parte de la población mexicana debido a los diversos factores que a ella se asocian. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha mejorado de forma sustancial en los últimos años. Hasta fechas recientes contábamos con 3 grupos de fármacos que han logrado demostrar reducir la mortalidad, a lo cual se agrega un nuevo grupo, los iSGLT2. Sin embargo, a pesar del arsenal farmacológico, las estrategias de implementación continúan siendo motivo de debate. En las actuales guías para el tratamiento de la IC se recomienda el uso de las terapias farmacológicas lo más pronto posible, sin establecerse de forma clara una guía práctica para esto. Las pasadas guías establecían el inicio de terapia con betabloqueador y IECA de forma inicial y posteriormente agregar espironolactona. Hasta la fecha, no conocemos algún ensayo clínico que evalúe la eficacia de estas dos estrategias (terapia triple vs terapia dual) de forma inicial en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Se realizó este estudio piloto con la intención de evaluar la eficacia de la terapia dual vs triple de forma inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional NYHA II. Ambos grupos presentaron características basales similares, siendo el 50% mujeres, el 100% encontrándose en clase funcional NYHA II. La FEVI basal en el grupo de doble terapia fue de $31\pm 8\%$ y en el grupo con espironolactona (triple terapia) fue de $21\pm 5\%$. La calidad de vida medida por KCCQ-L en el grupo de doble terapia fue de 18 ± 1 y de 15 ± 14 para el grupo de triple terapia. Los niveles basales de NT-proBNP basales fueron de 2786 ± 848 para el grupo de doble terapia y 1925 ± 185 en el grupo de triple terapia.

En este estudio no encontramos una diferencia entre los niveles globales de NT-proBNP y en calidad de vida medida por KCCQ-L a las dos semanas de seguimiento.

De igual manera, no se encontró una diferencia significativa entre los niveles de NT-proBNP y KCCQ-L entre los pacientes aleatorizados a doble terapia en comparación con los pacientes aleatorizados a triple terapia.

El estudio GUIDE-IT estudió a 638 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica para determinar la eficacia del tratamiento dirigido por metas de péptidos natriuréticos o terapia estándar. Fueron estudiados durante 90 días. Solo el 31% de los participantes alcanzó un nivel de NT-proBNP menor o igual a 1000pg/mL . Las características de los que alcanzaron estos niveles fueron diferentes de los que no, siendo estos más jóvenes, mujeres, cardiopatía no isquémica de reciente diagnóstico y niveles basales menores de NT-proBNP.

También se asociaron con mejores resultados en la encuesta KCCQ y caminata de 6 minutos. De forma basal, estos pacientes tenían una mayor frecuencia en el uso de IECAs y MRA aunque no hubo diferencia en cuanto a la intensidad del tratamiento.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que han de ser mencionadas. De entrada, por tratarse de un estudio piloto la cantidad de pacientes es limitada, lo cual, al estudiar un tamaño de muestra pequeño, genera resultados con poca potencia estadística. Otra limitación del estudio fue el tiempo de seguimiento. Los cambios evidenciados en los diversos estudios para medición de NT-proBNP fueron mucho mayores a dos semanas por lo que pudimos no haber alcanzado el tiempo suficiente de seguimiento para generar una diferencia.

Conclusiones

En este estudio no se encontraron diferencias en calidad de vida y niveles de péptido natriurético con triple terapia inicial en comparación con doble terapia inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, el tiempo de seguimiento y el tamaño de muestra no son suficientes para demostrar esto.

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/euhj.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., Gheorghide, 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>

XVI. ANEXOS.

XVI. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS
DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Efecto de la terapia dual vs triple 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:	Pendiente
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:	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 realizará una caminata de 6 minutos la cual consiste en medir la distancia que usted puede caminar, a su propio ritmo, durante 6 minutos consecutivos en un área controlada y debidamente habilitada. 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 y 8 semanas y en esas citas se le hará una breve revisión de sus signos vitales. También en las semanas 4 y 8 se repetirán estudios de sangre. Finalmente a la semana 8 se repetirá el estudio de caminata y el cuestionario. Finalmente, se le pedirá que acuda en un año a realizar un estudio de resonancia magnética, que es un estudio que nos permite evaluar su corazón.

Posibles riesgos y molestias:

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. En el estudio de resonancia magnética la molestia será que estará entre 20 y 40 minutos en un espacio cerrado, por lo que puede tener ansiedad o angustia. También se le inyectará un medicamento que puede provocar alergias, aunque esto es muy poco común. Usted puede optar por hacerse o no el estudio de resonancia magnética en ese momento.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

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. Es posible que los investigadores le ofrezcan una tarjeta departamental que le puede servir para comprar despensa u otros artículos. El objetivo de otorgarle estas tarjetas es para compensar los gastos y que usted y su familiar pueden gastar en estar acudiendo a las citas programadas. Este probable apoyo económico no representa un pago por su participación, sino más bien un apoyo para que la participación en el estudio no le afecte en su economía, o le afecte o menos posible.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

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.

Participación o retiro:

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.

Privacidad y confidencialidad:

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.

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

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

Dr. Genaro Hiram Mendoza Zavala. Cardiólogo clínico. IMSS,

Responsable:

Matrícula: 98380908. UMAE Hospital de Cardiología CMN

Siglo XXI. Teléfono: 55 31156412, dr.gmenzav@gmail.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