

**Frecuencia de Hipotensión Sintomática en Pacientes Adultos con
Insuficiencia Cardíaca de Fracción de Eyección Reducida tratados con
Inhibidores de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina 2 (ARNI):
Análisis del Perfil Clínico de Pacientes Ingresados en El Servicio de
Urgencias del Hospital Universitario Santa Clara durante el Periodo
2023-2024**

Carlos Darío Agudelo Castañeda

Universidad El Bosque

Facultad de medicina

Programa medicina interna

Bogotá – Cundinamarca

2024

Investigadores:

Carlos Darío Agudelo Castañeda

Residente de medicina interna

Universidad el bosque

Asesor temático

Dr. Luis Carlos Chavez Borja

Correo: luis.grodd@hotmail.com

Celular: 312 545-8583

Asesor epidemiológico

Dr. José Toledo

Correo: toledo jose@unbosque.edu.co

Celular: 3102939533

Página de aprobación

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

“Me gustaría agradecer a la Universidad el bosque y a la subred centro oriente (hospital universitario santa clara), por abrirnos las puertas y brindarnos la oportunidad de avanzar en nuestra carrera profesional, a nuestros tutores de tesis (Doctor José Daniel Toledo y Luis Carlos Chávez Borja), por su paciencia y su disposición para ayudarme a la finalización de esta tesis.”

Contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 14 |
| Planteamiento del Problema | 15 |
| Impacto de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) a Nivel Mundial: | 15 |
| Pregunta de Investigación | 16 |
| Justificación | 17 |
| Hipótesis | 20 |
| Objetivos | 21 |
| Objetivo Principal..... | 21 |
| Objetivos Secundarios | 21 |
| Marco Teórico | 22 |
| Evidencia de uso de ARNI en IC-FER | 24 |
| PARADIGM-HF (2014)..... | 24 |
| PIONEER-HF (2019) | 25 |
| TRANSITION (2019) | 25 |
| Definición de hipotensión sintomática relacionada con ARNI..... | 26 |
| PARADIGM-HF | 27 |
| PIONEER-HF..... | 27 |
| Metodología | 29 |

| | |
|--|----|
| Tipo de Estudio | 29 |
| Diseño general | 29 |
| Población | 29 |
| Fuentes de los Datos | 29 |
| Fuentes de sesgos y Control de sesgos | 31 |
| Criterios de Inclusión | 32 |
| Criterios de Exclusión | 32 |
| Plan de Análisis | 33 |
| Cálculo de la Muestra | 34 |
| Descripción de las Variables | 35 |
| Instrumento de recolección de información | 38 |
| Cronograma de estudio | 40 |
| Presupuesto | 41 |
| Divulgación de Resultados | 44 |
| Consideraciones Éticas | 45 |
| Resultados | 47 |
| Discusión | 56 |
| Conclusión | 57 |
| Referencias Bibliográficas | 59 |

La Insuficiencia Cardíaca (IC) hace parte del grupo de enfermedades cardiovasculares, que sigue manteniéndose en las estadísticas de la Organización mundial de la salud (OMS) como la principal causa de mortalidad a nivel mundial, contribuyendo con un 16% de las defunciones a nivel global que representan 8.9 millones de muertes anuales (1). En Colombia el informe de estadísticas vitales del DANE para el 2023 muestra a las Enfermedades Isquémicas del Corazón (Incluida la Insuficiencia Cardíaca) como la principal causa de mortalidad con un 17%.(2) Esto supone un reto a nivel global y nacional para generar estrategias de prevención y tratamiento frente a estas enfermedades.

En cuanto a la carga económica de la Insuficiencia Cardíaca, los análisis más recientes para un país como Estados Unidos el presupuesto destinado a estos pacientes asciende a 69.8 billones de dólares, con un presupuesto anual para la salud estimado en 244 billones, esto supone el consumo del 28.6% del presupuesto anual solo para esta patología (3).

En el caso de Latinoamérica, los únicos datos epidemiológicos sobre la Insuficiencia Cardíaca provienen de Brasil con una prevalencia del 1% de la población general (4) actualmente no hay datos disponibles acerca de la prevalencia de la IC en Colombia, sin embargo se llevó a cabo desde 2017 hasta 2019 el registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA) que esta a la espera de publicar resultados y evaluar la carga de la enfermedad en la actualidad. (5)

Ante este panorama, se hace patente la necesidad de explorar y comprender la carga de la enfermedad en Colombia, así como las características particulares de la población afectada por la IC en este contexto. La presente investigación se centra en la ciudad de Bogotá, buscando establecer la frecuencia de eventos adversos asociados a medicamentos de primera línea para la IC-FEr, en particular, el sacubitrilo-valsartan ("Entresto"), considerado un pilar fundamental en el tratamiento de esta condición.

A pesar de su reconocida eficacia, estudios de la vida real en cohortes europeas han señalado una baja adherencia a las dosis propuestas en los ensayos clínicos, debido a eventos adversos

relacionados con hipotensión sintomática, hiperpotasemia y lesión renal aguda (6). En este contexto, el objetivo principal de este estudio es evaluar la frecuencia de estos eventos adversos asociados al sacubitrilo-valsartan en pacientes hospitalizados y compararla con la frecuencia reportada en los Ensayos Clínicos Aleatorizados. Así como la evidencia reciente de registros prospectivos en Colombia como el RECOLFACA en el cual resaltan una baja adherencia a la prescripción de ARNI en el contexto intrahospitalario (7)

- PALABRAS CLAVES: Insuficiencia cardiaca, Fracción de Eyección reducida, Sacubitrilo/Valsartan, Hipotensión Sintomática

Heart Failure (HF) is part of the group of cardiovascular diseases, which continues to rank as the leading cause of mortality worldwide according to World Health Organization (WHO) statistics, contributing 16% of global deaths, representing 8.9 million annual deaths (1). In Colombia, the DANE's 2023 vital statistics report shows Ischemic Heart Diseases (including Heart Failure) as the leading cause of mortality at 17% (2). This poses a global and national challenge to develop strategies for the prevention and treatment of these diseases.

Regarding the economic burden of Heart Failure, the most recent analyses for a country like the United States indicate that the budget allocated to these patients amounts to \$69.8 billion, with an estimated annual health budget of \$244 billion, consuming 28.6% of the annual budget for this pathology alone (3).

In the case of Latin America, the only epidemiological data on Heart Failure comes from Brazil, with a prevalence of 1% of the general population (4). Currently, there are no available data on the prevalence of HF in Colombia; however, the Colombian Heart Failure Registry (RECOLFACA) was conducted from 2017 to 2019, which is awaiting publication of results to assess the current burden of the disease (5).

Given this scenario, the need to explore and understand the disease burden in Colombia, as well as the particular characteristics of the population affected by HF in this context, becomes evident. This research focuses on the city of Bogotá, aiming to establish the frequency of adverse events associated with first-line medications for HFrEF, particularly sacubitril-valsartan ("Entresto"), considered a cornerstone in the treatment of this condition.

Despite its recognized efficacy, real-world studies in European cohorts have pointed out low adherence to the doses proposed in clinical trials due to adverse events related to symptomatic hypotension, hyperkalemia, and acute kidney injury (6). In this context, the main objective of this study is to evaluate the frequency of these adverse events associated with sacubitril-valsartan in hospitalized patients and compare it with the frequency reported in Randomized Clinical Trials. Additionally, recent evidence from prospective registries in Colombia, such as RECOLFACA, highlights low adherence to the prescription of ARNI in the inpatient setting (7).

KEY WORDS: Heart failure, Reduced Ejection Fraction, Sacubitril/Valsartan, Symptomatic Hypotension

Introducción

La Insuficiencia Cardíaca (IC) constituye una de las principales causas de hospitalización en mayores de 65 años, alcanza el 5% de todas las hospitalizaciones, esta cifra se asemeja a la de países subdesarrollados, donde el registro puede estar subestimado (8). Al ser una patología progresiva y con alta mortalidad, aún pese al tratamiento adecuado, no alcanza tasas de supervivencia mayores de 50% a los 5 años del diagnóstico (9). En las últimas décadas, la prevalencia y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han aumentado de manera considerable en los países desarrollados. Se espera que su frecuencia siga creciendo en los próximos años, dado que no se han producido descensos apreciables en su incidencia (10); sin embargo, su supervivencia está mejorando gracias a la disponibilidad de mejores tratamientos. Sin embargo, los costos de la atención de la insuficiencia cardíaca están creciendo debido al envejecimiento de la población y el desarrollo y nuevas terapias efectivas pero costosas. En segundo lugar, porque la mayoría de los costes asistenciales en la insuficiencia cardíaca se produce con motivo de las hospitalizaciones. En tercer lugar, porque la insuficiencia cardíaca conduce, en los estadios avanzados, a numerosos reingresos hospitalarios. por esto es importante describir el posible impacto que puede tener el uso de medicamentos que detengan la progresión de la enfermedad y que incluso reviertan el daño provocado a nivel miocárdico disminuyendo a largo plazo los costos de la atención (11).

Planteamiento del Problema

Impacto de la Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) a Nivel Mundial:

La Insuficiencia Cardiaca (IC) constituye una de las principales causas de hospitalización en mayores de 65 años, alcanza el 5% de todas las hospitalizaciones, esta cifra se asemeja a la de países subdesarrollados, donde el registro puede estar subestimado (8). Al ser una patología progresiva y con alta mortalidad, aún pese al tratamiento adecuado, no alcanza tasas de supervivencia mayores de 50% a los 5 años del diagnóstico (9). En las últimas décadas, la prevalencia y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han aumentado de manera considerable en los países desarrollados. Se espera que su frecuencia siga creciendo en los próximos años, dado que no se han producido descensos apreciables en su incidencia (10); sin embargo, su supervivencia está mejorando gracias a la disponibilidad de mejores tratamientos. Sin embargo, los costos de la atención de la insuficiencia cardíaca están creciendo debido al envejecimiento de la población y el desarrollo y nuevas terapias efectivas pero costosas. En segundo lugar, porque la mayoría de los costes asistenciales en la insuficiencia cardíaca se produce con motivo de las hospitalizaciones. En tercer lugar, porque la insuficiencia cardíaca conduce, en los estadios avanzados, a numerosos reingresos hospitalarios. por esto es importante describir el posible impacto que puede tener el uso de medicamentos que detengan la progresión de la enfermedad y que incluso reviertan el daño provocado a nivel miocárdico disminuyendo a largo plazo los costos de la atención (11).

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida (IC-FEr) tratados con ARNI que ingresan a urgencias del Hospital Universitario Santa Clara (HUSC) y su perfil clínico entre 2023 – 2024?

Justificación

La Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) se ha convertido en uno de los campos más dinámicos y prometedores en la medicina contemporánea, experimentando notables avances en intervenciones farmacológicas a lo largo de la última década (12). Dentro de este contexto, las investigaciones enfocadas en nuevos objetivos terapéuticos para abordar la IC-FEr han centrado su atención de manera continua en el bloqueo y la regulación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), un componente crucial de esta enfermedad cardiovascular

En este marco de estudio, se ha destacado la importancia del descubrimiento del papel de las encefalinas, con especial énfasis en el Péptido Natriurético Auricular, como mecanismo inhibitorio del eje SRAA. Este péptido benéfico, sin embargo, enfrentaba obstáculos para su efectividad terapéutica debido a la acción de enzimas pertenecientes a la familia de las encefalinasas, específicamente la Neprilisina, las cuales degradaban su acción beneficiosa en la enfermedad. (13)

La respuesta a este desafío llegó con la introducción de la molécula LCZ696 por parte de Novartis, iniciando su estudio en 2007. Esta molécula se diseñó con el objetivo terapéutico específico de inhibir las enzimas de la familia de las encefalinasas adicional a la acción sinérgica con un inhibidor específico de la angiotensina II ya estudiado como lo es el Valsartan, despejando el camino para potenciar la función de estos péptidos beneficiosos en

el tratamiento de la IC-FEr. Así, la investigación de LCZ696 emerge como un hito significativo en el desarrollo de intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar la gestión de la IC-FEr. (14)

Tras la aprobación por la FDA en 2015 de la molécula LCZ696, comercializada bajo el nombre "Entresto" (15), y la revelación de los resultados del estudio PARADIGM-HF en 2014, surgieron interrogantes cruciales en torno a la idoneidad de administrar este innovador medicamento a determinados perfiles de pacientes, así como sobre el contexto más apropiado para su aplicación, ya sea en entornos hospitalarios o en consultas externas. Estas incertidumbres encontraron respuestas en investigaciones realizadas en 2019, como los estudios PIONEER y TRANSITION, que ampliaron el alcance del uso de Entresto incluso a pacientes hospitalizados.

Sin embargo, estudios de la vida real, llevados a cabo en cohortes prospectivas europeas, han destacado una baja adherencia a las dosis establecidas en los estudios clínicos, vinculándose este fenómeno a la aparición de episodios de hipotensión sintomática(16). En este contexto, el presente estudio se propone contribuir con datos clínicos valiosos, centrándose en pacientes hospitalizados en un centro clínico de tercer nivel en la ciudad de Bogotá. El objetivo primordial es describir la frecuencia de eventos adversos, particularmente relacionados con episodios de hipotensión sintomática, con el fin de generar información que pueda ser aplicada de manera directa en la práctica clínica diaria, brindando una perspectiva práctica y valiosa desde la cabecera del paciente. Este enfoque se presenta

como un eslabón esencial para mejorar la comprensión y la gestión efectiva del tratamiento con sacubitril/valsartan en un entorno hospitalario específico, contribuyendo así al avance de la atención médica en el ámbito de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Hipótesis

Ho: La frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con IC-FEr tratados con ARNI es igual a la reportada en los estudios realizados.

Ha: La frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con IC-FEr es mayor que la reportada en otros estudios realizados

Objetivos

Objetivo Principal

Comparar la frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) que ingresan a urgencias tratados con ARNI en el Hospital Santa Clara entre 2023 y 2024, con lo reportado en la literatura.

Objetivos Secundarios

Identificar el perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) que ingresan al servicio de urgencias del Hospital Santa Clara entre 2023 y 2024.

Describir los eventos de hipotensión sintomática según la dosis de ARNI usada de los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Marco Teórico

La Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) se ha convertido en uno de los campos más dinámicos y prometedores en la medicina contemporánea, experimentando notables avances en intervenciones farmacológicas a lo largo de la última década (12). Dentro de este contexto, las investigaciones enfocadas en nuevos objetivos terapéuticos para abordar la IC-FEr han centrado su atención de manera continua en el bloqueo y la regulación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), un componente crucial de esta enfermedad cardiovascular

En este marco de estudio, se ha destacado la importancia del descubrimiento del papel de las encefalinas, con especial énfasis en el Péptido Natriurético Auricular, como mecanismo inhibitorio del eje SRAA. Este péptido benéfico, sin embargo, enfrentaba obstáculos para su efectividad terapéutica debido a la acción de enzimas pertenecientes a la familia de las encefalinasas, específicamente la Neprilisina, las cuales degradaban su acción beneficiosa en la enfermedad. (13)

La respuesta a este desafío llegó con la introducción de la molécula LCZ696 por parte de Novartis, iniciando su estudio en 2007. Esta molécula se diseñó con el objetivo terapéutico específico de inhibir las enzimas de la familia de las encefalinasas adicional a la acción sinérgica con un inhibidor específico de la angiotensina II ya estudiado como lo es el Valsartan, despejando el camino para potenciar la función de estos péptidos beneficiosos en el tratamiento de la IC-FEr. Así, la investigación de LCZ696 emerge como un hito

significativo en el desarrollo de intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar la gestión de la IC-FEr. (14)

Tras la aprobación por la FDA en 2015 de la molécula LCZ696, comercializada bajo el nombre "Entresto" (15), y la revelación de los resultados del estudio PARADIGM-HF en 2014, surgieron interrogantes cruciales en torno a la idoneidad de administrar este innovador medicamento a determinados perfiles de pacientes, así como sobre el contexto más apropiado para su aplicación, ya sea en entornos hospitalarios o en consultas externas. Estas incertidumbres encontraron respuestas en investigaciones realizadas en 2019, como los estudios PIONEER y TRANSITION, que ampliaron el alcance del uso de Entresto incluso a pacientes hospitalizados.

Sin embargo, estudios de la vida real, llevados a cabo en cohortes prospectivas europeas, han destacado una baja adherencia a las dosis establecidas en los estudios clínicos, vinculándose este fenómeno a la aparición de episodios de hipotensión sintomática(16). En este contexto, el presente estudio se propone contribuir con datos clínicos valiosos, centrándose en pacientes hospitalizados en un centro clínico de tercer nivel en la ciudad de Bogotá. El objetivo primordial es describir la frecuencia de eventos adversos, particularmente relacionados con episodios de hipotensión sintomática, con el fin de generar información que pueda ser aplicada de manera directa en la práctica clínica diaria, brindando una perspectiva práctica y valiosa desde la cabecera del paciente. Este enfoque se presenta como un eslabón esencial para mejorar la comprensión y la gestión efectiva del tratamiento

con sacubitril/valsartan en un entorno hospitalario específico, contribuyendo así al avance de la atención médica en el ámbito de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Evidencia de uso de ARNI en IC-FEr

PARADIGM-HF (2014)

La primera molécula aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) fue el prospecto sacubitril/valsartan (LCZ696) en 2015 fabricado y comercializado por Novartis con el nombre comercial de "Entresto" que fue el encargado de financiar el primer ensayo clínico aleatorizado (RCT) publicado el 11 de Septiembre de 2014 en el New England Journal of Medicine (NJEM) con el nombre de PARADIGM-HF, fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (1048 centros), multinacional (47 países), doble ciego, de grupos paralelos, con control activo, de dos brazos, basado en eventos que inscribió a 8442 adultos con IC-FEr crónica de manejo ambulatorio, que evaluó como desenlace primario compuesto la ocurrencia de muerte cardiovascular o la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero el ensayo tenía la potencia necesaria para detectar una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la muerte cardiovascular como único resultado y sus resultados fueron disminución del desenlace primario compuesto (muerte por causa cardiovascular y primer episodio de hospitalización por falla cardíaca), así como muerte cardiovascular como desenlace aislado, esto con la dosis de 200 mg cada 12 horas, excluyendo pacientes con hipotensión sintomática o presión sistólica basal <100 mmhg, a partir de este estudio se iniciaron nuevos ensayos clínicos y se recomendó como alternativa de primera línea en falla cardíaca desde las guías de 2016 y como medicamento de primera línea desde 2021.

CRITICAS: En el estudio pivotal para el inicio del uso de sacubitril/valsartan, la dosis

comparativa de enalapril fue inferior a la usada en la práctica médica cotidiana, lo que genera un sesgo de intervención para evaluar el desenlace primario (17)

PIONEER-HF (2019)

En febrero 7 de 2019 es publicado en el NEJM el estudio PIONEER-HF, ya con evidencia y respaldo de ensayos clínicos aleatorizados de ARNI en pacientes con IC-FEr en el seguimiento ambulatorio, se crea un nuevo protocolo guiado por niveles de NT-proBNP en contexto de pacientes con descompensación aguda de IC-FEr con una dosis inicial de 75 mg cada 12 horas hasta alcanzar 200 mg cada 12 horas, fue un ensayo multicéntrico (129 centros de Estados Unidos), doble ciego, aleatorizado, con control activo, realizado desde 2016 hasta 2018, con intención a tratar, su desenlace primario fue el cambio del NT-proBNP basal a las 4 y 8 semanas en pacientes con descompensación aguda de IC-FEr, sus resultados mostraron una reducción significativa de este biomarcador versus la terapia estándar con enalapril a una dosis empleada usualmente en el contexto intrahospitalario. CRITICAS: los niveles de NT-proBNP no son desenlaces clínicos y por lo tanto las interpretaciones de este estudio en términos de eficacia y seguridad no son conclusivas. (18)

TRANSITION (2019)

Desde la publicación del uso de sacubitril/valsartan en pacientes con descompensación aguda de IC-FEr (PIONEER-HF), se empezó a formular sin estudios de costo efectividad ni seguridad sacubitril/valsartan en pacientes hemo dinámicamente estables hospitalizados por falla cardiaca, por lo tanto los autores de este estudio se formularon la pregunta, cuales con

las características clínicas de los pacientes con descompensación aguda de IC-FEr, con inicio previo a la salida de hospitalización vs en el seguimiento ambulatorio, la diferencia de NT-proBNP y la relación con sus características clínicas, el estudio TRANSITION publicado en Agosto de 2019 en el European Journal of Heart Failure es un estudio abierto multicéntrico en el que se incluyeron alrededor de 1000 adultos hospitalizados por descompensación aguda de IC-FEr en el que se aleatorizan para comenzar con sacubitrilo/valsartán en un brazo previo al alta hospitalaria (iniciado ≥ 24 h después de la estabilización hemodinámica) o un brazo posterior al alta (iniciado dentro de Días 1 a 14 después del alta). El protocolo permite a los investigadores seleccionar la dosis inicial adecuada y los ajustes de dosis según las circunstancias clínicas. Durante un período de tratamiento de diez semanas, los objetivos primario y secundario evaluaron la factibilidad y la seguridad de comenzar con sacubitrilo/valsartán en el hospital, poco después de la estabilización hemodinámica. Los objetivos exploratorios también incluyen la evaluación de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, los reingresos, los niveles de troponina T de alta sensibilidad y el péptido natriurético N-terminal pro-B, y los parámetros de utilización de los recursos de salud. Dentro de los desenlaces primarios analizados por el estudio se evidenció una adecuada tolerancia a la dosis tope a las 10 semanas independiente de su inicio hospitalario vs ambulatorio. (19)

Definición de hipotensión sintomática relacionada con ARNI

Dentro de los estudios realizados para evaluar IC-FEr se define hipotensión sintomática como el descenso súbito de 40 mm Hg en la tensión arterial sistólica o 20 mm Hg en la tensión arterial diastólica al cambio de decúbito supino a bipedestación, o la TAS < 100 mm

Hg con síntomas diaforesis, mareo, síncope, posterior a 4 días del inicio del medicamento, descartando y tratando otras causas que expliquen el descenso de la tensión arterial (ej. hipovolemia, infecciones, etc.) (17–19)

PARADIGM-HF

El análisis detallado de eventos adversos derivados del estudio PARADIGM-HF revela que el grupo tratado con sacubitrilo/valsartan experimentó una incidencia significativamente mayor de hipotensión sintomática en comparación con el grupo de control (14.0% vs. 9.2%), con una notoria diferencia también en casos de hipotensión sintomática asociada a una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg (2.7% vs. 1.4%). Aunque se observó un mayor porcentaje de interrupción permanente en el grupo tratado con sacubitrilo/valsartan debido a hipotensión, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. (17)

PIONEER-HF

Para el estudio PIONEER-HF realizado en población hospitalaria, se eligieron 880 pacientes en 2 brazos de intervención y el seguimiento de la hipotensión se definió a a 8 semanas mostrando una disminución significativa a la 1 semana en el grupo de intervención de sacubitrilo/valsartan vs la terapia con enalapril mostrando una tendencia de menor tensión sistólica a 8 semanas en el grupo de intervención. La presión arterial sistólica (PAS) en pacientes tratados con enalapril y sacubitril-valsartan en diferentes momentos del estudio. En el inicio del estudio, con un total de 440 pacientes con datos disponibles en el grupo de enalapril y 438 en el grupo de sacubitril-valsartan, no se observaron pacientes con PAS

inferior a 100 mm Hg en el grupo de sacubitril-valsartan, mientras que en el grupo de enalapril se registraron 2 pacientes (0.5%) con esta condición. A lo largo de las semanas subsiguientes, se evidenció un aumento en la proporción de pacientes con PAS <100 mm Hg en el grupo de sacubitril-valsartan en comparación con el grupo de enalapril. Estos hallazgos indican una posible influencia diferencial de los tratamientos en la presión arterial sistólica, especialmente durante las primeras semanas del estudio. (18)

Metodología

Tipo de Estudio

Diseño general

El presente estudio se enmarca como un análisis observacional descriptivo de corte transversal y retrospectivo, llevado a cabo en un único centro especializado en medicina interna. Su principal objetivo consiste en la observación y análisis de eventos dentro de una población específica, sin intervenir directamente en la asignación de tratamientos.

Población

La población de estudio abarca un grupo de pacientes adultos diagnosticados con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER), admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Santa Clara (HUSC) durante el período comprendido entre enero de 2023 y enero de 2024. Este grupo de pacientes se selecciona meticulosamente en base a su exposición al tratamiento con Antagonistas de los Receptores de Neprilisina e Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ARNI), siguiendo rigurosamente los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio.

Fuentes de los Datos

Los datos necesarios para esta investigación serán recopilados de diversas fuentes confiables y especializadas. Inicialmente, se llevará a cabo un registro diario en una base de datos construida utilizando el programa Microsoft Excel 2021®. Esta base de datos se mantendrá actualizada durante el período de estudio, que abarcó desde enero de 2023 hasta enero de 2024.

Además de la información que será recopilada en la base de datos de Excel, se complementaran los datos individuales de cada paciente mediante la recolección de información adicional utilizando el programa DINAMICA GERENCIAL SYAC Versión 2023 Parche 23.13.44. Este software proporcionara herramientas específicas para la gestión de datos clínicos y administrativos, permitiendo así una recopilación más detallada y completa de la información relevante para el estudio.

Por otro lado, los datos paraclínicos necesarios para enriquecer la herramienta de recolección de datos serán obtenidos a partir de la plataforma LabCoreSoft® 2024 Versión 1.0.4. Esta plataforma, especializada en análisis clínicos, facilitara el acceso a los resultados de pruebas de laboratorio y otros estudios complementarios realizados a los pacientes incluidos en el estudio, brindando así una visión integral de su estado de salud y su perfil clínico.

La combinación de estas fuentes de información confiables y especializadas garantizaran la calidad y la integridad de los datos utilizados en la investigación, permitiendo así realizar

análisis robustos y obtener resultados concluyentes que contribuyan al avance del conocimiento en el campo de la medicina interna, específicamente en el manejo de la IC-FEr en el contexto de urgencias médicas.

Fuentes de sesgos y Control de sesgos

El presente estudio tiene el riesgo de los siguientes sesgos por su naturaleza retrospectiva para el cálculo de la frecuencia de un evento:

- Sesgo de recuerdo: Los pacientes podrían recordar mal la presencia o gravedad de la hipotensión sintomática dentro de los registros de la historia clínica
- Sesgo de registro: La información sobre la hipotensión sintomática podría registrarse de manera incompleta o inexacta en los registros médicos.
- Sesgo de medición: La presión arterial podría no haberse medido de manera consistente o precisa en todos los pacientes.

Sin embargo, se proponen las siguientes estrategias para disminuir a lo mínimo este tipo de sesgos:

- Selección cuidadosa de los pacientes: Definir criterios de inclusión y exclusión claros para identificar a los pacientes elegibles para el estudio.

- Recolección de datos rigurosa: Utilizar métodos estandarizados para recopilar datos sobre la hipotensión sintomática, con la revisión exhaustiva de los registros médicos.
- Análisis estadístico apropiado: Emplear técnicas estadísticas adecuadas para controlar los sesgos potenciales, como la regresión logística multivariante o los modelos de riesgos proporcionales de Cox.
- Interpretación cuidadosa de los resultados: Reconocer las limitaciones del estudio y ser cauteloso al interpretar las asociaciones observadas entre ARNI e hipotensión sintomática.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- IC-FEr diagnosticada por ecocardiograma Transtorácico (FEVI < 45%)
- Con medición de variables paraclínicas BNP, Troponina I, Creatinina, Electrolitos.
- Disponibilidad de información clínica detallada en los registros médicos y electrónicos
- Paciente con uso previo o inicio durante hospitalización de ARNI

Criterios de Exclusión

- Menores de 18 años
- Pacientes con hipotensión sintomática previo a uso de ARNI
- Datos clínicos incompletos o ausencia de información relevante en los registros médicos y electrónicos.
 - Contraindicaciones conocidas para el uso de ARNI, como hipersensibilidad conocida, historial de angioedema relacionado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARNI, o mujeres embarazadas.
 - Enfermedad Renal Crónica Grado 4-5 (TFG <30 ml/min/1.73 m²)
 - Insuficiencia Cardíaca Stevenson L o C
 - Dosis no adecuada de inicio de medicamento

Plan de Análisis

Recolección retrospectiva a partir de registros médicos y bases de datos existentes. Las variables categóricas se presentarán en números absolutos (n) y porcentajes (%), las variables continuas se mediante medidas de tendencia central: media desviación estándar, mediana (mínimo; máximo) y percentil 25 y 75 según pruebas de distribución.

Para cumplir con el objetivo principal se obtendrán las frecuencias de hipotensión sintomática en todos los sujetos que presenten hipotensión postural tratados con ARNI y se construirán tablas con valores absolutos y relativos.

Para cumplir con el segundo objetivo secundario se construirán tablas de frecuencia de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Para cumplir con el tercer objetivo se construirán tablas de frecuencia según dosis de Sacubitril/valsartan. Dependiendo de cada uno de los resultados se construirán graficas.

Se llevará un registro cuidadoso de los pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

Todos los análisis estadísticos se llevarán a cabo utilizando el programa especializado SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 27 licenciado por la Universidad el Bosque.

Cálculo de la Muestra

A través de bases de datos previamente recolectadas para estudios ya publicados en el Hospital Universitario Santa Clara (HUSC), se identificaron los pacientes diagnosticados con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) que acudieron al servicio de urgencias durante el período comprendido entre Enero de 2023 y Enero de 2024. Identificando un total de 182 pacientes.

Considerando que el estudio de mayor relevancia clínica, el PARADIGM-HF, reportó una frecuencia de hipotensión sintomática del 14%, se procedió a calcular el tamaño de muestra necesario para este estudio descriptivo. Utilizando la calculadora estadística EPI INFO versión 7.2.6.0, se estimó el tamaño de muestra con un tamaño de población de 182 pacientes, una frecuencia esperada del evento a evaluar del 14% y un margen de error del 5%. Como resultado de este cálculo, se determinó que se requería una muestra total de 92 pacientes para alcanzar los objetivos del estudio con un nivel adecuado de precisión y confiabilidad.

Descripción de las Variables

Cuadro 1. Definición y parametrización de variables

| Variable | Tipo de Variable | Descripción | Parametrización |
|-----------------------------------|-------------------------|---|--|
| | | | |
| Variables Demográficas: | | | |
| Consecutivo único de paciente | Identificación | Número o código único que identifica al paciente. | Digitación directa de numero |
| | | | |
| Edad | Continua | Edad del paciente en años. | Digitación directa de números |
| | | | |
| Sexo | Categórica | Género del paciente (masculino, femenino). | Masculino, Femenino |
| | | | |
| Fecha de Ingreso | Temporal | Fecha en que el paciente fue ingresado. | Digitación directa de números en orden de día, mes y año |
| | | | |
| Variables Clínicas | | | |
| | | | |
| Etiología | Categórica | Causa subyacente de la insuficiencia cardíaca. | 1: Isquémica 2. Hipertensiva 3. Mixta 4. Valvular 5. Chagásica 6. No conocida |
| | | | |
| NYHA (New York Heart Association) | Categórica ordinal | Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca. | 1: Sin limitación, 2: Ligera limitación, 3: Marcada limitación, |

| | | | |
|--|--------------------|---|--|
| | | | 4: Incapacidad para hacer actividad física |
| | | | |
| Fracción de Eyección | Continua | Porcentaje de sangre bombeada por el corazón. | 1: 10 - 20%, 2: 21 - 30%, 3: 31 - 40%, 4: 40 - 45% |
| | | | |
| TFG (Tasa de Filtración Glomerular) | Continua | Medida de la función renal. | 1: > 60 ml/min/1.73 m ² 2: < 60 ml/min/1.73 m ² |
| | | | |
| IMC (Índice de Masa Corporal) | Continua | Relación entre el peso y la altura del paciente. | 1: 25-29.9 Kg/m ² , 2: 30-34.9 Kg/m ² , 3: 35-39.9 Kg/m ² , 4: > 40 Kg/m ² |
| | | | |
| Clasificación Stevenson (índice pronóstico) | Categórica ordinal | Índice pronóstico de insuficiencia cardíaca de Stevenson. | 1: A, 2: B, 3: L, 4: C |
| | | | |
| Hipertensión, Diabetes Mellitus, Fibrilación Auricular, Obesidad, Valvulopatía | Categórica | Presencia o ausencia de condiciones médicas específicas. | 0: No, 1: Si |
| | | | |
| Hospitalización por IC, IAM, ACV, ERC | Categórica | Historial de hospitalización por condiciones específicas. | 0: No, 1: Si |
| | | | |
| BNP, NT-PROBNP, Troponina I, Creatinina (Inicial), Potasio (Inicial), | Continua | Medidas de biomarcadores y parámetros clínicos iniciales. | Digitación directa de reporte con unidades de variable |

| | | | |
|--|-----------------------|---|---|
| TAS (Inicial), FC (Inicial) | | | |
| | | | |
| Variables de Seguimiento y Tratamiento: | | | |
| | | | |
| Creatinina (Seguimiento), Potasio (Seguimiento), TAS (Seguimiento) FC (Seguimiento) | Continua | Medidas de biomarcadores y parámetros clínicos durante el seguimiento. | Digitación directa de reporte con unidades de variable |
| | | | |
| Tos, Angioedema, Hipotensión Ortostática, Efecto Adverso | Categórica | Presencia o ausencia de síntomas y efectos secundarios. | 0: No, 1: Si |
| | | | |
| Tratamiento Previo | Categórica | Describir presencia o ausencia de medicación para insuficiencia cardiaca previo a hospitalización. | 1: IECA, 2: ARA 2, 3: ARNI, 4: Sin tratamiento |
| | | | |
| Dosis Inicial del Tratamiento, Dosis de Tratamiento al Egreso, Dosis del Medicamento en Efecto Adverso | Categórica y Continua | Dosis exacta indicada para la condición clínica según la presentación e indicación para el paciente | 1: 24mg/26mg cada 12 horas, 2: 49mg/51mg cada 12 horas, 3: 97mg/101mg cada 12 horas |
| | | | |
| Cambio de Tratamiento | Categórica y Continua | Información sobre el tratamiento administrado al paciente. | 0: No, 1: Si |
| | | | |
| Efecto Adverso | Categórica y Continua | Detalles sobre efectos adversos y dosificación del | 0: No, 1: Si |

| | | | |
|---|----------|--|---|
| | | medicamento en caso de efecto adverso. | |
| | | | |
| Variables de Resultado: | | | |
| | | | |
| Estancia Hospitalaria, Duración del Tratamiento | Continua | Duración total de la hospitalización. | Digitación en días del total de hospitalización |

Instrumento de recolección de información

Para garantizar una recolección de datos sistemática y completa, se diseñará una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2021® de Microsoft. Esta herramienta proporcionará un entorno organizado y eficiente para registrar y gestionar las variables clave relacionadas con el estudio de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FEr) en el contexto de urgencias médicas.

La base de datos estará estructurada en diversas secciones, cada una enfocada en aspectos específicos de la enfermedad y su manejo clínico. Las variables se agruparán de la siguiente manera:

- **Síntomas de presentación:** Esta sección recopilará información sobre los síntomas iniciales presentados por los pacientes al momento de su ingreso al servicio de urgencias. Se registrarán datos relevantes como la presencia de disnea, fatiga, edema, entre otros.

- Comorbilidades: Aquí se documentarán las condiciones médicas preexistentes que puedan influir en el curso y el tratamiento de la IC-FEr. Se incluirán enfermedades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, entre otras.

- Biomarcadores cardíacos: Esta sección contemplará la medición de biomarcadores específicos como la troponina y el péptido natriurético tipo B (BNP), que son indicativos de daño cardíaco y estrés hemodinámico, respectivamente.

- Variables de seguimiento: Aquí se registrarán los datos relacionados con la evolución clínica de los pacientes, incluyendo cambios en los síntomas, resultados de pruebas diagnósticas y eventos adversos durante el seguimiento.

- Tratamiento: Se documentarán los diferentes enfoques terapéuticos utilizados en el manejo de la IC-FEr, incluyendo medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), los beta-bloqueadores, entre otros.

- Curso de la Enfermedad: Esta sección brindará una visión general del curso clínico de la enfermedad en cada paciente, incluyendo la respuesta al tratamiento, la progresión de los síntomas y los desenlaces clínicos.

Cada variable se parametrizará de manera precisa y detallada, asegurando la coherencia y la uniformidad en la recolección de datos. Esto facilitará el análisis posterior de la información y la generación de conclusiones significativas para el estudio. (Cuadro 1)

Cronograma de estudio

| Fecha | Días | Actividad |
|-----------------------------------|-------------|--|
| 01/03/2024- 04/03/2024 | 4 | Revisión bibliográfica inicial y formulación de preguntas de investigación |
| 05/03/2024- 09/03/2024 | 5 | Selección de bases de datos y recursos relevantes |
| 10/03/2024- 14/03/2024 | 5 | Definición de criterios de inclusión y exclusión de pacientes |
| 15/03/2024- 15/04/2024 | 10 | Diseño del protocolo de investigación y obtención de aprobaciones necesarias |
| 16/04/2024- 30/04/2024 | 6 | Recopilación de datos de pacientes ingresados en el servicio de urgencias |
| 01/05/2024- 07/05/2024 | 7 | Análisis preliminar de datos y revisión de resultados |
| 08/05/2024- 20/05/2024 | 3 | Análisis estadístico y elaboración de tablas y gráficos |

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| 21/05/2024- 22/05/2024 | 2 | Interpretación de resultados y redacción del primer borrador |
| 23/05/2024- 27/05/2024 | 2 | Revisión del primer borrador y corrección de errores |
| 28/05/2024- 20/06/2024 | 5 | Elaboración de Conclusión y discusión de resultados |
| 21/06/2024- 24/06/2024 | 5 | Revisión final de la tesis y preparación para la defensa oral |
| 25/06/2024- 08/07/2024 | 5 | Revisión de formato y estilo, corrección de gramática y ortografía |
| 10/07/2024 | 1 | Entrega final de la tesis |
| 11/07/2024 -15/07/2024 | 1 | Revisión de comentarios y subir a repositorio de la Universidad |

Presupuesto

La fuente de financiación son recursos propios

| Equipo investigador | Formación | Función | Valor hora |
|----------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| | | | |

| | | | |
|-------------------------------|------------------|-----------------------------|---|
| Carlos Dario Agudelo | Medicina Interna | Investigador principal | \$20000 x 192 horas total: \$3.840.000 |
| Dr. José Toledo | Epidemiólogo | Tutor Metodológico | \$50000 x 48 horas total: \$2.400.000 |
| Dr. Luis Carlos Chavez | Internista | Tutor científico y temático | \$50000 x 96 horas total: \$4.800.000 |
| TOTAL | | | \$11.040.000 |

| MATERIALES | JUSTIFICACIÓN | GASTOS |
|-------------------|--|---------------|
| PAPELERIA | Impresión y copias empleadas en el desarrollo del proyecto (Cartas autorizadas por la universidad, documentos necesarios para evaluación del comité de | \$28000 |

| | | |
|---------------------------|--|---------|
| | investigación de un hospital de tercer nivel) | |
| COMPUTADORES (propios) | Empleo de internet para el desarrollo de la investigación y digitalización de este | \$12000 |
| TOTAL | | \$40000 |

| RUBRO | GASTOS | TOTAL |
|--------------|----------------|----------------|
| PERSONAL | \$10000 | \$40000 |
| PAPELERÍA | \$7000 | \$28000 |
| COMPUTADORES | \$3000 | \$12000 |
| TOTAL | \$20000 | \$80000 |

Divulgación de Resultados

Los datos obtenidos a través de las historias clínicas de los pacientes que acuden al servicio de urgencias de la UMHES Santa Clara, perteneciente a la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente E.S.E., constituirán la base fundamental de la investigación desarrollada para la tesis de grado en medicina interna, con miras a obtener el título de médico internista otorgado por la Universidad del Bosque.

Tras la recolección exhaustiva de datos y el análisis riguroso de la información obtenida, se procederá a la redacción del trabajo de tesis, que abordará aspectos relevantes relacionados con la incidencia de hipotensión sintomática en pacientes adultos con Insuficiencia Cardíaca de Fracción de Eyección Reducida (IC-FER) tratados con Inhibidores de la Neprilisina y del Receptor de la Angiotensina 2 (ARNI). Este trabajo se someterá a un proceso de corrección y revisión por parte de la facultad de medicina interna de la Universidad del Bosque, con el objetivo de garantizar la calidad y la validez de los resultados presentados.

Una vez que la tesis sea aprobada por la facultad, se procederá a su inclusión en el repositorio oficial de la Universidad del Bosque. Esta plataforma digital proporciona un espacio centralizado y accesible para la difusión y el intercambio de conocimientos científicos, permitiendo que la investigación realizada tenga un alcance más amplio y llegue a una audiencia diversa, tanto dentro como fuera de la comunidad universitaria.

La divulgación de los resultados obtenidos en la investigación se llevará a cabo a través de diferentes medios y canales, con el objetivo de compartir los hallazgos con la comunidad científica, los profesionales de la salud y el público en general. Esto incluirá la presentación de la tesis en eventos académicos, la publicación en revistas científicas especializadas y la difusión en medios de comunicación y redes sociales, contribuyendo así al avance del conocimiento en el campo de la medicina interna y la mejora de la atención médica en pacientes con IC-FEr.

Consideraciones Éticas

Valor social: El presente estudio tiene como objetivo comparar la frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) que ingresan a urgencias tratados con ARNI en el Hospital Santa Clara entre 2023 y 2024, con lo reportado en la literatura. Con el fin de evaluar estrategias para ajustar el tratamiento de los pacientes con IC FEr a futuro ajustado a las características de la población.

Validez científica: El presente estudio se enmarca como un análisis observacional descriptivo de corte transversal, llevado a cabo en un único centro especializado en medicina interna. Su principal objetivo consiste en la observación y análisis de eventos dentro de una población específica, sin intervenir directamente en la asignación de tratamiento. El estudio tiene como objetivo evaluar las dosis del medicamento (ARNI), asociado con el evento

adverso, con el propósito de generar estrategias a futuro para ajustar el manejo de insuficiencia cardiaca.

Justa selección de participantes: La selección de los pacientes, partirá de una base de datos del hospital de tercer nivel, que cuenten con el diagnóstico de CIE 10, que cumplan los criterios de inclusión determinados en el estudio de investigación, sin vulnerar su confidencialidad.

Favorabilidad riesgo/beneficio: En este proyecto, el riesgo de vulnerabilidad de los derechos de los investigados se reduce, debido a que se mantendrá codificada la información y solo será manejada por el investigador, sin embargo, se debe tener en cuenta que el beneficio a futuro es mayor, debido a que con este proyecto de investigación se pueden ajustar normas en el tratamiento específico en la Insuficiencia Cardiaca con Fracción de eyección reducida.

Revisión independiente: Se permitirá el acceso a los datos registrados en la base de datos que se recolectara, los cuales podrán ser revisados por entidades adjudicadas a la investigación.

Consentimiento informado: No aplica para el estudio

Respeto a los participantes: Se recolectará una base de datos, con codificación anónima, por medio de datos descritos en la historia clínica de pacientes valorados en el Hospital Santa Clara en el periodo de 2023-2024

Integridad científica: Se garantiza que todos los datos registrados en el proyecto de investigación son certeros y en caso de tener dudas se podrán poner a revisión.

Asociación colaborativa con las comunidades: Se garantizará que con los resultados obtenidos en la investigación, se harán estrategias de mejora en la calidad de la atención de las comunidades afectadas.

Resultados

Se identificaron 182 pacientes adultos diagnosticados con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC-FER), admitidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Santa Clara (HUSC), de los cuales fueron seleccionados 100 pacientes. La muestra fue recolectada entre enero de 2023 y enero de 2024.

Análisis Descriptivo

Se presentan las características sociodemográficas y clínicas de la población constituida por 100 pacientes. Con respecto a las variables sociodemográficas, podemos observar una mediana de edad de 68 (RIC: 59:76) años, con una mayor proporción de hombres (74%).

Las características clínicas muestran respecto a la causa subyacente de insuficiencia cardíaca, que 42 (42%) de los pacientes presentan causa isquémica, asimismo, el 42% presenta una clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca como marcada limitación (NYHA IV). El porcentaje de sangre bombeada por el corazón, fracción de eyección, muestra

a un 37% de los pacientes entre un 21 y 30%. El 71% de los pacientes presenta una medida de función renal (Tasa de Filtración Glomerular – TFG) mayor a 60 ml/min/1.73 m². El Índice de masa corporal – IMC – se encuentra entre 25 y 29.9 Kg/m² para el 52% de los pacientes y un 30% presenta obesidad, pues su IMC se encuentra entre 30 y 34.9 Kg/m². El 70% de los pacientes tienen una clasificación B en el índice de pronóstico de insuficiencia cardíaca de Stevenson.

La presencia de condiciones médicas específicas da cuenta de un 88% de pacientes con hipertensión, un 31% con diabetes mellitus, un 30% con fibrilación auricular, 49% con sobrepeso u obesidad y el 70% con valvulopatía. Es de anotar que en el estudio se indaga sobre los antecedentes clínicos, es decir, respecto al historial de hospitalizaciones por condiciones específicas, el 73% de los pacientes fueron hospitalizados por IC, el 34% por IAM, el 12% por ACV y el 74% por ERC. (ver Tabla 1).

TABLA 1. Características Sociodemográficas, Antecedentes Y Clínicas De Los Pacientes

| CARACTERISTICAS | | N=100 |
|--------------------------|--|---------------|
| | | Fa (%) |
| EDAD | | |
| • Media (DE) | | 66.8(12.0) |
| • Median (RIC) | | 68 (59:76) |
| • Rango (LI: LS) | | 32: 97 |
| SEXO | | |
| • Femennino | | 26(26) |
| • Masculino | | 74(74) |
| ETIOLOGIA | | |
| 1: Isquémica | | 42(42) |
| 3. Mixta | | 13(13) |
| 4. Valvular | | 13(13) |
| 2. Hipertensiva | | 11(11) |
| 5. Chagásica | | 5(5) |
| 6. No conocida | | 16(16) |
| NYHA | | |
| 1: Sin limitación | | 6(6) |

| | |
|---|--------|
| 2: Ligera limitación | 32(32) |
| 3: Marcada limitación | 42(42) |
| 4: Incapacidad para hacer actividad física | 20(20) |
| FRACCION DE EYECCION | |
| 1: 10 - 20% | 33(33) |
| 2: 21- 30% | 37(37) |
| 3: 31 - 40% | 26(26) |
| 4: 40 - 45% | 4(4) |
| TASA DE FILTRACION GLOMERULAR | |
| 1: > 60 ml/min/1.73 m2 | 71(71) |
| 2: < 60 ml/min/1.73 m2 | 29(29) |
| IMC | |
| 1: 25-29.9 Kg/m2 | 52(52) |
| 2: 30-34.9 Kg/m2 (obesidad)? | 30(30) |
| 3: 35-39.9 Kg/m2 | 18(18) |
| 4: > 40 Kg/m2 | 0 |
| STEVENSON | |
| 1: A | 30(30) |
| 2: B | 70(70) |
| HIPERTENSION | |
| 0=NO | 22(22) |
| 1=SI | 78(78) |
| DIABETES MELLITUS | |
| 0=NO | 69(69) |
| 1=SI | 31(31) |
| FIBRILACION AURICULAR | |
| 0=NO | 70(70) |
| 1=SI | 30(30) |
| OBESIDAD | |
| 0=NO | 51(51) |
| 1=SI | 49(49) |
| Valvulopatía | |
| 0=NO | 30(30) |

| | |
|-------------------------------|---------|
| 1=SI | 70(70) |
| HOSPITALIZACIÓN POR IC | |
| 0=NO | 27(27) |
| 1=SI | 73(73) |
| IAM | |
| 0=NO | 66(66) |
| 1=SI | 34(34) |
| ACV | |
| 0=NO | 88(88) |
| 1=SI | 12 (12) |
| ERC | |
| 0=NO | 26(26) |
| 1=SI | 74(74) |

Los resultados de las características clínicas, laboratorio y tratamiento de los pacientes se observa que en cuanto a las medidas de biomarcadores y parámetros clínicos iniciales, el NT-PROBNP (péptido natriurético tipo B N-terminal) presenta una mediana de 5.844, la troponina I tiene un valor promedio de 87.8 y una mediana de 0,02; en cuanto a las medidas iniciales, la creatinina tiene un valor promedio de 0.99, el potasio promedio es de 4.1, el de TAS es de 123 y el FC de 80. Los promedios de estos biomarcadores en el seguimiento muestran un leve aumento en el promedio de creatinina, pasando a 1.0, respecto al potasio también se presenta un incremento en el valor promedio, 4.4, no siendo así en el TAS que disminuye su valor promedio a 109.6 y el FC que también disminuyó a 75.1.(ver tabla 2).

La presencia de síntomas y efectos secundarios muestran a un 12% de pacientes con tos y un 25% con hipotensión ortostática. El angioedema no se presentó en ningún paciente. La presencia de medicación para insuficiencia cardiaca previo a hospitalización fue de 12% por IECA, 39% por ARA 2, 26% por ARNI y el 21% de los pacientes estaban sin tratamiento previo. En cuanto a las dosis exactas indicadas para la condición clínica según la presentación e indicación para el paciente, el 94% de ellos tuvieron 49mg/51mg cada 12 horas al inicio del tratamiento, pasando al 67% de la misma dosis al final del mismo. La mediana de duración del tratamiento fue de 5 días y en el 88% de los pacientes no se presentó cambio de tratamiento, es de anotar además que en el 70% de los pacientes no se presentó efecto adverso y en el 26% de ellos la dosis del medicamento en efecto adverso fue de 49mg/51mg cada 12 horas; la estancia hospitalaria presenta una mediana de 8 días, sin embargo, el máximo valor es de 210 días, presentando una alta variabilidad (DE 22.815 días). (ver tabla 2).

TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS, LABORATORIO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

| CARACTERISTICAS CLINICAS- LABORATORIO | N=100 Fa (%) |
|--|------------------------------|
| NT-PROBNP (péptido natriurético de tipo B N-terminal pro) | |
| • Media (DE) | (n=99) |
| • Median (RIC) | 7670(6512) |
| • Rango (LI: LS) | 5844(2583:11063) 50:25410 |
| Troponina I | |
| • Media (DE) | 87.8(678.8) |
| • Median (RIC) | 0.02(0.012:0.06) |
| • Rango (LI: LS) | 0.01: 6683.0 |
| Creatinina (Inicial) | |
| • Media (DE) | 0.99(0.33) |
| • Median (RIC) | 0.91(0.8:1.2) |
| • Rango (LI: LS) | 0.4: 2.5 |
| Potasio (Inicial) | |
| • Media (DE) | 4.1(0.5) |
| • Median (RIC) | 4.1(3.8:4.5) |
| • Rango (LI: LS) | 2.9: 5.7 |
| TAS (Inicial) | |
| • Media (DE) | 123.5(18.6) |
| • Median (RIC) | 126(109:135) |
| • Rango (LI: LS) | 86:183 |
| FC (Inicial) | |
| • Media (DE) | 80.2(13.9) |
| • Median (RIC) | 78(72:87) |
| • Rango (LI: LS) | 50:130 |
| Creatinina (Seguimiento) | |
| • Media (DE) | 1.0(0.35) |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>0.9(0.8:1.2)</p> <p>0.4:2.7</p> |
| Potasio (Seguimiento) <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>4.4(0.52)</p> <p>4.4(4:4.7)</p> <p>3.6:5.7</p> |
| TAS (Seguimiento) <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>109.6(17.3)</p> <p>106.5(98:119.2)</p> <p>54:169</p> |
| FC (Seguimiento) <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>75.1(13.8)</p> <p>72.5(65:84)</p> <p>50:148</p> |
| EFECTOS ADVERSOS Y DESCRIPCIÓN DE HOSPITALIZACION | |
| Tos 0=NO 1=SI | <p>88(88)</p> <p>12(12)</p> |
| Hipotensión ortostática 0=NO 1=SI | <p>75(75)</p> <p>25(25)</p> |
| Tratamiento previo 1: IECA 2: ARA 2 3: ARNI 4: Sin tratamiento | <p>14(14)</p> <p>39(39)</p> <p>26(26)</p> <p>21(21)</p> |
| Dosis inicial del tratamiento 1: 24mg/26mg cada 12 horas 2: 49mg/51mg cada 12 horas 3: 97mg/101mg cada 12 horas | <p>1 (1)</p> <p>94(94)</p> <p>5(5)</p> |
| Duración del tratamiento (días) | |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>8(9)</p> <p>5(3:10)</p> <p>1 ;69</p> |
| Cambio de tratamiento 0=NO 1=SI | <p>88(88)</p> <p>12(12)</p> |
| Dosis de tratamiento al egreso 1: 24mg/26mg cada 12 horas 2: 49mg/51mg cada 12 horas 3: 97mg/101mg cada 12 horas 4: No aplica | <p>4(4)</p> <p>67(67)</p> <p>16(16)</p> <p>13(13)</p> |
| Efecto adverso 0=NO 1=SI | <p>70(70)</p> <p>30(30)</p> |
| Dosis del medicamento en Efecto adverso 1: 24mg/26mg cada 12 horas 2: 49mg/51mg cada 12 horas 3: 97mg/101mg cada 12 horas 4. No aplica | <p>0</p> <p>26(26)</p> <p>5(5)</p> <p>69(69)</p> |
| Estancia hospitalaria (días) <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Median (RIC) • Rango (LI: LS) | <p>14.4(22.7)</p> <p>8(5:14.2)</p> <p>2: 210</p> |

Análisis Bivariado

Para en el análisis bivariado se tomaron la variables o factores de tipo cuantitativo y cualitativa (factores) y se cruzó con el evento adverso presentado durante la hospitalización, teniendo en cuenta la condición de normalidad de las variables cuantitativas, se aplicó la prueba respectiva (T de Student – U. Mann-Whitney). Para el caso de las variables categóricas se usó la prueba según el cumplimiento de las condiciones de estas (Chi cuadrado – Test exacto de Fisher).

Las variables cuantitativas que presentan diferencias estadísticamente significativas en sus promedios son el potasio inicial (valor-p 0,041), la duración del tratamiento (valor-p 0,005 y la estancia hospitalaria (valor p-<0,001), es decir se presentan diferencias entre los valores promedio de potasio al inicio del tratamiento entre los pacientes que tuvieron efectos adversos y los que no lo tuvieron, de igual forma el promedio de días que duró el tratamiento presenta diferencias entre ambos grupos, así como la estancia hospitalaria. (ver Tabla 3).

TABLA 3. ASOCIACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y CARACTERÍSTICA CUANTITATIVAS

| CARACTERISTICAS | E.A (N=100) | | DIF | VALOR | IC 95% |
|--|------------------|-----------------|------|--------------------|---------------|
| | SI(n=30) | NO(n=70) | | P | |
| POTASIO INICAL | | | | | 0.01: 0.44 |
| • MEDIA (DE) | 4(3.9) | 4.21(4.2) | 0.22 | 0.041* | |
| DURACION T.TO[^] | | | | | |
| • MEDIANA (RIC) | 9 (3:10) | 4.5 (3:10) | -4 | 0.005** | -6: -1 |
| ESTANCIA HOSPITALARIA[^] | | | | | |
| • MEDIANA (RIC) | 15.5 (5:14.2) | 7.0 (5:14.2) | -7 | <0.001** | -13: -3 |

* T Student. **U. Mann-Whitney

Las variables categóricas que muestran asociación estadísticamente significativa con el desenlace (efecto adverso), es decir, la tasa filtración glomerular, la hipertensión, y el cambio de tratamiento, son factores que presentan asociación con los efectos adversos (ver tabla 4).

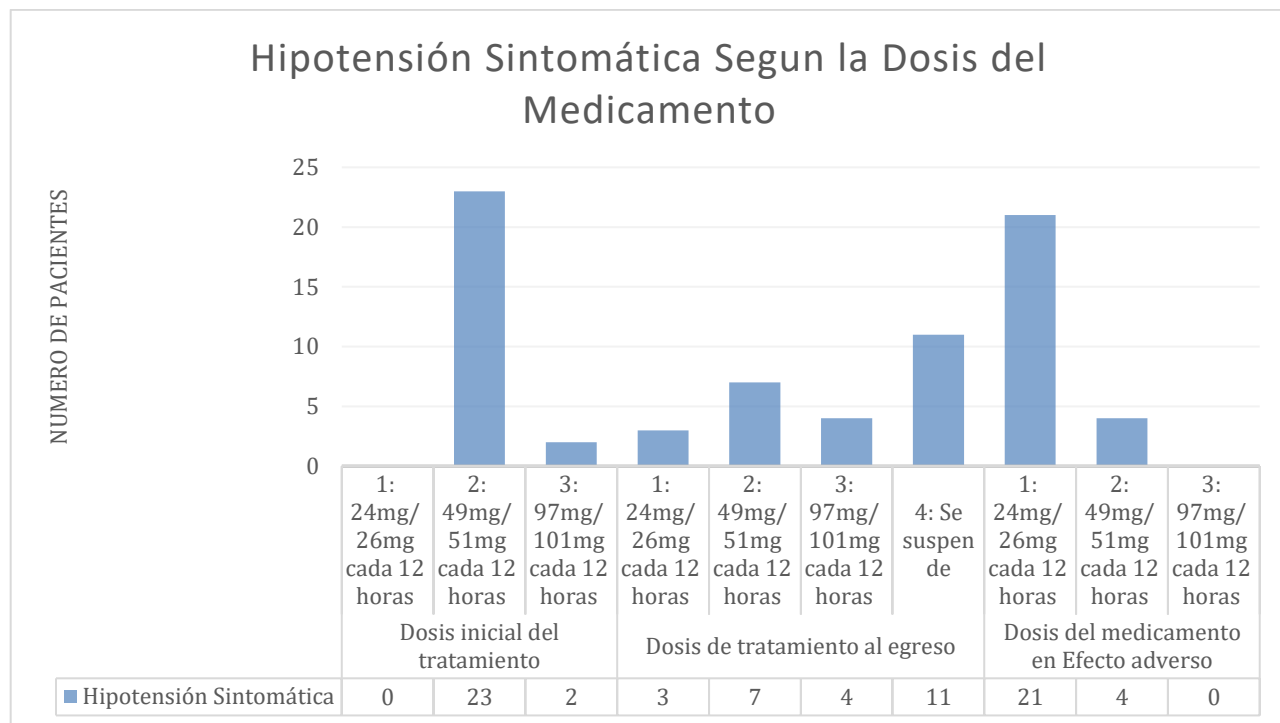
TABLA 4. FACTORES ASOCIACIÓN A CUALQUIER EVENTO ADVERSO

| FACTORES | E.A (N=100) | | RP | VALOR | IC 95% |
|---|-------------|----------|------|---------------|------------|
| | SI(n=30) | NO(n=70) | | P | |
| TASA FILT. GLOMERULAR | | | | | |
| • 2: < 60 ml/min/1.73 m² | 13(43) | 16(23) | 1.9 | 0.039* | 1.05:3.34 |
| • 1: > 60 ml/min/1.73 m² | 17(57) | 54(77) | | | |
| HIPERTENSION | | | | | |
| • Si | 28(93) | 48(69) | 4.42 | 0.008* | 1.14:17.21 |
| • No | 2(7) | 22(31) | | | |

| CAMBIO DE T.TO | | | | | |
|-----------------------|--------|---------|-----|--------------------|----------|
| • Si | 12(40) | 0(0) | 4.9 | <0.001** | 3.2: 7.4 |
| • No | 18(60) | 70(100) | | | |

* Ji cuadrado. ** Test Exacto de Fisher

GRAFICA 1. DOSIS DE MEDICAMENTO CON HIPOTENSION SINTOMATICA



Discusión

El objetivo principal de este estudio fue registrar la frecuencia de hipotensión sintomática en pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) que ingresan a urgencias tratados con ARNI en el Hospital Universitario Santa Clara (HUSC) entre 2023 y 2024, para poder plantear a futuro que este evento adverso es mas frecuente de lo reportado en los Ensayos clínicos Aleatorizados que se usaron para aprobar el medicamento en Estados Unidos.

A pesar de que este es un estudio retrospectivo y descriptivo, de corte transversal, se evidencia que la frecuencia reportada de hipotensión sintomática (25%) es mayor que la reportada en estudios previos como el PARADIGM-HF que reportaba una frecuencia del evento de un 14%(17). No se pretende con este estudio decir que la hipotensión sintomática es más frecuente en esta población especifica, pero brinda datos importantes para construir un estudio prospectivo en varios centros para estudiar la frecuencia específica del evento (hipotensión sintomática) con una muestra más grande para intervenir directamente en la manera como se prescribe el medicamento Sacubitrilo/Valsartan para esta población, como estudios europeos previos.(7)

El segundo objetivo de este estudio fue enriquecer las características de la población con IC-FEr en un hospital de tercer nivel de atención con una población de bajos recursos, en la cual los datos de los estudios más grandes (PARADIGM-HF, TRANSITION o PIONEER HF) no se pueden ver representados y en los cuales puede verse representado de manera mas

frecuente un efecto adverso como lo es la hipotensión sintomática. Para eso se suma a varios estudios descriptivos realizados en el Hospital Universitario Santa Clara recientemente con el fin de ajustar las intervenciones de las guías clínicas a una población específica.

Como tercer objetivo se planteo describir la dosis del medicamento por la cual se presento la hipotensión sintomática expresada en la Grafica 1. En donde se puede observar que en la gran mayoría la dosis de presentación de este evento adverso es la dosis de inicio 49 mg/51 mg que represento al 92% (23 pacientes), y que esto llevo a la suspensión del medicamento al egreso en su mayoría en un 44% (11 pacientes) que manifestaron el evento adverso. Otros resultados del estudio que se podrían estudiar a futuro son factores como la duración del tratamiento y la estancia hospitalaria como factores de riesgo para presentar el evento adverso.

Conclusión

En conclusión, se destaca que este estudio tiene varias limitaciones y no pretende hacer comparaciones directas por su naturaleza descriptiva y retrospectiva, y somos conscientes que tiene un alto riesgo de sesgos al momento de la interpretación de los registros de los eventos adversos, pero si pretende describir una población y plantear una pregunta de investigación a futuro para generar un estudio que pueda generar cambios o ajustes en la manera como se trata la Insuficiencia Cardíaca con Fracción reducida en la población Colombiana de bajos recurso.

Referencias Bibliográficas

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023 Jan 18 [cited 2024 Mar 11];118(17):3272–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
2. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Boletín técnico [Internet]. Estadísticas Vitales (EEVV) Defunciones fetales y no fetales 4to trimestre 2023pr, acumulado 2023pr, año corrido 2024pr. 2024 [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.dane.gov.co/files/operaciones/EEVV/bol-EEVV-Defunciones-IVtrim2023.pdf>
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2023 Jan 23];143(8):E254–743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501848/>
4. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 Nov;69(11):1051–60.
5. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna-Bonilla P, RECOLFACA GI. Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): resultados. *Rev Colomb Cardiol*. 2022;28(4):334–44.

6. Iacoviello M, Di Gesaro G, Sarullo FM, Miani D, Driussi M, Correale M, et al. Pharmacoutilization and adherence to sacubitril/valsartan in real world: the REAL.IT study in HF_rEF. *ESC Hear Fail*. 2024;11(1):456–65.
7. Rivera-Toquica AA, Gomez-Mesa JE, Echeverria LE, Arias-Barrera CA, Mendoza-Beltran F, Hoyos-Ballesteros DH, et al. Adherence to the treatment guidelines in ambulatory heart failure patients with reduced ejection fraction in a Latin-American country: an observational study of the Colombian Heart Failure Registry 60624 - Adherence to the treatment guidelines in ambulato. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022;24:149–50. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638729595&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2569>
8. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart Failure–Associated Hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1259–67.
9. Ni H, Xu J. Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(231):1–8.
10. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2024 Mar 11];391(10120):572–80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617325205/fulltext>
11. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 15 [cited 2024 Mar 11];171(3):368–

<http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527313022389/fulltext>

12. Lam CSP, Docherty KF, Ho JE, McMurray JJV, Myhre PL, Omland T. Recent successes in heart failure treatment. *Nat Med* 2023 2910 [Internet]. 2023 Oct 9 [cited 2024 Mar 11];29(10):2424–37. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02567-2>

13. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: A novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg* [Internet]. 2012;9(4):e131–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.11.002>

14. Andersen MB, Simonsen U, Wehland M, Pietsch J, Grimm D. LCZ696 (Valsartan/Sacubitril) – A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Apr 26];118(1):14–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12453>

15. Fala L. Entresto (Sacubitril/valsartan): First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure. *Am Heal Drug Benefits*. 2015;8(6).

16. Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M, Benenati S, Tomasoni D, Sormani MP, et al. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail*. 2021;8(5):3547–56.

17. JJ M, M P, AS D, J G, MP L, AR R, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 11];371(11):132–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/>

18. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539–48.

19. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kotalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug 1;21(8):998–1007.