

---

**Congreso American Heart Association**

#SIAC\_AHA21



## **Novel Trial Design: CHIEF-HF**

### **Resumen:**

En la actualidad los estudios clínicos exigen altos costos, ineficiencias y complejidad; estos costos, así como las aprobaciones regulatorias han disminuido dramáticamente la introducción de nuevos tratamientos cardiovasculares a pesar de que este grupo de enfermedades encabezan las causas de muerte en los Estados Unidos. Además, otra amenaza en la ejecución de los estudios clínicos en relación con el enrolamiento de los pacientes y su seguimiento es la pandemia por COVID-19 lo que supone también riesgos en las visitas presenciales.

Bajo este contexto y para mayor eficiencia y costo efectividad de los estudios clínicos, así como la necesidad de maximizar la seguridad y conveniencia de los pacientes se diseñó el estudio CHIEF-HF (Canagliflozina: Impacto sobre el estatus clínico, calidad de vida y estatus funcional en Insuficiencia cardíaca) el cual buscó involucrar a los pacientes sin el contacto personal. Este estudio también se realizó para probar su eficacia sobre los resultados en el estado de salud en el amplio espectro de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y preservada (IC FEVlr, IC FEVlp).

Se enrolaron 1,900 pacientes con diagnóstico confirmado en su expediente clínico de Insuficiencia cardíaca estratificada con fracción de eyección del Ventrículo izquierdo reducida (<40%) y preservada (>40%), se aleatorizaron 1:1 para Canagliflozina 100 mg al día o placebo. El punto final primario debía ser el cambio a las 12 semanas del score Total de síntomas del Cuestionario de Cardiomiopatías de Kansas City (KCCQ); el punto final secundario debía ser la cuenta de pasos diarios y otras escalas del KCCQ.

Para apoyar la recolección de datos de forma electrónica se requirió que los pacientes contaran con su propio teléfono inteligente compatible con la aplicación, que hablaran inglés y que estuvieran dispuestos a usar un Fitbit (reloj inteligente) por 9 meses.

Antes del enrolamiento se excluyeron pacientes que tenían antecedente de estar tomando cualquier inhibidor SGLT2 (co-transportador sodio glucosa), cetoacidosis diabética o Diabetes tipo 1, Insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad renal avanzada (tasa de filtrado glomerular <30 ml/min o en diálisis), diagnóstico reciente de hipotensión, historia de amputación no traumática o isquemia crítica de las extremidades, cirugía mayor programada, implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierdo, alergia conocida a canagliflozina, embarazo o planes de embarazo, o lactancia durante el estudio.

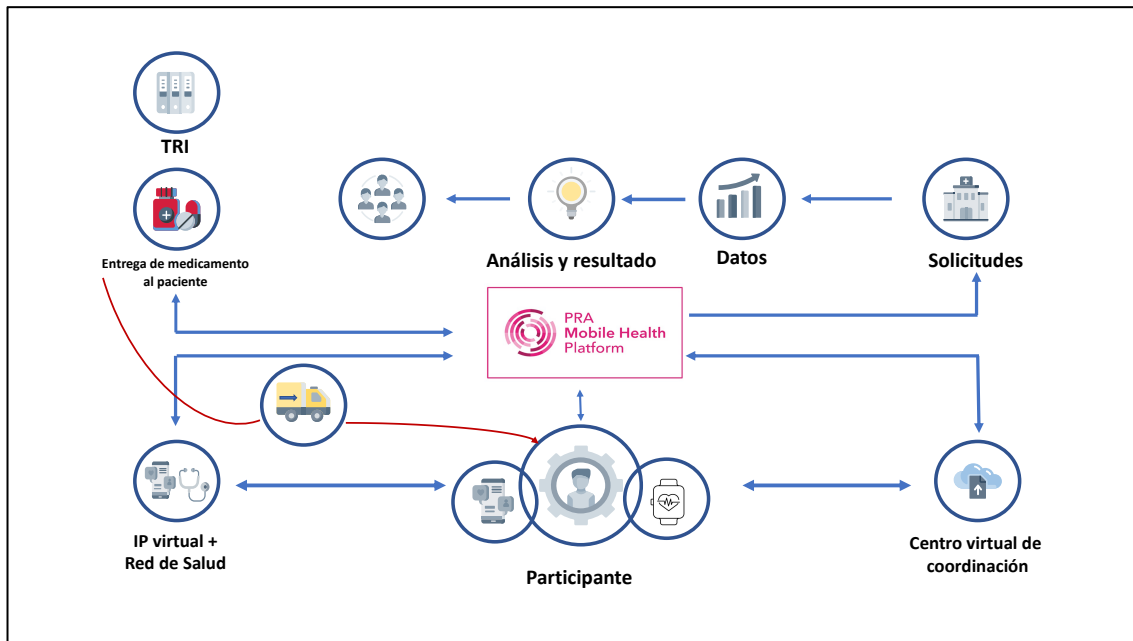
Los centros involucraron a pacientes elegibles por sus características del expediente clínico, se les animó por diversas vías de comunicación (correo electrónico, correo convencional y llamadas telefónicas) a visitar el sitio web del estudio para leer el protocolo y ver un video donde se explicaban las características del estudio y el procedimiento de las visitas médicas virtuales. Si el paciente aceptaba incluirse en el protocolo se le hacía aceptar un consentimiento electrónico así mismo debía descargar una aplicación en su teléfono móvil. Inicialmente completaban el KCCQ-23 y se aseguraban de que su escala fuera  $\leq 80$  y estar lo suficientemente sintomático para obtener un potencial beneficio del tratamiento. Una vez que los participantes cumplían con los criterios de inclusión eran aleatorizados por un investigador virtual. Los pacientes se estratificaban para Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC FEVlr) o preservada (IC FEVlp); se asignaban a Canagliflozina 100 mg al día o placebo por 12 semanas de tratamiento, después en seguimiento desenmascarado y con recolección de datos por 6 meses ya sin la droga de estudio. La aplicación de teléfono móvil incluía una versión electrónica del KCCQ-23 creada bajo las recomendaciones de buena práctica clínica de investigación. La aplicación recolectó las evaluaciones globales de los participantes, la percepción de gravedad de los síntomas por los pacientes, así como una encuesta de satisfacción del estudio al termino del ensayo para evaluar las perspectivas de los pacientes en este estudio descentralizado. También recopiló datos de la actividad física diaria a través del Fitbit que incluyeron recuento de pasos y pisos subidos. Los datos de el KCCQ se recopiló al inicio y a las semanas 2,4,6 y 12. Posteriormente a los 6 y 9 meses. El punto primario se evaluó en las primeras 12 semanas (que correspondió al periodo de aleatorización y exposición doble ciego a la droga). Los siguientes 6 meses se dio seguimiento sin ningún tratamiento obligatorio, en un contexto de vida real incluso podían continuar con un inhibidor SGLT2.

Como resultado se observó que la evaluación inicial con KCCQ-23 la cual tiene datos extensos respaldan su validez, confiabilidad, sensibilidad para cambios clínicos y su asociación con eventos clínicos tales como hospitalizaciones por Insuficiencia cardiaca y muerte. El punto primario del estudio CHIEF-HF es el score Total de Síntomas del KCCQ. El score Total de Síntomas está compuesto de 7 variables, 4 que evalúan la frecuencia de los síntomas y 3 la severidad de los síntomas en las últimas 2 semanas y sus rangos van de 0 a 100 puntos.

Los puntos secundarios incluyeron una comparación de la cuenta diaria de pasos desde su recolección a través del Fitbit seguidos de las puntuaciones del KCCQ: limitación física, calidad de vida y resumen general. Los análisis exploratorios también incluyeron las calificaciones globales de los pacientes sobre el cambio y la gravedad de los síntomas, utilización de recursos de atención médica, pisos diarios subidos y tiempo a eventos clínicos, incluido el tiempo hasta la primera hospitalización por IC o muerte, así como su satisfacción por la naturaleza descentralizada del estudio. También se reportaron eventos adversos por el propio paciente.

En la comparación estadística de los grupos de tratamiento, se observó una mejoría de 4.3 puntos en favor del grupo de Canagliflozina en el score total de síntomas del KCCQ23 como resultados del punto primario a las 12 semanas, lo que sugiere un beneficio en todo el espectro de la IC con el uso de este iSGLT2, sin embargo es importante mencionar que el ensayo es de corta duración. Este estudio nos permite la reflexión de que se acumula evidencia de los beneficios similares de un iSGLT2 en el espectro de la IC FEVlr e IC FEVlp.

El estudio CHIEF-HF implementó un modelo novedoso de realizar un ensayo clínico descentralizado y enfocado en el paciente para una nueva indicación de Canagliflozina con el objetivo de mejorar síntomas en enfermos con insuficiencia cardíaca. Este estudio plantea un nuevo método con mayor costo-efectividad para evaluar la eficacia de tratamientos usando nuevas tecnologías móviles con resultados informados por los pacientes como punto clínico primario del estudio.



**Figura 1.** Estructura del estudio. (1) En el centro del ensayo está el participante, a quien su proveedor/red de salud le ofrece la participación y se inscribe después de revisar el sitio web del estudio. (2) Una vez que su red de salud verifica su elegibilidad, interactúa con la Plataforma de salud móvil (mHP) para obtener el consentimiento electrónico y completar un KCCQ de referencia. (3) Tras la revisión del puntaje de KCCQ para determinar su elegibilidad, el participante es aleatorizado a través de un sistema de Tecnología de Respuesta Interactiva (TRI), que activa la administración de medicamentos directamente al paciente. (4) También se envió al participante un kit de bienvenida, que incluyó el Fitbit desde el Centro de coordinación virtual, que sirvió como enlace entre los participantes durante todo el estudio, para la configuración de la tecnología y la resolución de problemas, soporte del centro de llamadas, informes de seguridad y monitoreo de cumplimiento. (5) Todos los datos del paciente se recopilaron a través de la aplicación mobile Health Platform (mHP) y del Fitbit. (6) Todos los datos se integraron y normalizaron en la nube de datos de PRA y se migraron hacia el Modelo de Tabulación de Datos de estudio (SDTM) para su análisis y presentación a la FDA.

Adaptado de: *CircHeartFail*.2021;14:e007767.DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007767

**Comentario y reflexión final:** El estudio CHIEF-HF plantea una nueva propuesta de diseño en tiempos de pandemia por COVID-19 que permite no solo enrolar, aleatorizar y dar seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca sino también evaluar su estado clínico mediante una escala perfectamente validada como lo es el KCCQ además de demostrar la efectividad de el uso de la tecnología y el monitoreo a distancia con un reloj y un teléfono inteligente. Parece haber beneficio clínico con el uso de Canagliflozina en ambos espectros de la IC sin embargo es necesario la planeación de mas estudios para establecer una mejor interacción del beneficio del tratamiento en la IC FEVlr e IC FEVlp.

A pesar de la adversidad que ha supuesto la pandemia por COVID-19 es importante destacar que esto ha permitido desarrollar nuevas formas de telemedicina que evidentemente estaban en nuestra perspectiva futura, sin embargo, se han tenido que adelantar para la facilitación de la atención de los pacientes y en este ensayo en particular en el desarrollo de un estudio de investigación que prueba un tratamiento nuevo en el contexto de la IC FEVI reducida y preservada.

Las nuevas tecnologías se ponen a la disposición de la investigación científica en aras de optimizar tiempo, recursos y conveniencia de los pacientes.

**Autor:**



Dra. Amada Álvarez Sangabriel

Cardióloga Clínica. Subespecialidad en Urgencias Cardiovasculares y Cuidados Coronarios. Subespecialidad en Insuficiencia Cardíaca.

Subjefa de Consulta Externa y Médico Adscrito a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

Delegada de México para la SIAC.

**Referencias:**

Spertus JA, Birmingham MC, Butler J, et al. Novel Trial Design: CHIEF-HF. *Circ Heart Fail.*2021;14:396-404.