

Fecha de elaboración de la propuesta

06 de enero 2014

Titulo del protocolo de investigación

"COMPARACIÓN DEL EFECTO BETABLOQUEADOR DEL METOPROLOL A DOSIS BAJAS EN PACIENTES CON O SIN ACTIVIDAD SIMPÁTICA AUMENTADA EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA."

Nombre del investigador responsable y adscripción institucional

**Investigador responsable: Dr. Ignacio Olmos Sandoval.
Médico residente de primer año de la especialidad de Medicina Integrada.
Hospital Regional de Xalapa "Dr. Luis F. Nachón". SSA.
Correo electrónico: nacho_os@hotmail.com**

Línea de investigación:

Palabras clave: Betabloqueadores, insuficiencia cardiaca, actividad simpática.

Fecha de inicio: 1/febrero/2014

Fecha de término: 30/Noviembre/2014.

Investigadores responsables colaboradores:

**Dr. Jorge Hakim Vista. Médico especialista en Cardiología adscrito al H.R. "Dr. Luís F. Nachón"
Dr. Jorge Alfredo Cruz García. Médico especialista en Medicina Integrada. Titular de la residencia de Medicina Integrada. Adscrito al H.R. "Dr. Luís F. Nachón"**

Instituciones colaboradoras:

Hospital Regional De Xalapa "Dr. Luis F. Nachón", Xalapa, Veracruz.

Hospital General de Zona Clínica 11 del IMSS, Xalapa, Veracruz.

1. Planteamiento del problema

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de importancia en la morbilidad y mortalidad mundial ya que aproximadamente un 1-2% de la población adulta de los países desarrollados tiene algún grado de esta patología, e incluso la prevalencia aumenta hasta más del 10% entre las personas de 70 años o más. Hay muchos factores que causan la IC y varían entre las distintas partes del mundo. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. Hay muchas otras causas como una infección viral previa, abuso de alcohol, quimioterapia, o la miocardiopatía dilatada idiopática.

En cuanto a la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca encontramos que los elementos básicos del desarrollo y mantenimiento de esta patología son:

1. Contractilidad dañada que causa una reducción del gasto cardiaco que conduce a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.
2. Aumento de la impedancia a la eyección ventricular izquierda.
3. Reducción de la perfusión renal que lleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que causa retención de sal y agua, con el consiguiente aumento de las presiones de llenado cardiaco, congestión o edema y; aumento de la vasoconstricción arteriolar.
4. La alteración del volumen, masa y forma del miocardio (remodelado) se inicia de forma precoz y se manifiesta en la dilatación ventricular y en la hipertrofia de los miocitos en diversos grados

Los cambios que sufre el sistema nervioso autónomo en la insuficiencia cardiaca, sobre todo el sistema nervioso simpático, es en donde principalmente vamos a enfocarnos en el abordaje del uso de los Betabloqueadores los cuales en la actualidad son ya de uso obligado en casi todos los casos junto con otros grupos de medicamentos como IECA's, ARA II, Antagonistas de la aldosterona y digitálicos.

En general se han hecho varios estudios con resultados que muestran un beneficio innegable del uso de los betabloqueadores, que presentan variaciones dependiendo del tiempo del estudio y del betabloqueante que se utilice de entre un 34 hasta un 65% de disminución de la mortalidad en pacientes con esta patología. Lo que hasta el momento no está bien establecido es si la respuesta simpática en la insuficiencia cardiaca como mecanismo compensador, es similar en

todos los pacientes o si existen variaciones; y en el caso de la fase aguda de la enfermedad, en donde hasta ahora el betabloqueo ha sido contraindicado, puede, a dosis bajas, mejorar la respuesta simpática responsable de una mayor mortalidad de este síndrome en pacientes cardiopatas. Además, sería de mucha utilidad saber qué tanta diferencia hay entre el uso de estos medicamentos en pacientes con tono simpático elevado y los que no lo tienen aumentado; el poder reconocer el comportamiento clínico y si existe el mismo beneficio en ambos grupos de pacientes o si solo son de utilidad en los pacientes con la actividad simpática aumentada, ya que de darse este último podríamos tener un parámetro más para valorar si se le administra el betabloqueador a un paciente o no. Es por eso que pensamos en realizar este estudio.

1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la diferencia entre el efecto que tiene el betabloqueador metoprolol en pacientes con IC en etapa funcional III y IV que tiene actividad simpática aumentada y los que no tienen un aumento de la actividad simpática, que fueron hospitalizados en el Hospital "Dr. Luís F. Nachón" y en el Hospital clínica 11 del IMSS en la ciudad de Xalapa, Veracruz entre el 1º de febrero y el 30 de noviembre del 2014?

2 Fundamento Teórico/antecedentes/marco teórico

INSUFICIENCIA CARDIACA

Epidemiología.

La insuficiencia Cardiaca es un problema de salud pública cuya prevalencia global va en aumento; en parte debido a las actuales terapias de trastornos cardíacos, como el infarto de miocardio, enfermedad cardíaca valvular y arritmias, que están permitiendo que los pacientes sobrevivan más tiempo; y por otro lado está el envejecimiento general de la población y la mayor prevalencia de algunas enfermedades crónico-degenerativas. En la actualidad existen más de 20 millones de personas afectadas. En estudios poblacionales se reporta una incidencia que va de 1 a 5 casos por 1000 pacientes/año y en mayores de 75 años aumenta hasta 40 casos por 1000 pacientes/año. Se sabe poco con respecto a la prevalencia o riesgo de desarrollar IC en los países en vías de desarrollo, debido a la falta de estudios en la población de estos países.

Aproximadamente un 1-2% de la población adulta de los países desarrollados tiene IC, pero la prevalencia aumenta hasta más del 10% entre las personas de 70 o más años. En Europa, alrededor del 5 % de las admisiones de urgencias se le relacionan y en Estados Unidos representa el diagnóstico más común entre pacientes hospitalizados mayores de 65 años.

Definición.

La insuficiencia cardiaca se puede definir como una anomalía de la estructura o la función cardiacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o sólo a costa de presiones de llenado aumentadas); clínicamente se define como un síndrome que resulta de la disfunción ventricular, en el que los pacientes presentan signos (presión venosa yugular elevada, crepitaciones pulmonares y latido apical desplazado) y síntomas de retención de líquidos intravascular e intersticial (disnea, estertores y edema); así como signos de una inadecuada perfusión de los tejidos (fatiga y mala tolerancia al ejercicio).

La terminología principal utilizada para describir la IC se basa en determinar la fracción de eyección (FE) del VI. Matemáticamente, la FE es el volumen sistólico (que es el volumen diastólico final menos el volumen sistólico final) dividido por el volumen diastólico final. En pacientes con menor contracción y vaciado del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica), el volumen sistólico se mantiene por un mayor volumen diastólico final (ya que el VI se dilata). Cuanto más intensa es la disfunción sistólica, más se aleja de la normalidad la FE y, por lo general, mayores son los volúmenes diastólicos y sistólicos finales. En los ensayos importantes de pacientes con IC y FE baja (IC-FER) o «IC sistólica», se incluyo a pacientes con una FE $\leq 35\%$, y hasta la fecha sólo en esos pacientes se ha demostrado la eficacia de los tratamientos.

En otros ensayos más recientes se inscribió a pacientes con IC y FE $> 40-45\%$ y sin otra anomalía cardiaca causal. Algunos de estos pacientes no presentaban una FE completamente normal (por lo general, se considera así la $> 50\%$), pero tampoco gran depresión de la función sistólica. Por ello, se creó el término IC con FE «conservada» (IC-FEP) para describir a este tipo de pacientes. Por lo tanto, los pacientes con FE en el intervalo 35-50% representan una «zona gris», y lo más probable es que tengan una disfunción sistólica leve. Por lo general, estos pacientes no tienen un corazón dilatado y muchos tienen aumentos en el grosor de la pared del VI y el tamaño de la aurícula izquierda. La mayoría presenta evidencias de disfunción diastólica que suele

aceptarse como la causa probable de la IC en este tipo de pacientes (de ahí el término «IC diastólica»).

Fisiopatología

En los pacientes con disfunción sistólica del VI, los cambios inadaptados que sobrevienen a los miocitos supervivientes y la matriz extracelular tras una lesión miocárdica (p. ej., infarto de miocardio) resultan en un «remodelado» patológico del ventrículo, con dilatación y contractilidad deteriorada, un indicador de Fracción de expulsión reducida. Lo que caracteriza la disfunción sistólica no tratada es el empeoramiento progresivo de estos cambios, con un agrandamiento cada vez mayor del VI y disminución de la FE, aunque puede que el sujeto no tenga síntomas inicialmente. Se considera que dos mecanismos explican esta progresión. El primero es la ocurrencia de episodios sucesivos que llevan a más muerte de miocitos (p. ej., infarto de miocardio recurrente). El otro es las respuestas sistémicas inducidas por la disminución de la función sistólica, especialmente la activación neurohumoral. Dos sistemas neurohumorales clave activados en la IC son el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Además de causar lesiones miocárdicas adicionales, estas respuestas sistémicas afectan de manera negativa a vasos sanguíneos, riñones, músculos, médula ósea, pulmones e hígado y crean un círculo vicioso fisiopatológico que explica muchas características clínicas del síndrome de la IC, como la inestabilidad eléctrica miocárdica. La interrupción de estos dos procesos clave es la base de gran parte del tratamiento efectivo de la IC.

Concepto de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

Esta se define como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de períodos circadianos consecutivos. La manera habitual de medir esta variabilidad es a partir del electrocardiograma (ECG), donde se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR. La serie de intervalos RR es lo que llamamos VFC. El análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva. La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). En un estado de reposo predomina la estimulación vagal (SNP), mientras que en estados de ansiedad, stress y ejercicio físico predomina la estimulación del SNS. La relación entre la FC y la VFC respecto a la intensidad y la carga de trabajo

es inversamente proporcional; es decir, cuanto más aumentan la FC y la carga de trabajo, más disminuye la VFC.

En la actualidad se dispone de varios métodos para la medida de la VFC y de sus diferentes parámetros, primero se obtiene una secuencia electrocardiográfica, se traspasan los datos a un sistema de software que realiza una selección de los intervalos RR normales, eliminando los RR detectados en latidos anormales y, a veces, con la posibilidad de detectar y corregir errores de registro. Posteriormente el sistema remuestra la serie RR de intervalos irregulares a instantes de tiempo regulares mediante un algoritmo de interpolación lineal. A partir de estas mediciones se calculan los diferentes parámetros de la VFC, en función del tiempo o de la frecuencia.

La medida del espectro de frecuencias de la VFC se obtiene a partir de una transformación matemática, (Transformada de Fourier, aunque existen otros métodos), que permite descomponer la energía (potencia) de la señal RR en diferentes componentes frecuenciales. Estos diversos componentes espectrales se correlacionan con los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo. De esta forma, la mayor parte de la potencia de la señal se encuentra en un margen de 0 a 0,4 Hz y se clasifica de la siguiente manera:

- TP (total power): Este parámetro se considera el espectro general. Es la varianza de todas las componentes de los intervalos RR inferiores a 0,4 Hz.

- ULF (ultra low frequency): Abarca el rango de frecuencias inferiores a 0,003 Hz. Son más visibles en periodos largos de medida (24 horas) y se han asociado de manera muy significativa con un parámetro de la variable de tiempo.

- VLF (muy baja frecuencia): En este rango de frecuencias (0,003 a 0,04 Hz) muy bajas muestran las influencias hormonales, vasomotoras y termorreguladoras y también la influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

- LF (baja frecuencia): Situada entre 0,04 y 0,15 Hz. Es la zona más controvertida en su interpretación ya que puede atribuirse a influencias del SNS y/o a las del SNP. De todas maneras, según diferentes estudios, parece ser que en registros a largo plazo nos proporciona más información sobre la actividad del SNS. Las influencias del SNP se dan cuando existe una frecuencia respiratoria baja (inferior a 7 ciclos/min.).

- HF (alta frecuencia): Se encuentran situadas entre 0,15 y 0,4 Hz. La HF está claramente relacionada con la actividad del SNP y tiene un efecto relacionado con la relajación sobre la FC. La frecuencia respiratoria también juega un papel importante en la influencia sobre este espectro de frecuencia.

– Proporción LF/HF: De esta proporción entre las bajas frecuencias y las altas del resultado del análisis espectral de la VFC se puede estimar la influencia vagal (relacionada con la relajación y las HF) y la simpática (relacionada con el stress y las LF). Así podemos estimar el equilibrio simpático-vagal. Según los resultados publicados por un gran número de estudios, si predomina la influencia de SNS de manera permanente, puede ser causa de trastornos de salud, depresiones, sobre entrenamiento o lesiones musculares en el caso de los deportistas, y puede perjudicar en general el equilibrio biofísico de la persona. En este caso, encontraríamos que la VFC está disminuida. Una VFC alta parece ser un indicador de buena salud, de menor morbi-mortalidad si hablamos de un estado post-enfermedad, o de correcta tolerancia a las cargas de trabajo y a los entrenamientos en el caso de los deportistas. Debido a la controversia en la interpretación de las LF de forma aislada, se utiliza la proporción LF/HF para estimar de manera más efectiva la actividad del SNS.

Etiología de la insuficiencia cardíaca.

Hay muchos factores que causan la IC y varían entre las distintas partes del mundo. Cualquier enfermedad que afecte al corazón o que cause sobrecarga hemodinámica potencialmente puede tener como desenlace insuficiencia cardíaca. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. Hay muchas otras causas de IC sistólica las que se mencionan en la tabla siguiente:

PRINCIPALES CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	
Enfermedad coronaria	Isquemia, Infarto de miocardio,
Hipertensión arterial	
Cardiomiopatía dilatada idiopática	
Enfermedades valvulares	
Cardiopatías congénitas	
Agentes infecciosos	Virus, bacterias, hongos
Fiebre reumática aguda	
Enfermedades infiltrativas	Amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis
Enfermedades del sistema endocrino	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, feocromocitoma, acromegalia.
Tóxicos	Alcohol, heroína, cocaína, adriamicina, anfetaminas,

	ciclofosfamida, cobalto, sulfonamidas, plomo, arsénico, etilén glicol, doxorubicina o trastuzumab.
Deficiencias nutricionales	Tiamina, proteína, selenio.
Desórdenes electrolíticos	Hipocalcemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalemia
Enfermedades del colágeno	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, vasculitis, síndrome de Reiter.
Inducida por taquicardia	Taquiarritmia supraventricular incesante, fibrilación o flutter auricular con frecuencias elevadas.
Misceláneos	Síndrome hipereosinofílico, cardiomiopatía peri parto, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de apnea del sueño, síndrome Whipple, deficiencia de L carnitina.

Las Causas precipitantes son todos aquellos factores que desencadenan la insuficiencia cardíaca en un corazón con disfunción sistólica o diastólica que lograba mantener un gasto cardíaco adecuado gracias a los mecanismos compensadores. En la siguiente tabla se mencionan los principales factores precipitantes.

PRINCIPALES FACTORES PRECIPITANTES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA	
Cardíacos	Infarto de miocardio, Arritmia
No cardíacos	Hipertensión no controlada, Anemia, Tromboembolismo pulmonar, Neumonía, Otras infecciones, Insuficiencia renal
Excesos	Peso, Ejercicio, Estrés emocional, Temperatura
Incumplimiento	Dieta, Medicamentos
Medicamentos	Betabloqueadores, antagonistas de calcio, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, corticosteroides

Diagnostico

El diagnóstico de la IC puede ser difícil, especialmente en las etapas iniciales. Aunque los síntomas llaman la atención del facultativo, muchos de estos síntomas no son específicos y, por lo tanto, no ayudan a distinguir entre la IC y otros problemas. Los síntomas más específicos (ortopnea y disnea paroxística nocturna) son menos comunes, especialmente en pacientes con síntomas más leves, por lo que no son sensibles. Los signos como consecuencia de la retención de sodio y agua desaparecen rápidamente con la terapia diurética y podrían no darse en pacientes que reciben este tipo de tratamiento. Los signos más específicos, como la presión venosa yugular elevada y el desplazamiento del impulso apical, son más difíciles de detectar y, por lo tanto, menos

reproducibles, y puede haber escasa concordancia entre distintos médicos que examinen al mismo paciente.

Los síntomas y signos pueden ser especialmente difíciles de identificar e interpretar en pacientes obesos, con enfermedad pulmonar crónica y personas mayores.

Para el diagnóstico clínico se utilizan las siguientes condiciones:

Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca	
<i>El diagnóstico de la IC-FER requiere que se cumplan tres condiciones:</i>	
1. Síntomas típicos de IC	
2. Signos típicos de IC	
3. FEVI baja	
<i>El diagnóstico de la IC-FEP requiere que se cumplan cuatro condiciones:</i>	
1. Síntomas típicos de IC	
2. Signos típicos de IC	
3. FEVI normal o solo levemente baja y VI no dilatado	
4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del VI/agrandamiento de la AI) y/o disfunción diastólica.	

Síntomas	Signos
<i>Típicos</i>	<i>Más específicos</i>
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido del corazón (ritmo galopante)
Baja tolerancia al ejercicio	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio, más tiempo de recuperación tras practicar ejercicio	Soplo cardiaco
Inflamación de tobillos	
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tos nocturna	Edema periférico (tobillos, del sacro, escrotal)
Sibilancias	Crepitaciones pulmonares
Aumento de peso (> 2 kg/semana)	Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (efusión pleural)
Pérdida de peso (IC avanzada)	Taquicardia
Sensación de hinchazón	Pulso irregular

Pérdida de apetito	Taquipnea (> 16 rpm)
Confusión (especialmente en ancianos)	Hepatomegalia
Depresión	Ascitis
Palpitaciones	Perdida de tejido (caquexia)
Sincope	

La historia clínica del paciente también es importante. La IC es poco común en un sujeto sin historia clínica relevante (p. ej., una causa potencial de daño cardiaco), mientras que ciertas características, especialmente el infarto de miocardio anterior, aumentan considerablemente la probabilidad de IC en un paciente con síntomas y signos correspondientes.

Clasificación

Dos de las escalas más frecuentemente utilizadas en el contexto de la insuficiencia cardiaca son las escalas ACC/AHA para referirse a la anomalía estructural, clasificándola en A, B, C y D; y con base en sus síntomas, con la escala de la NYHA, que la clasifica en grados I, II, III y IV. La clasificación funcional de la NYHA se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en casi todos los ensayos de tratamiento aleatorizados de la IC y, por lo tanto, para describir qué pacientes se benefician de tratamientos eficaces.

Escalas de clasificación de la insuficiencia cardiaca.

Estadios de la insuficiencia cardiaca según la clasificación de la ACC/AHA ¹⁷		Clasificación funcional de la NYHA. Signos ¹⁸	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas	Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca pero sin signos ni síntomas	Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente	Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo	Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

Cuando la insuficiencia cardiaca se presenta en un contexto relacionado con síndrome isquémico coronario agudo, es posible clasificarla de acuerdo con la escala de Killip-Kimball en 4 grados o la escala de Forrester, también en 4 grados.

Clasificación de Killip-Kimbal

Diseñada para proporcionar una estimación clínica de la severidad de los trastornos circulatorios en el tratamiento del infarto agudo de miocardio

Clasificación de Forrester

Diseñada para describir el estado clínico y hemodinámico en el infarto agudo de miocardio

I	Sin insuficiencia cardiaca. Sin signos clínicos de descompensación cardiaca	1	Perfusión y presión de enclavamiento pulmonar normales (PCP-estimación de la presión auricular izquierda)
II	Insuficiencia cardiaca, estertores, galope S3 e hipertensión venosa pulmonar Congestión pulmonar con estertores húmedos en la mitad inferior de los campos pulmonares	2	Perfusión disminuida y PCP baja (hipovolemia)
III	Insuficiencia cardiaca severa Edema pulmonar franco con estertores en todos los campos pulmonares	3	Perfusión prácticamente normal y PCP elevada (edema pulmonar)
IV	Shock cardiogénico Entre los signos se incluyen: hipotensión (< 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica, como oliguria, cianosis y sudoración	4	Perfusión disminuida y PCP elevada (shock cardiogénico)

El Ecocardiograma y el electrocardiograma (ECG) son las pruebas más útiles en los pacientes con sospecha de IC. El Ecocardiograma ofrece información inmediata de los volúmenes de la cámara, las funciones sistólica y diastólica ventriculares, el grosor de la pared y la función valvular. El ECG revela el ritmo cardiaco y la conducción eléctrica, es decir, si hay enfermedad sino auricular, bloqueo auriculoventricular o conducción intraventricular anómala. El ECG también puede ser una demostración de hipertrofia del VI u ondas Q (que indican la pérdida de miocardio viable) y dar una posible pista de la etiología de la IC. Un ECG completamente normal hace que la IC sistólica sea improbable.

Los estudios hematológicos y bioquímicos habituales también son importantes, en parte para determinar si el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede iniciarse de forma segura (función renal y potasio) y para excluir anemia (que puede semejar o agravar la IC).

La determinación de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP o MR-proANP) se debe considerar para excluir causas de disnea alternativas ya que si la cifra está por debajo del punto de corte de exclusión, la IC es muy poco probable.

Se debería considerar una radiografía torácica para excluir ciertos tipos de enfermedad pulmonar como el cáncer o también puede identificar congestión y/o edema pulmonar; y es más útil en pacientes con sospecha de IC de presentación aguda.

Por lo general, sólo se requieren otras pruebas si el diagnóstico no está claro o si hay indicación de una evaluación más profunda de la causa subyacente del problema cardíaco.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos, evitar el ingreso en el hospital y mejorar la supervivencia; la mejora de la calidad de vida y el aumento de la capacidad funcional también son factores primordiales para los pacientes. Las recomendaciones para cada tratamiento se resumen a continuación. Tres antagonistas neurohumorales, un IECA (o bloqueador del receptor de la angiotensina II), un Betabloqueador y un Antagonista del Receptor Mineralocorticoide, son de suma importancia a la hora de modificar el curso de la IC sistólica, y se los debe tener en cuenta ante cada paciente. Se suelen utilizar junto con un diurético para aliviar los síntomas y signos de la congestión

Otros tratamientos con beneficios menos claros en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (clase II-IV de la NYHA). La Ivabradina Se debe considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 35%, frecuencia cardíaca residual \geq 70 lpm y síntomas persistentes a pesar del tratamiento con BB, IECA (o ARA-II), y ARM; o en caso de pacientes incapaces de tolerar un BB. La Digoxina se puede considerar para reducir el riesgo de hospitalización por IC de pacientes en ritmo sinusal con FE \leq 45% e incapaces de tolerar un BB (la ivabradina es una alternativa para pacientes con frecuencia cardíaca \geq 70 lpm). Los pacientes también deben recibir un IECA (o ARA-II) y un ARM. Se puede considerar en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con BB, IECA (o ARA-II) y ARM (o ARA-II). La hidralazina y dinitrato de isosorbida pueden utilizarse como alternativa a un IECA o ARA-II si no se los tolera, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte prematura de pacientes con FE \leq 45% y VI dilatado (o FE \leq 35%). Los pacientes también deben recibir un BB y un ARM. Se puede considerar un preparado a base de Ácidos grasos poli insaturados para reducir el riesgo de muerte y hospitalización cardiovascular de pacientes tratados con IECA (o ARA-II), BB y ARM (o ARA-II).

Uso de betabloqueadores en IC

Anteriormente existía miedo de usar los beta-bloqueadores por el sustrato fisiopatológico de bajo gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca en general. Poco a poco y con el paso de las décadas, estos medicamentos fueron entrando en el armamentarium medico contra la

insuficiencia cardiaca estable al demostrar mejoría en la mortalidad. Actualmente nadie pone en tela de juicio el beneficio de los beta-bloqueadores en la insuficiencia cardiaca crónica. Las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology (ACC/AHA) 2009 recomiendan el inicio de beta-bloqueadores a dosis bajas, en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda sin uso previo de los mismos, una vez que se optimicé el estado de volumen y se retiren los agentes inotrópicos (en caso de haberlos utilizado), antes de su alta del hospital. En pacientes con uso previo de beta-bloqueadores, recomiendan que se continúe su uso, siempre y cuando este hemodinámicamente estable y en ausencia de contraindicaciones.

Las guías de la European Society of Cardiology (ESC) 2012, recomiendan que; en pacientes sin uso previo de beta-bloqueadores, estos sean iniciados tan pronto el paciente se encuentre estable (sin congestión), y la presión arterial y la frecuencia cardiaca lo permitan. En pacientes con uso previo, recomiendan continuar su uso bajo las mismas premisas. Recomendamos además, que todos los pacientes con falla cardiaca aguda sean egresados con beta-bloqueadores.

Inicio, Titulación, Dosis Máximas y contraindicaciones.

Todos los enfermos con insuficiencia cardíaca leve, moderada y severa producida por miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda deben recibir los BB. También deben recibir betabloqueantes los enfermos con disfunción ventricular izquierda post infarto de miocardio. El "candidato ideal" para el inicio de la terapia es el enfermo que se encuentra estabilizado hemodinámicamente, libre de edemas, sin medicación endovenosa y con medicación oral en dosis no modificadas en los últimos tres meses.

No se tienen datos sobre atenolol ya que esta droga no ha sido motivo de estudios a gran escala en insuficiencia cardíaca. Con bisoprolol se recomienda comenzar con dosis de 1.25mg e incrementos semanales de la misma hasta los 5.0mg día, luego cada 4 semanas, aumentos de 2.5mg hasta llegar a dosis máxima de 10mg día. Con metoprolol se aconseja comenzar con dosis de 12.5mg con incrementos a 25, 50, 100 y 200mg (dosis máxima) cada 2 semanas. Con Carvedilol se sugiere iniciar tratamiento con 3.125mg y aumentar cada 2 semanas a 6.25, 12.5, 25 y 50mg para pacientes de menos de 85 kg. y superiores a 50mg para enfermos de mayor peso. Pero se debe tener en cuenta que la dosis máxima se establecerá en forma individual para cada paciente

Es conveniente efectuar monitoreo de la terapia en las primeras 2 a 6 semanas evaluando la presión arterial, el ritmo, la frecuencia cardíaca y el peso corporal.

Las contraindicaciones absolutas serían: bradicardia marcada, disfunción sinusal moderada o severa y bloqueo AV de segundo o tercer grado (salvo que se implante un marcapasos), insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar, shock o hipotensión arterial marcada, asma o EPOC grave.

Referencia	Diseño	Hallazgos
<p>A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS.</p>	<p>Tres ensayos controlados aleatorizados. Distribución aleatoria con casi 9.000 pacientes con IC sintomática de leve a grave a recibir placebo o un BB (bisoprolol, carvedilol o metoprolol). Los pacientes también recibieron un IECA o ARA-II.</p>	<p>Se encontró que el tratamiento con BB reduce la mortalidad (Reducción del riesgo relativo del 34%) y hospitalización por IC (RRR del 28 al 36%) al año de iniciar el tratamiento. También hubo mejora en el bienestar descrito por el paciente en los ensayos COPERNICUS y MERIT-HF. Estos beneficios fueron adicionales a los obtenidos con el tratamiento convencional. La Reducción del riesgo absoluto en la mortalidad en IC de leve a moderada (combinación de CIBIS II y MERIT-HF) fue del 4,3%. Las cifras correspondientes de la IC grave (COPERNICUS) fueron reducción del riesgo absoluto del 7,1%.</p>
<p>The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF.</p>	<p>Se comparo el estudio MERIT-HF con pacientes en CIBIS-II (NYHA clase III-IV y FE ≤35%) y COPERNICUS (NYHA III/IV y FE <25%) y en pacientes con IC sist en SENIORS-SHF (edad >70 años y FE ≤35%)</p>	<p>La eficacia y tolerabilidad de bisoprolol, carvedilol y metoprolol son similares en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica independientemente de la clase funcional de la NYHA o de la fracción de eyección. El nebivolol es menos eficaz y no se tolera mejor.</p>

2.1 Hipótesis.

El betabloqueador metoprolol a dosis bajas tiene un efecto benéfico en pacientes con IC en etapa funcional III ó IV de la NYHA que presentan actividad simpática aumentada en comparación con aquellos cuya respuesta simpática es nula o inferior. El uso de metoprolol a dosis bajas es seguro, en pacientes con IC en etapa funcional III ó IV, en combinación con otras estrategias generales y farmacológicas habituales, para el tratamiento de este síndrome.

3- Objetivos de la investigación

3.1 Objetivo general

Identificar las diferencias que existen entre pacientes con IC en etapa funcional III y IV que utilizan metoprolol con actividad simpática aumentada, y los que no tienen actividad simpática aumentada.

Objetivos específicos:

3.2 Objetivos específicos	3.3 Metas asociadas
Identificar a los pacientes que ingresan a hospitalización de Medicina interna en el HRLFN y el HGZ Clínica 11 del IMSS que presenten insuficiencia cardiaca en etapa funcional III ó IV.	Tratar de captar a todos los pacientes con las características necesarias para el ingreso al estudio.
Verificar la presencia o ausencia de criterios de inclusión, exclusión y eliminación para este estudio.	
Identificar que pacientes tienen la actividad simpática aumentada utilizando el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.	Realizar Monitoreo con Holter durante una hora a los pacientes para realizar una análisis espectral de la VFC para de este modo incluir a cada paciente ya sea en el grupo con actividad simpática aumentada o en el grupo sin incremento de su actividad simpática.
Administrar el betabloqueador metoprolol a todos los pacientes de ambos grupos, aun cuando en ese momento no tenga indicado el uso del mismo.	
Identificar si hubo cambios en la actividad simpática en los pacientes que tenían aumentada su actividad simpática.	Realizar nuevo monitoreo con Holter para determinar cambios en la VFC.
Valorar la respuesta clínica de los pacientes al tratamiento con el betabloqueador metoprolol a su egreso del hospital.	Identificar si existen diferencias en la evolución clínica de ambos grupos.

4 Metodología

4.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio experimental, analítico, de causalidad y longitudinal.

4.2 Definición / descripción de la población objetivo

Pacientes de ambos sexos, de edades entre 18 y 80 años que cuentan con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva en etapa funcional III ó IV, que no tengan contraindicaciones mayores para el uso de betabloqueadores e ingresen en el Hospital Regional "Dr. Luis F. Nachón" o en el Hospital General de zona del IMSS Clínica 11 entre el periodo que comprende del 1º de febrero al 30 de Noviembre de 2014.

4.3 Criterios de inclusión

4.3.1 Inclusión	4.3.2 Exclusión	4.3.3 Eliminación
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes de cualquier sexo en edades entre los 18 y 80 años. 2. Haber sido diagnosticado con insuficiencia cardiaca en etapa funcional III ó IV. 3. Ser ingresado a hospitalización y permanecer hospitalizado al menos 72 hrs. durante el periodo que dure el estudio. 4. Que se realice al menos, una determinación de la variabilidad de la FC al inicio y otra al final de su estancia en hospitalización. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tener contraindicaciones mayores para el uso de betabloqueadores. 2. No permanecer hospitalizados el tiempo mínimo para su inclusión en el estudio. 3. Pacientes que fallezcan antes de 2 días después de su ingreso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes que se encuentren en estado de choque. 2. Pacientes que no acepten estar en el estudio.

4.4 Ubicación Espacial-Temporal

Se espera poder realizar el estudio en el Hospital Regional de Xalapa "Dr. Luis F. Nachón" y la Clínica 11 del Hospital General De zona del IMSS durante el periodo del 1º de febrero al 30 de noviembre del 2014.

4.5 Definición Operacional de la Entidad Nosológica

Insuficiencia cardiaca: es un síndrome que resulta de la disfunción ventricular, en el que los pacientes presentan signos (ejemplo: presión venosa yugular elevada, crepitaciones

pulmonares y latido apical desplazado) y síntomas de retención de líquidos intravascular e intersticial (disnea, estertores y edema); así como signos de una inadecuada perfusión de los tejidos (fatiga y mala tolerancia al ejercicio).

4.6 Definición de las unidades o sujetos de estudio

Paciente con Insuficiencia Cardíaca: Persona de cualquier sexo, de edad entre 18 y 80 años, que cuente con criterios para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, que se encuentre en etapa funcional III ó IV y que no tenga criterios de exclusión o eliminación para el estudio.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca: es la variación temporal de la frecuencia del latido cardíaco durante un periodo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas), en un análisis de periodos circadianos consecutivos. Se considera un indicador del estado del SNA.

4.7 Procedimiento de la forma de obtención de las unidades y la medición respectiva

Se utilizará la clasificación por etapa funcional de insuficiencia cardíaca de la NYHA para determinar la etapa funcional en la que encuentra el paciente mediante una valoración clínica en las primeras horas posteriores al ingreso del paciente a la unidad médica.

Se utilizará Monitoreo Electrocardiográfico Continuo con Sistema HOLTER grabador/analizador Trillium 3000 de 2 ó 3 canales de Forrest Medical LLC, el monitoreo será durante una hora para obtener los valores del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y mediante esta última determinar el estado de la actividad simpática del paciente.

Se realizará también al menos una valoración clínica al inicio y otra al egreso del paciente.

4.8 Factores de confusión:

Efectos por administración de otros medicamentos que formen parte del tratamiento, otras patologías agregadas que puedan alterar la evolución clínica del paciente.

4.9 Definición operacional y escalas de medición de las variables

4.9.1 Variable	4.9.2 Definición operacional	4.9.3 Unidad de Medida	4.9.4 Instrumento	4.9.5 Valores	4.9.6 Escalas
Análisis espectral de la variabilidad	Método que nos permite descomponer la onda ECG	Índice LF/HF	Monitor Holter	0 a 1	

de la frecuencia cardiaca	en diferentes componentes frecuenciales que se correlacionan con la actuación de diferentes componentes del SNA.				

4.10 Procedimiento de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades de estudio

Para realizar el análisis espectral de la frecuencia cardiaca se utilizara un monitor Holter el cual realizara una medición de aproximadamente una hora, el software realizara una transformación matemática (la Transformada de Fourier), que permite descomponer la energía (potencia) de la señal RR en diferentes componentes frecuenciales que nos dan unas frecuencias y sacando una proporción entre la alta y baja frecuencia nos da un resultado que se correlaciona con los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo obteniéndose el nivel de actividad del Sistema nervioso simpático.

4.11 Tamaño de la muestra:

El estudio se llevará a cabo con todos los pacientes que ingresen en los hospitales mencionados y durante el periodo programado para el estudio, que cuenten con criterios de inclusión para el estudio y que no tengan criterios de exclusión o eliminación.

5 Análisis estadístico

5.1 Criterios descriptivos del análisis estadístico propuesto o análisis teórico social

Se analizaran los resultados valorándose los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático y los cambios en la evolución clínica.

6 Recursos/costos (requerimientos y aplicación de recursos financieros-humanos)

6.1 Descripción de recursos y costos empleados en la presente propuesta.

En esta investigación se contará con el apoyo del Dr. Jorge Hakim quien facilitará el monitor Holter, y el medicamento utilizado (metoprolol) se incluye en el cuadro básico de la secretaria de salud.

7 Ética de la investigación

7.1 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.

Se les solicitará a los pacientes que ingresen al estudio su consentimiento para ingresar mediante una carta de aceptación de participación en la investigación. Se respetaran los casos con criterios de exclusión y eliminación, además de los que presenten contraindicaciones absolutas para el uso del fármaco en estudio y, en el caso de pacientes que no tengan indicación para el uso del medicamento, se utilizaran dosis bajas que no puedan causar algún efecto indeseable, además de valorarse cuidadosamente si en algún momento se requiere el retiro del medicamento después de iniciado.

8 Logística (Cronograma de actividades)

8.1 Descripción breve de los procedimientos logísticos presupuestos para la investigación y el cronograma de actividades:

Enero/14: Planeación y revisión del protocolo.

Febrero/14: Inicio del proyecto.

Noviembre/14: Finalización de recolección de datos.

Diciembre/14 y enero/15: Revisión y análisis de resultados.

9 Aspectos descriptivos

9.1 Factibilidad del proyecto (recursos que harán posible el desarrollo y culminación de la investigación)

Esta investigación se realizara gracias al apoyo del Dr. Jorge Hakim Vista quien prestara su monitor Holter para la medición de la actividad simpática de los pacientes y apoyará en la captación e inicio del medicamento a los pacientes; y esperamos contar con el apoyo de las autoridades tanto del Hospital "Luis F. Nachón" como de la Clínica 11 del IMSS que nos brindaran acceso a sus instalaciones para poder realizar el estudio.

9.2 Viabilidad del proyecto (bajo qué criterios de probabilidad podrá llevarse a cabo o concretarse gracias a sus circunstancias o características actuales)

Se cuenta con el apoyo del Dr. Hakim y esperamos nos permitan las autoridades en las dependencias ya mencionadas el ingreso a las instalaciones para el estudio. Un servidor tiene la disposición para realizar las actividades necesarias para esta investigación cuando sea requerido siempre y cuando no afecten mis actividades en la residencia.

9.3 Productos esperables

Esperamos poder obtener una confirmación de la hipótesis con que se realizó este protocolo, en cuyo caso contaremos con un estudio más que nos permitirá saber con anticipación que pacientes se beneficiaran con el uso de un betabloqueador.

10 Bibliografía

- ⊕ Andrade-castellanos Carlos a., Ramos-Márquez Luis a., Colunga-Lozano Luis e. Beta-bloqueadores en insuficiencia cardiaca aguda. Medicina hospitalaria volumen 1, núm. 2, mayo-junio, 2013; 1(2):38-40.
- ⊕ Domanski MJ et al. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. Pubmed 2003.
- ⊕ Fauci, braunwald, kasper & cols. Harrison's principles of internal medicine. 17th edition. United States of America mcgraw-hill 2008.
- ⊕ Fonfría Alicia et al. Variabilidad de la tasa cardíaca (HRV) y regulación emocional. Fórum de recerca nº 16 2009.
- ⊕ García regalado juan francisco. Insuficiencia cardiaca aguda en pacientes adultos en la sala de urgencias. Archivos de medicina de urgencia de México. Vol. 3, núm. 3 - septiembre-diciembre 2011

- ⊕ Guía de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Sociedad europea de cardiología 2012.
- ⊕ Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. Catalogo maestro de guías de práctica clínica: ssa-219-09.
- ⊕ Hakim Vista J.J. Hakim Sánchez J.A. & Cols. Valores del análisis espectral y del dominio del tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos. Archivos de cardiología de México. Año 75, Vol.75, Supl.4, noviembre-diciembre 2005, Pág. S4-13. XXIV Congreso Nacional de Cardiología y el XX congreso interamericano de cardiología. Cancún, México. Enero 28 a feb. 1 del 2006.
- ⊕ Hakim Vista J.J. Hakim Sánchez J.A. & Cols. Remodelado autonómico funcional positivo: análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos y con enfermedad cardiovascular en clase funcional I-II de la NYHA. Archivos de cardiología de México. Año 75, vol.75, supl.4, noviembre-diciembre 2005, pág. S4-107. Presentado en forma de cartel en el XXIV Congreso Nacional de Cardiología y el XX congreso interamericano de cardiología Cancún, México. Enero 28 a feb. 1 del 2006.
- ⊕ Poy Carlos Alberto. Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca. 3er. congreso internacional de cardiología por internet. Noviembre 2013.
- ⊕ Rodas gil, Carballido carles pedret, Ramos Juan, Capdevila Luis. Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. Archivos de medicina del deporte volumen xxv - nº 123, 2008.
- ⊕ Wikstrand J et al. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. Journal of Internal Medicine Oct 2013.