



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
(ISSSTE)**

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**Registro institucional con Folio: 263.2020**

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA MECÁNICA  
VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON  
SACUBITRIL/VALSARTÁN**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA:**

**DR. GAYOSSO ORTIZ JOSE ROBERTO**

**ASESOR:**

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**

**CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2020**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA MECÁNICA VENTRICULAR IZQUIERDA  
EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTÁN**

**Folio: 263.2020**

**AUTORIZACIONES**

---

**DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ**  
Subdirector de enseñanza e investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. HUMBERTO GARCIA AGUILAR**  
Coordinador de investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. BENITO GOMEZ ALVAREZ**  
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**  
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. GAYOSSO ORTIZ JOSE ROBERTO**  
Médico residente del curso de Cardiología Clínica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia que han sido y seguirán siendo mis cimientos y ejemplo de perseverancia, mis padres Lucina y Alfonso, les admiro y estaré agradecido siempre por ser las hermosas personas que son y están en todo momento para mí.

A mis hermanos: Alejandra y Alfonso que me hacen sentirme acompañado, ayudándome a mejorar con las pequeñas diferencias y grandes concordancias que tendremos siempre.

A Aranza, gracias por estar, por ser el justo complemento, la otra perspectiva, mi compañía siempre, por darme tu mano en los éxitos y más aún en los retos. Somos afortunados en habernos encontrado y de nunca podré terminar de agradecer todo lo que haces por mí.

A mis maestros de Cardiología en el CMN 20 de noviembre, quienes me han dado la oportunidad de formarme profesional y personalmente, aprendiendo el entusiasmo y compromiso de ser Cardiólogo.

A mis amigos principalmente al gayix y compañeros ha sido un gusto compartir esta experiencia y aprender de todos ustedes.

## RESUMEN

**Introducción:** La alta mortalidad y la alta prevalencia de hospitalizaciones en paciente con falla cardiaca ha llevado a requerir emplear nuevas drogas que logren disminuir la asociación predictiva de MACES con esta enfermedad. La aceptación de Entresto (sacubitril/Valsartan) ofrece una opción terapéutica diferente a pacientes con este padecimiento, llevando a múltiples estudios lograr publicar la disminución en la mortalidad y mejorar la capacidad funcional de los pacientes con mejoría en la mecánica ventricular izquierda sin embargo buscamos en este CMN correlacionar la mejoría de la mecánica ventricular izquierda mediante FEVI 3D, Strain 2D longitudinal, circunferencial y Strain auricular.

**Objetivo:** Evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular izquierda como resultado del uso de sacubitril/valsartan mediante estudios de imagen (ecocardiografía cardiaca)

**Material y métodos:** A los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión se les realizará ecocardiograma transtóraco 2D y 3D, previo al inicio del tratamiento con sacubitril/Valsartan, para evaluar los parámetros de función ventricular izquierda (ver hoja de recolección).

Se registraran las variables demográficas, clínicas y de imagen basal y a los 3 meses del inicio de tratamiento.

### Ecocardiograma

Se realizaría un ecocardiograma transtóraco con el paciente en decúbito lateral izquierdo con sincronización electrocardiográfica marca siemens con sonda a determinar. La adquisición de las imágenes y la medición de los parámetros ecocardiográficos se realizará según las guías actuales <sup>(16)</sup>.

**Resultados:** Se realizó un estudio prospectivo, con seguimiento a 3 meses, de pacientes con cardiopatía y el uso de Sacubitril con Valsartán, se recolectaron 32 pacientes, con predominio en sexo masculino 62.5%, con una media de edad  $56.37 \pm 11.48$ , presentando como factores de riesgo cardiovascular el diagnóstico de cardiopatía isquémica 59.4%, HAS 56.3%, DM2 52.9% y dislipidemia en 44.1%.

**Conclusiones:** Existen diferencias significativas al uso de Sacubitril con Valsartán en pacientes con cardiopatía de origen isquémico y no isquémico, con aumento en los valores de FEVI 3D, STRAIN longitudinal y circunferencial y disminución en el valor de VTS, al seguimiento en 3 meses.

## INDICE

	PAGINA
RESUMEN	4
INDICE	5
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCION	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	13
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS	14
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
POBLACION DE ESTUDIO	15
UNIVERSO DE TRABAJO	15
CRITERIOS DE INCLUSION	16
CRITERIOS DE EXCLUSION	16
CRITERIOS DE ELIMINACION	16
METODOLOGÍA PARA CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	17
DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	18
ASPECTOS ETICOS	19
CONSENTIMIENTO INFORMADO	20
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	21
MATERIAL Y METODOS	21
ANALISIS ESTADISTICO	22-24
RESULTADOS	25
DISCUSION	26
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAFIA	27

## 1. ABREVIATURAS.

CF NYHA: Clasificación funcional New York Heart Association

CMN: Centro Médico Nacional

DM: Diabetes Mellitus.

ECG: Electrocardiograma.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

IC: insuficiencia cardiaca

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

FEVI-r: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida

ICP: intervención coronaria percutánea

IM: infarto de miocardio

ISSSTE: Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores el estado.

LRS: límite superior de referencia

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores

OMS: Organización Mundial de la Salud

RM: resonancia magnética

SCA: síndrome coronario agudo ST-T: segmento ST-onda T

TC: tomografía computarizada

VI: ventrículo izquierdo

VD: Ventrículo derecho

BNP: Péptido natriuretico tipo B

Pro- BNP: Propeptido natriuretico tipo B

## INTRODUCCION

La alta mortalidad y la alta prevalencia de hospitalizaciones en paciente con falla cardiaca ha llevado a requerir emplear nuevas drogas que logren disminuir la asociación predictiva de MACES con esta enfermedad. La aceptación de Entresto (sacubitril/Valsartan) ofrece una opción terapéutica diferente a pacientes con este padecimiento, llevando a múltiples estudios lograr publicar la disminución en la mortalidad y mejorar la capacidad funcional de los pacientes con mejoría en la mecánica ventricular izquierda sin embargo buscamos en este CMN correlacionar la mejoría de la mecánica ventricular izquierda mediante FEVI 3D, Strain 2D longitudinal, circunferencial y Strain auricular.

El objetivo de este estudio es medir los parámetros de función ventricular izquierda mediante FEVI 3D, Strain 2D longitudinal, circunferencial, Strain auricular y describir la correlación al uso de sacubitril/valsartan dentro de la población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca (IC) se considera una pandemia global que afecta a más de 26 millones de personas. La prevalencia estimada de IC en países desarrollados es del uno al dos por ciento en población adulta; la tasa global de incidencia es de aproximadamente cinco a diez por mil personas por año y va en aumento debido al envejecimiento poblacional.

El costo total anual a nivel mundial para pacientes con IC es de 21 billones de dólares y en las proyecciones se estima que para el 2030 este costo se incremente a 53 billones de dólares. <sup>(2)</sup>

Actualmente no datos epidemiológicos exactos de la incidencia de esta enfermedad en nuestro país. En la reunión científica SMC/ESC llevada a cabo en Acapulco, México el 21 de noviembre del 2015 a través del Dr. Orea Tejeda se comentó que en México en el 2015 había 750, 000 pacientes con IC y se calculaba una incidencia anual de 75 mil. (Reunión científica SMC/ESC Acapulco, México, 21 de noviembre de 2015 Médico Orea-Tejeda, Jimenez-Dias VA)

Las enfermedades cardiacas que cursan con sobrecarga de volumen o presión (por ejemplo valvulopatías, infarto agudo de miocardio, etc.) se llevan a cambio una serie de cambios en la forma, tamaño y configuración denominados “remodelado cardiaco”. Se trata de un mecanismo adaptativo donde la hipertrofia de los cardiomiocitos, la liberación de sustancias neurohormonales e inflamatorias relacionadas con el eje renina angiotensina aldosterona, endotelina, factor de necrosis tumoral alfa, catecolaminas y las citosinas representan un papel fundamental en este proceso adaptativo al aumento del estrés parietal, teniendo como resultado final de este proceso la disfunción sistólica y diastólica <sup>(1)</sup>.

El sistema renina angiotensina-aldosterona tiene un papel fundamental en el remodelado ventricular, la angiotensina II genera un aumento de las citosinas inflamatorias: interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF-B1). El incremento en la producción de estas citosinas resulta en una arquitectura alterada de la matriz extracelular del miocardio.

Por lo que se ha estudiado el efecto de los IECA y ARA-2 sobre el remodelado de las células cardiacas, así como la proliferación de la respuesta inflamatoria <sup>(1)</sup>.

La sintomatología de la insuficiencia cardiaca es inespecífica, presentándose de manera habitual disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de miembros inferiores. Los signos frecuentemente asociados es la presión venosa yugular elevada, reflujo hepatoyugular, ritmo galopante <sup>(7)</sup>. Las pruebas iniciales para el diagnóstico son la determinación de péptidos natriuréticos de los cuales existen diferentes tipos. El péptido natriurético tipo B es de utilidad para el diagnóstico, siendo <100 pg/ml el límite superior, y para la fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) 300 pg/ml en el contexto de falla cardiaca aguda, sin embargo, en contexto de falla crónica los puntos de corte son 35 pg/ml y 125 pg/ml. El valor predictivo negativo es muy alto tanto en la falla cardiaca aguda como en la crónica (0,94-0,98), con valor predictivo positivo más bajo (0,66 y 0,57) <sup>(7)</sup>.

En cuanto a los estudios de imagen el ecocardiograma es el estudio de primera línea para evaluar la función sistólica y diastólica. La determinación de la FEVI se recomienda con el método de Simpson biplano modificado lo que permite clasificar a los pacientes de la siguiente manera; con FEVI normal (considerada típicamente como  $\geq 50\%$ ) o IC con FE conservada (IC-FEc), IC con FEVI reducida (IC-FEr (FEVI < 40%). Los pacientes con FEVI entre 40-49% se engloban dentro de lo que se define como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm) <sup>(7)</sup>. Otro parámetro que se utiliza para valorar la mecánica ventricular es el strain longitudinal global el cual permite evaluar el grado de deformación de las fibras miocárdicas, dependiendo de su distribución ya sea longitudinal o circunferencial detectando de manera más precoz la disfunción ventricular izquierda. Otro métodos de imagen que ayudan al diagnóstico es la resonancia magnética; considerada como la técnica con mayor precisión para medir volúmenes, masa y FE de los ventrículos izquierdo y derecho, además de que en algunos casos ayuda a determinar la etiología de la falla cardiaca <sup>(7)</sup>.

La resonancia magnética dada su precisión y reproducibilidad, muchos creen que es el estándar de referencia para la evaluación no invasiva de volúmenes ventriculares, masa y función, creando un medio ideal para el seguimiento en la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El estudio Bello concluye que la resonancia magnética es un estudio de imagen que ayuda a predecir la respuesta de la función y remodelado del ventrículo izquierdo en paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (FEVR-r) sometidos a tratamiento con beta bloqueadores <sup>(14)</sup>.

Los avances en el tratamiento han logrado reducir la mortalidad y los episodios de hospitalización en paciente con (FEVR-r) <sup>(7)</sup>.

Sacubitril/valsartan es un fármaco que regula el eje neurohormonal inhibiendo los receptores de angiotensina aldosterona y los receptores para neprilisina, aumentando la generación de Guanil monofosfato cíclico (GMPC) produciendo diuresis, natriuresis, relajación miocárdica y disminuyendo el remodelado cardiaco <sup>(6)</sup>.

En septiembre del 2014 se publicó el primer estudio cara a cara sobre el uso de IECA vs un inhibidor de la neprilisina más un ARA2 (Valsartan), ambos grupos en conjunto con la terapia estándar para falla cardiaca. Se incluyeron, 8442 pacientes, el objetivo primario fue evaluar el compuesto de muerte cardiovascular y número de hospitalizaciones, siendo significativamente superior la terapia con inhibidor de la neprilisina + ARA2 en el objetivo primario, encontrando mejoría en la capacidad física de los pacientes <sup>(10)</sup>.

El estudio Pioner-HF es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado que incluyó 88pacientes con FEVI < 40% y concentraciones de BNP de >16000 pg/mL o pro BNP > 400 pg/mL. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con sacubitril/valsartan o enalapril. La reducción a las semanas 4 y 8 tras el inicio del tratamiento en del NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo tratado con sacubitril/valsartan (0,53, -46,7%) en comparación con el grupo tratado con enalapril (0,75, -25,3%), con un *hazard ratio* de 0,71 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,63-0,85; p < 0,001) <sup>(12)</sup>.

El estudio de Bayard publicado recientemente evaluó el efecto del tratamiento con sacubitril/ valsartan sobre los parámetros ecocardiográficos en pacientes con IC-FEr. A los 3 meses se observó mejoría significativa de la FEVI, volumen telesistólico (VTD) y volumen latido (32.6 +-5 a 36 +- 6%) (p= 0.0001). Volumen telesistólico (117 +-40 a 108 +-46 ml) (p=0.0051). Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole (60 +-4 a 57 +-5) (p=0.0002). Volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole (144 +-37 vs 193 +- 47 ml) (p=0.0009). Volumen del Ventrículo izquierdo al final de la sístole (96 +/- 28 vs 133 +/- 42 ml) (p= 0.0003) <sup>(6)</sup>.

El tratamiento con sacubitril/valsartan ha demostrado disminución en la mortalidad y hospitalización en pacientes con falla cardiaca <sup>(13)</sup>. Así mismo se ha demostrado disminución de los marcadores de falla cardiaca y, un número limitado de estudios recientes sugieren mejoría de los parámetros de función ventricular izquierda por ecocardiografía 2D <sub>(6.14)</sub>.

El objetivo de este estudio es evaluar los cambios en los parámetros de función ventricular izquierda mediante ECO 3D, strain, así como resonancia magnética en pacientes que reciban tratamiento con sacubitril/valsartan dentro de la población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con insuficiencia cardíaca con (FEV-r), el tratamiento con sacubitril/valsartan ha disminuido la mortalidad y el número de hospitalizaciones. Un número reducido de estudios ha demostrado además mejoría de parámetros de función ventricular izquierda por ECO 2D.

No se conoce cuáles son los beneficios en la mecánica ventricular y auricular izquierda evaluados en ecocardiografía cardíaca posterior al tratamiento a largo plazo con sacubitril/valsartan.

Existen técnicas de imagen con mejor sensibilidad y exactitud para detectar cambios en la función ventricular por lo que el objetivo del presente estudio es evaluar los cambios de los parámetros de la mecánica del ventrículo izquierdo mediante FEVI 3D, Strain 2D longitudinal, circunferencia, Strain auricular.

No se ha determinado de manera exacta la una correlación entre el uso de sacubitril/valsartan y la mejoría del funcionamiento y remodelado del ventrículo izquierdos

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el cambio en los parámetros de función ventricular izquierda medidos a través de eco 3D, strain en pacientes en tratamiento con sacubitril/valsartan posterior a 3 meses del inicio del tratamiento?

## **JUSTIFICACION**

El advenimiento del Sacubitril/Valsartan vino a mejorar el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca, con mejoría de los parámetros de función ventricular izquierda así como CF. Sin embargo buscamos determinar la correlación dentro de la población de este CMN utilizando técnicas avanzadas de imagen que permiten evaluar la mejoría funcional del ventrículo izquierdo, permitiéndonos conocer además el impacto que tiene esta molécula farmacológica en el remodelado del ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, obteniendo información detallada en los cambios positivos estructurales y funcionales, que además mejoran la calidad de vida y clase funcional del paciente y que impactan en los costos hospitalarios al disminuir el número de eventos de re-hospitalizaciones de manera anual.

## **HIPOTESIS**

Alterna: El tratamiento con sacubitril/valsartan impacta de manera significativa la mecánica ventricular izquierda.

El uso de sacubitril/valsartan mejora significativamente los parámetros de función ventricular izquierda evaluadas con técnicas avanzadas de ecocardiografía y resonancia magnética

Nula: No se observa cambio significativo en la función ventricular izquierda con el tratamiento de sacubitril/valsartan.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular izquierda como resultado del uso de sacubitril/valsartan mediante estudios de imagen (ecocardiografía cardiaca).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Determinar el Strain longitudinal del ventrículo izquierdo a través de ecocardiografía antes de iniciar la toma de sacubitril/valsartan y 3 meses después.
- 2.- Determinar el Strain circunferencial del ventrículo izquierdo a través de ecocardiografía antes de iniciar la toma de sacubitril/valsartan y 3 meses después.
- 3.- Determinar el FEVI 2D del ventrículo izquierdo a través de ecocardiografía antes de iniciar la toma de sacubitril/valsartan y 3 meses después.
- 4.- Determinar el FEVI 3D del ventrículo izquierdo a través de ecocardiografía antes de iniciar la toma de sacubitril/valsartan y 3 meses después.
- 5.- Determinar el Strain de aurícula izquierda a través de ecocardiografía antes de iniciar la toma de sacubitril/valsartan y 3 meses después.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### ***DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO***

Prospectivo, longitudinal, cohorte.

### ***POBLACION DE ESTUDIO***

Pacientes con atendidos en los servicios de Cardiología del CMN 20 de Noviembre.

### ***UNIVERSO DE TRABAJO***

Pacientes con atendidos en los servicios de Cardiología del CMN 20 de Noviembre, con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (< 40%).

### ***DEFINICION DEL GRUPO A INTERVENIR***

Pacientes atendidos en los servicios de Cardiología del CMN 20 de Noviembre, con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes mayores de 18 años en falla cardiaca sintomática en clase funcional II, III, IV de la NYHA
- FEVI <40%, por ecocardiograma NT-pro BNP de al menos 600 pg/ml.
- Pre-tratamiento con dosis optimas individuales IECA o ARA II, en las últimas 4 semanas con adecuada tolerancia al mismo (Al menos lo equivalente a 10 mg de enalapril)
- Uso de tratamiento óptimo para falla cardiaca con FEVI-r (Espirinolactona, beta-bloqueador)

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Intolerancia a molécula de Sacubitril/Valsartan
- Terapia concomitante que induzca remodelado reverso (Terapia de re-sincronización en los 6 meses previos)....
- Mala ventana transtóricica

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- 1.-Solicitud del paciente de retirar el consentimiento informado.
- 2.-Pacientes que perdieron el seguimiento.
- 3.-Pacientes que fallecieron

## **METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

### ***MUESTREO PROBABILISTICO***

El cálculo de la muestra se realizó con el programa estadístico Gpower 3.1, el cual dio como resultado muestra total de 23 individuos, para obtener un poder estadístico del 80% en diferencia de medias entre dos muestras dependientes pareadas, con un tamaño de efecto de 0.610658, en una prueba de 1 cola, contemplando un 20% de pérdidas durante el periodo del estudio.

Para el cálculo de la muestra se utilizó el estudio de G. Bayard et. Al. De pacientes con insuficiencia cardiaca FEVI-r sometidos a tratamiento con sacubiril valsartan, usando como variable dependiente porcentaje de FEVI. (G.Antoine Da Costa, RPierrard, C. Romeyer, J.B.Guichard: Impact of Sacubitril/Vlasartan on echo parameters in Heart failure patients with reduced ejection fractiona prospective evaluation. Elsevier. IJC Heart& Vasculature 25(2019) 100418)

### ***MUESTREO NO PROBABILISTICO***

- No aplica

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

### DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

#### INDEPENDIENTES:

- No aplica
- 

#### DEPENDIENTES CO-VARIABLES

• **Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI):** Representa la relación entre el volumen de eyección y el volumen al final de la diástole. FEVI Conservada > 50% FEVI Deprimida <50%

• **Strain longitudinal global (SLG):** Método ecocardiográfico que mide la función ventricular mediante los principios de deformación miocárdica logrando medir el porcentaje y la velocidad en los cambios de las fibras miocárdicas (STRAIN) según la dirección de la contracción puede ser longitudinal, circunferencial o radial. STRAIN Normal > 16%

• **Péptido natriurético:** Son hormonas que se liberan en la sangre como parte de la activación neurohormonal. El principal estímulo para la secreción y liberación de los péptidos en el estiramiento de las fibras cardíacas. Valor de corte <100 pg/ml.

**Infarto de miocardio.** La muerte de células miocárdicas debido a isquemia prolongada.

Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos con al menos un valor por encima percentil 99 del límite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes:

- o Síntomas de isquemia
- o Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo BRIHH
- o Aparición de ondas Q patológicas en el ECG
- o Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
- o Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.

se designa como pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) a los que sufren dolor torácico persistente u otros síntomas que indiquen isquemia y elevación del segmento ST en al menos 2 derivaciones contiguas.

Si no hay elevación del segmento ST, se los designa como pacientes con IAMSEST. (Borja Ibáñez, Stefan James, Stefan James, & Manuel J. Antunes, 2017)

**Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE):** muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral.

## **TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR**

Se recabarán los datos en un formato de Excel tanto del sistema de expediente electrónico SIAH, del CMN 20 de Noviembre, como al momento de realizarse los estudios.

Una vez que se tengan identificados los pacientes candidatos se realizar ecocardiograma y resonancia magnética cardiaca, se obtendrán datos en relación a.

Una vez realizado el estudio diagnóstico se otorgara seguimiento a los 3 meses, realizando nueva evaluación ecocardiografía y resonancia magnética.

El ecocardiograma se realizará en el área de Cardiología y la resonancia magnética se realizará en el área de radiología ubicada en planta baja del CMN 20 de Noviembre, conforme a los procedimientos establecidos en este servicio.

## **ASPECTOS ETICOS**

El estudio se ajustó a la declaración de Helsinki y a los lineamientos establecidos por la Institución en materia de manejo de información del expediente clínico y de investigación clínica. El presente estudio se limitó a la recolección de información del expediente clínico, y reporte de cardiología intervencionista y cardiología clínica, se solicitó firma de carta de aviso de privacidad. (Anexo)

# CONSENTIMIENTO INFORMADO



Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Combinatoria 03-017-03-11052016

Página 1/3

## CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION EN SALUD.

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** Evaluación de los parámetros de la mecánica ventricular izquierda en pacientes en tratamiento con sacubitril/valsartán  
Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: \_\_\_\_\_ se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular izquierda como resultado del uso de sacubitril/valsartán mediante estudios de imagen (ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca). Lo anterior con la finalidad de determinar los efectos del uso de sacubitril/valsartán en nuestra población con insuficiencia cardíaca.

Su participación en el estudio consiste en acudir al edificio de consulta externa del CMN 20 de noviembre piso 6, consultorio 608 donde se le realizará un ecocardiograma **transtorácico** (no requiere preparación). Del estudio se obtendrán hallazgos dirigidos a la mejora de la función cardíaca y se valorará el espaldante electrónico en un resumen. Sin embargo se realizará un ecocardiograma de seguimiento a los 3 meses en el mismo espacio ya comentado. (Dicho estudio se realizará en 2 ocasiones. Previo al inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán y 3 meses del inicio del tratamiento)

Solo cuando correspondo: se le solicitará informe sobre cambio de domicilio, estado de salud o cualquier otra acción que pudiera modificar los resultados del estudio.

**BENEFICIOS:** El presente estudio no tendrá un beneficio directo a usted, sin embargo podrá permitir evaluar la función global de su corazón y la mejora esperada en la estructura cardíaca a los 3 meses con el uso del tratamiento médico con sacubitril/valsartán.

**RIESGOS:** Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud. El uso de gel lubricante para mejorar la conducción de las ondas de ultrasonido y proporcionar las imágenes del ecocardiograma puede generar reacción alérgica. Además se puede generar dolor al momento de la toma del estudio por la presión que se ejerce con el transductor en la piel así como enrojecimiento de la piel e inclusiones de la misma. A su vez el uso de sacubitril/valsartán ha demostrado beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca, mejorando la clase funcional, así como la disminución en la tasa de hospitalizaciones. Demostrándose en múltiples estudios la seguridad del uso de este medicamento, con una incidencia de efectos adversos baja. Se mencionan a continuación los principales efectos adversos: tos en el 9%, mareo 6%, caídas 1.9%, hinchazón 0.5% y ruidos, prurito y eritema en menos del 1%. Sin embargo en caso de presentar alguna de estas reacciones, podrá acudir a atención continua del CMN 20 de noviembre donde recibirá atención.

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Comité de Ética en Investigación  
Combinatoria 03-017-03-11052016

## AVISO DE PRIVACIDAD

Página 1/2

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** Evaluación de los parámetros de la mecánica ventricular izquierda en pacientes en tratamiento con sacubitril/valsartán

Número de registro: \_\_\_\_\_

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarle sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:  
Nombre: José Roberto Gayosso Ortiz  
Domicilio: Felix Cuevas 540, Col. De Valle sur, Benito Juárez CP 03229

Teléfono: 5552005002 Correo electrónico: joseroberto.gayosso@hotmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales; nombre de usted y su cónyuge, fecha de nacimiento de usted y su cónyuge, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: utilizar códigos, iniciales, número de expediente y se almacenarán en archivo electrónico a cargo del investigador principal.

En caso de que se comparta la información con alguna otra instancia o institución. Le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución, revistas científicas y congresos nacionales e internacionales de cardiología con la finalidad de dar a conocer los resultados de la investigación.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a: el investigador responsable: José Roberto Gayosso Ortiz, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dra. Zoa Sotomayor Tel. 52035544.



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. De Valle Sur, Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel: (55) 52005002 www.gub.mx/issste

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

El estudio se ajusta a las normas de la comisión de seguridad

## **MATERIAL Y METODOS**

A los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión se les realizará ecocardiograma transtorácico 2D y 3D, previo al inicio del tratamiento con sacubitrilo/Valsartan, para evaluar los parámetros de función ventricular izquierda (ver hoja de recolección).

Se registraran las variables demográficas, clínicas y de imagen basal y a los 3 meses del inicio de tratamiento.

### **Ecocardiograma**

Se realizaría un ecocardiograma transtóraco con el paciente en decúbito lateral izquierdo con sincronización electrocardiográfica marca siemens con sonda a determinar. La adquisición de las imágenes y la medición de los parámetros ecocardiográficos se realizará según las guías actuales <sup>(14)</sup>.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  DE o mediana y percentil 25 y 75 de acuerdo a la distribución y las variables categóricas como porcentaje.

Las diferencias de medias en las variables continuas se realizarán con la prueba de t de student para muestras pareadas.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo

Utilizamos el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo, con seguimiento a 3 meses, de pacientes con cardiopatía y el uso de Sacubitril con Valsartan, se recolectaron 32 pacientes, con predominio en sexo masculino 62.5%, con una media de edad  $56.37 \pm 11.48$ , presentando como factores de riesgo cardiovascular el diagnóstico de cardiopatía isquémica 59.4%, HAS 56.3%, DM2 52.9% y dislipidemia en 44.1%. [Cuadro 1]

### Cuadro 1. Análisis Demográfico

Características (n=32)	Valor
Edad	$56.37 \pm 11.48$
Sexo Masculino	20 (62.5)
DM2	17 (53.1)
HAS	18 (56.3)
Dislipidemia	14 (43.8)
Cardiopatía Isquémica	19 (59.4)

Las variables paramétricas se reportaron a partir de media y desviación estándar. Las variables no paramétricas se reportaron a partir de mediana y percentiles (p25 y p75). Las variables cualitativas, fueron reportadas por n y porcentaje.

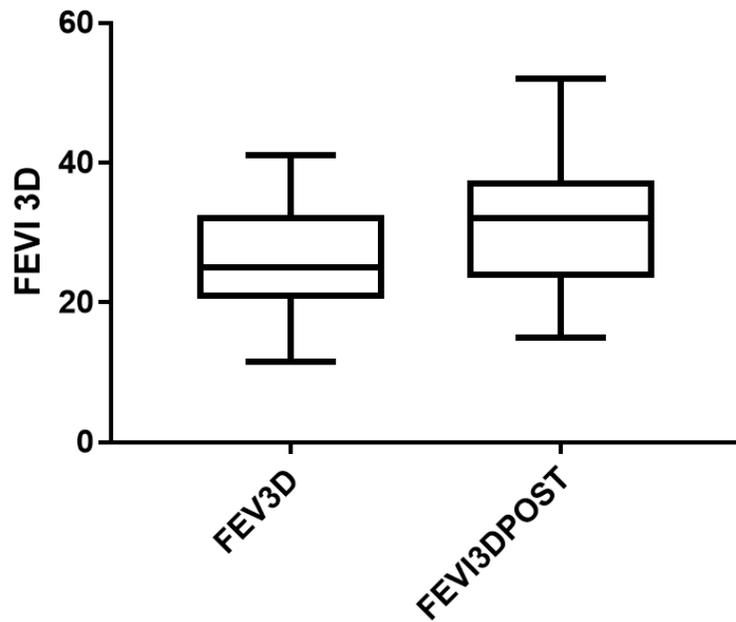
Al seguimiento del paciente se realizó ECOTT, para valorar función ventrículo izquierdo, realizándose uno al inicio y posteriormente otro a 3 meses de tratamiento, encontrándose diferencias significativas con un aumento en los valores de FEVI 3D [p 0.0001, IC95(-6.71 , -2.43)] [Gráfica 1], así como STRAIN longitudinal [p 0.0001, IC95(1.28 , 3.57)] y circunferencial [p 0.019, IC95(1.2 , 10.71)] [Gráficas 3,4] y una disminución en el valor del VTS [p 0.045, IC95(0.47 , 39.36)] [Gráfica 2]. [Cuadro 2]

## Cuadro 2. Análisis Ecocardiográfico Comparativo General

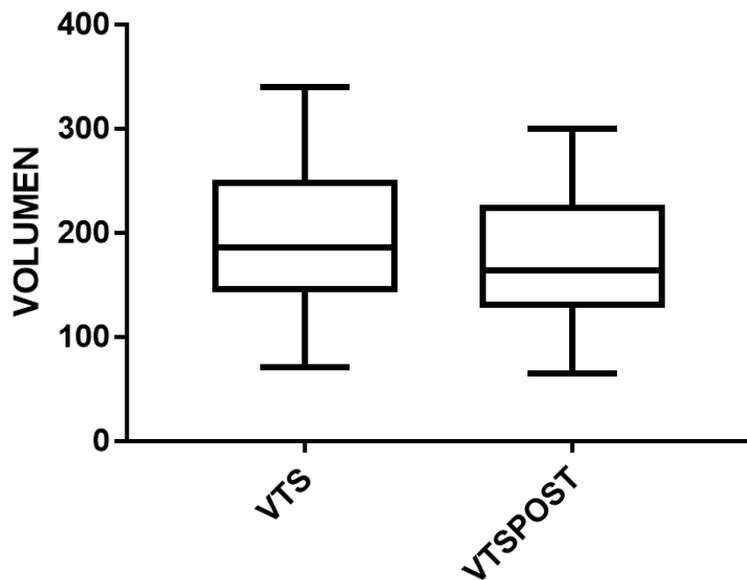
Ecocardiograma (n=32)	Inicial	3 meses	p
Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo 3D	25.56 ± 10.27	31.87 ± 8.62	0.0001 IC95(-6.71 , -2.43)
Volumen Telediastólico	188.33 ± 69.26	181.09 ± 70.28	0.1
Volumen Telesistólico	145 ± 68.05	120.5 ± 64.05	0.045 IC95(0.47 , 39.36)
Diámetro Sistólico Ventrículo Izquierdo	49.85 ± 13.49	49.57 ± 13.08	0.3
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo	61 ± 9.68	59.85 ± 12.33	0.8
Strain AI	-0.5 (-1.15 , -0.1)	-1.8 (-3 , 16)	0.6
Strain Longitudinal	-6.9 ± -4.3	-10.77 ± 5.68	0.0001 IC95(1.28 , 3.57)
Strain Circunferencial	-9.9 (-13.2 , -4.3)	-16.05 ± 8.5	0.019 IC95(1.2 , 10.71)

Las variables paramétricas se reportaron a partir de media y desviación estándar. Las variables no paramétricas se reportaron a partir de mediana y percentiles (p25 y p75). Las variables cualitativas, fueron reportadas por n y porcentaje. Pruebas Realizadas T student muestras pareadas y Wilcoxon.

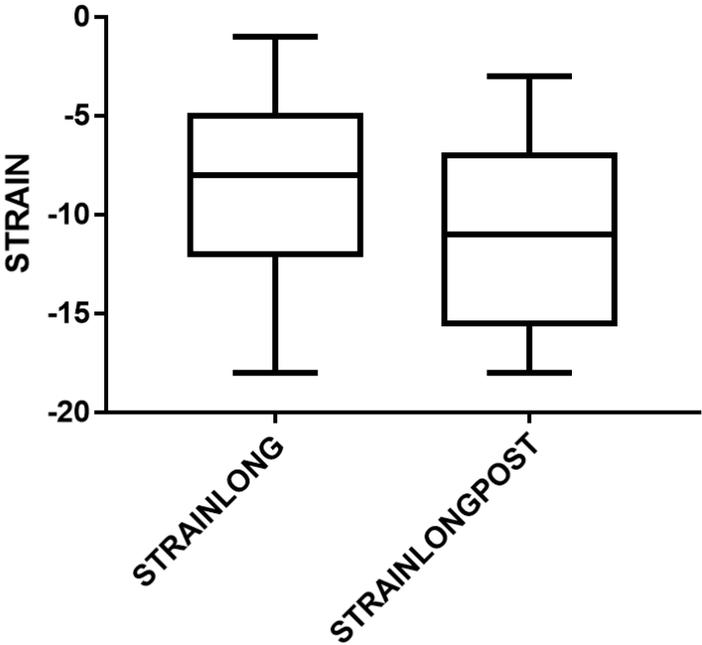
Gráfica 1. FEVI 3D Inicial vs Posterior



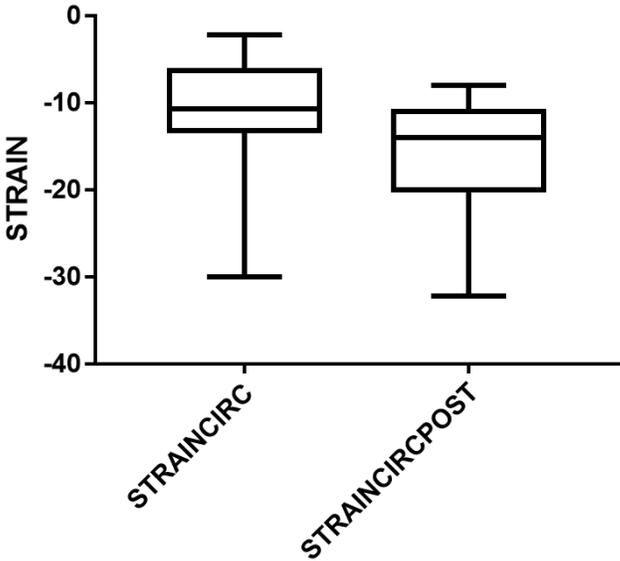
Gráfica 2. VTS Inicial vs Posterior



Gráfica 3. STRAIN Longitudinal Inicial vs Posterior



Gráfica 4. STRAIN Circunferencial Inicial vs Posterior



## **DISCUSION**

El uso de manera ambulatorio de la molécula combinada Sacubitril/Valsartan ha demostrado ser superior a cualquier IECA al disminuir UN 20% el número de hospitalizaciones y mortalidad por insuficiencia cardiaca FEVI-r que persisten con sintomatología a pesar de un tratamiento médico óptimo<sup>(15)</sup>. Actualmente en las guías más recientes del manejo agudo y crónico de falla cardiaca cuenta con un nivel de evidencia IB<sup>(7)</sup>

Este medicamento inhibe los receptores ARA II y la neprilisina condicionando aumento de los péptidos natriuréticos y vasodilatación, regulando el volumen sanguíneo, la presión arterial y la respuesta cardiaca simpática repercutiendo en el corazón de manera directa al disminuir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y el remodelado cardiaco<sup>(1,6)</sup>. En este estudio prospectivo se demostró con significancia estadística que el fármaco sacubitril/valsartan ejerce una acción favorable en parámetros de la función mecánica del ventrículo izquierdo los cuales valoramos mediante FEVI 3D, strain Longitudinal y strain circunferencial con la siguiente mejoría secuencial (6.31%, -3.87%, -6.15%). Dentro de las debilidades estudio se debe considerar el tiempo de seguimiento y aumentar el número de población esperando que en estudios futuros fortalecer lo descrito.

## **CONCLUSIONES**

Existen diferencias significativas al uso de Sacubitril/Valsartan en pacientes con cardiopatía de origen isquémico y no isquémico, con aumento en los valores de FEVI 3D, STRAIN longitudinal y circunferencial y disminución en el valor de VTS, al seguimiento en 3 meses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1. (M.Martha, F. Silva. Remodelado cardíaco: de lo macroscópico a la estructura molecular: Revisión Contemporánea; Avances Cardiol 2013;33(1):45-52).
- (2. (Narro. José Ramón. Enfermedades No Transmisibles Situación y Propuestas de Acción: Una Perspectiva desde la Experiencia de México. Secretaría de Salud, 2018 232 páginas)
- (3. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Insuf Card. 2015;10:49-55.)
- (4. Navarrete Hurtado S. Clasificación y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. En: Charria García DJ, Guerra León PA, Manzur Jattin F, Llamas Jiménez A, Rodríguez Guerrero NI, Sandoval Reyes NF, et al. Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 704
- (5. (G.Antoine Da Costa, RPierrard, C. Romeyer, J.B.Guichard: Impact of Sacubitril/Vlasartan on echo parameters in Heart failure patients with reduced ejection fractiona prospective evaluation. Elsevier. IJC Heart& Vasculature 25(2019) 100418)
- (6. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica;69(12):1167
- (7. C.D. Kemp, J.V. Conte. The pathophysiology of heart failure. Elsevier.Cardiovascular Pathology 21 (2012) 365–371)
- (8. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Insuf Card. 2015;10:49-55
- (9. John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai M. D.NEJM.. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalaprilin Heart Failure. september 11, 2014 vol. 371 no. 11
- (10. (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure ([Original Article, N Engl J Med 2019;380:539-548](#)).
- (11. Martens, P., Beliën, H., Dupont, M., Vandervoort, P., & Mullens, W. . The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovascular Therapeutics 2018 36(4), e12435
- (12. Bello D, Shah DJ, Farah GM et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with Heart failure undergoing beta-blocker therapy.Circulation.2003;108:1945-1953.
- (13. J.J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, J. Gong, M.P. Lefkowitz, A.R. Rizkala, et al., Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure, N. Engl. J. Med. 371 (11) (2014) 993–1004
- (14. (Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC, Luigi P. Badano, MD: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc. Echocardiogr 2015;28:1-39.)