



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**Registro institucional con Folio: 179.2020**

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN  
VENTRICULAR DERECHA EN PACIENTES EN  
TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/ VALSARTÁN.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DR. RODRIGO CAMPO AGUIRRE**

**ASESOR:**

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**



**CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN  
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/ VALSARTÁN.**

**Folio: 179.2020**

**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. ENRIQUE BENITO GÓMEZ ÁLVAREZ**  
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. RODRIGO CAMPO AGUIRRE**  
Médico residente del curso de Cardiología Clínica  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS**

Le doy gracias a Dios por darme la oportunidad de vivir esta experiencia otorgándome: paciencia, templanza, y la sabiduría para culminar este hermoso camino, el de convertirme en especialista.

A mi esposa Anakaren por ser mi apoyo incondicional durante estos 10 años que tengo de conocerte, por sacar la mejor versión de mí, complementarme en todos los aspectos y hacerme un hombre pleno, Te amo y por ello siempre estaré agradecido contigo.

A mi familia por todo su apoyo durante este largo camino lleno de retos y grandes desafíos que sin sus enseñanzas y valores inculcados desde la niñez no hubieran sido posible sobrellevarlos, a mis padres Maria del Socorro y Víctor, a quienes admiro siendo un modelo de padres. Espero algún día poder igualarles en muchos aspectos, por ser las hermosas personas que son y están en todo momento para mí.

A mis hermanos: Víctor y Leonardo por siempre estar ahí para mí en los momentos más importantes, por enseñarme el valor de la hermandad y el cuidarnos en todas las escenas posibles.

A mis maestros de Cardiología en el CMN 20 de noviembre, quienes mostraron un cariño y un compromiso hacia mi enseñanza y formación dándome la oportunidad de formarme profesional y personalmente, aprendiendo del entusiasmo y animo por seguirse preparando formándome como cardiólogo durante ese recorrido

A mis compañeros con quienes tuve la oportunidad de vivir día a día este recorrido y de quienes adquirí conocimientos durante el proceso.

## RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia cardíaca representa un gran problema de salud pública en el mundo aumentando su prevalencia con la edad. Las principales causas de la insuficiencia cardíaca son la enfermedad isquémica, la cardiopatía hipertensiva, las cardiomiopatías dilatadas idiopáticas y las Valvulopatías. Los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con IC y fracción de eyección deprimida (FEVI <40%). Recientemente se ha publicado mejoría no solamente clínica en los pacientes sino también en los parámetros funcionales por ecocardiografía del VI como lo son el volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS) así como mejoría en la FEVI de los pacientes sometidos a terapia con sacubitril/valsartan. Sin embargo no existen estudios que determinen la mejoría de los parámetros de función ventricular derecha en pacientes sometidos al uso de Sacubitril/Valsartán a pesar del impacto pronóstico que tiene la mejoría del mismo.

**Objetivo:** Evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular derecha en pacientes en tratamiento con Sacubitril/Valsartán

**Material y métodos:** Estudio Prospectivo, longitudinal, cohorte. Tomando Pacientes que son atendidos en los servicios de Cardiología del CMN 20 de Noviembre con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión deprimida (<40%) sometidos al tratamiento con Sacubitril/ Valsartan para la evaluación de los parámetros de función ventricular derecha de manera inicial y a los 3 meses de inicio de dicho tratamiento farmacológico. Excluyendo pacientes en los que se perdió el seguimiento o tuvieron intolerancia a la molécula

**Resultados:** Se realizó un estudio prospectivo, con seguimiento a 3 meses, de pacientes con cardiopatía con FEVI disminuida y el uso de Sacubitril con Valsartán, se recolectaron 34 pacientes, con predominio en sexo masculino 66.7%, con una media de edad de 56.23 ± 12.65, presentando como factores de riesgo cardiovascular HAS 58.8%, DM2 52.9%, Dislipidemia 44.1% y con diagnóstico de cardiopatía isquémica 59%. Mostrando en más del 50% de la población estudiada algún parámetro de afección del ventrículo derecho de manera inicial. A la comparación de los valores en forma general del ECOTT, no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas al seguimiento de 3 meses. Al realizarse el análisis segmentado en los valores alterados iniciales y en 3 meses, tampoco demostró diferencias significativas entre los grupos

**Conclusiones:** No existen diferencias significativas al uso de Sacubitril con Valsartán en pacientes con cardiopatía de origen isquémico y no isquémico, en la función ventricular derecha, valorado por TAPSE, Onda S, Fracción de Acortamiento y FEVD, al seguimiento en 3 meses

## ÍNDICE

Agradecimientos	3
Resumen	4
Índice	6
Abreviaturas	7
Introducción	8
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Diseño del estudio	13
Población de estudio	13
Universo de trabajo	13
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Criterios de eliminación	15
Metodología para cálculo de tamaño de muestra	15
Descripción operacional de las variables	16
Aspectos éticos	19
Consentimiento informado	19
Consideraciones de bioseguridad	19
Material y métodos	20
Análisis estadístico	21
Resultados	21
Discusión	24
Conclusión	24
Bibliografía	25

## **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 cardíaca

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

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

PET: Tomografía de emisión de positrones.

RL: Recuento leucocitario.

RM: Resonancia magnética

SCA: Síndrome coronario agudo

SPECT: Tomografía computarizada por emisión monofotónica

ST-T: Segmento ST-onda T

TC: Tomografía computarizada

VI: Ventrículo izquierdo

VD: Ventrículo derecho

BNP: Péptido natriurético tipo B

Pro- BNP: Propéptido natriurético tipo B

FEVD: Fracción de expulsión del ventrículo derecho

FAC: Fracción de acortamiento

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca representa un gran problema de salud pública en el mundo, en Estados Unidos se estima que el 2 % de la población cerca de 5,8 millones de personas padecen de IC. Esta afectación es un complejo problema que se origina de un desorden estructural o funcional y deteriora la capacidad de llenado o expulsión ventricular. Se caracteriza a su vez, por la presencia de síntomas cardinales, como la disnea, fatiga y retención de líquido. Las principales causas de la insuficiencia cardíaca son la enfermedad isquémica, la cardiopatía hipertensiva, las cardiomiopatías dilatadas y las valvulopatías. La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como  $\geq 50\%$ ) o IC con FE conservada (IC-FEc) a aquellos con FEVI reducida típicamente considerada como  $< 40\%$  o IC-FEr. Los pacientes con FEVI 40-49% representan una INTERMEDIA que ahora definimos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm). En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con IC y fracción de eyección deprimida (FEVI  $< 40\%$ ). Recientemente se ha estudiado el papel importante que tienen los péptidos natriuréticos en el sistema contraregulator neurohumoral en los pacientes con IC, logrando de esta manera contrarrestar los efectos de vasoconstricción sostenida así y la activación del eje renina angiotensina aldosterona, existiendo una degradación de dichos péptidos por la endopeptidasa neutra (neprilysina).

Recientemente se ha publicado mejoría no solamente clínica en los pacientes sino también en los parámetros funcionales por ecocardiografía del VI como lo son el volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS) así como mejoría en la FEVI de los pacientes sometidos a terapia con sacubitril/valsartan. Teniendo franco valor pronostico la función ventricular derecha en la mortalidad en los pacientes con IC.

## ANTECEDENTES

En los últimos 30 años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia y han reducido la tasa de hospitalización en pacientes con IC y fracción de eyección deprimida (FEVI <40%), aunque los resultados siguen siendo insatisfactorios, los datos europeos más recientes en las guías publicadas en 2016 demuestran que las tasas de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de los pacientes hospitalizados o estables/ ambulatorios con IC son del 17% y el 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses fueron del 44% y el 32% a pesar de tratamiento médico óptimo. Siendo el principal factor pronóstico la FEVI de los pacientes.<sup>1</sup>

Recientemente se ha estudiado el papel importante que tienen los péptidos natriuréticos en el sistema contra regulador neurohumoral en los pacientes con IC, logrando de esta manera contrarrestar los efectos de vasoconstricción sostenida así y la activación del eje renina- angiotensina- aldosterona, existiendo una degradación de dichos péptidos por la endopeptidasa neutra (neprilysina).<sup>2</sup>

En el 2014 surge el primer estudio que comparo el uso combinado del inhibidor del receptor de angiotensina II asociado a un inhibidor de la neprilysina (Sacubitril) demostrando ser superior al uso individual de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II en pacientes con falla cardiaca y función sistólica disminuida. Siendo este estudio un estudio doble ciego aleatorizado en donde se asignaron 8442 pacientes con falla cardiaca y FEVI <40%, buscando como punto primario la tasa de muertes cardiovasculares, hospitalizaciones por falla cardiaca y muertes por causa cardiovascular. En este estudio se tuvo de detener de manera precoz a los 27 meses debido a que el beneficio se demostró de manera contundente en pacientes con el uso de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril con una disminución de más del 5% del punto primario en el grupo de Sacubitril/Valsartán y con una disminución mayor al 4% de muerte cardiovascular.<sup>3</sup>

A partir de ese estudio pionero surge el estudio PIONEER publicado en NEJM (New England Journal of Medicine) 2018 para avalar el uso de Sacubitril /Valsartán en pacientes con falla cardiaca descompensada en donde se enrolaron 881 pacientes comparando el uso de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril buscando como punto primario una disminución de los péptidos natriuréticos y buscando la seguridad de la molecular

relacionada con sus efectos adversos (Hipotensión/ Angioedema/ Hipercalcemia). Se encontró en un seguimiento a 4 semanas una disminución significativa de los péptidos en pacientes sometidos al uso de Sacubitril/Valsartán, sin diferencia en los efectos adversos en ambos grupos (Hipotensión/ Angioedema/ Hipercalcemia).<sup>4</sup>

Recientemente se publicó un meta análisis por la AHA (American Heart Association) buscando el remodelado inverso con la terapia farmacológica en especial con el uso de Sacubitril /Valsartán en donde se incluyeron todos los estudios publicados entre el 2010 y 2019 que involucraron la molécula de Sacubitril /Valsartán vs IECA o ARA II analizándose más de 21 estudios con 10,175 pacientes encontrando mejoría en clase funcional así como en caminata de 6 minutos. Con mejoría significativa de FEVI, así como mejoría de diámetros y volúmenes ventriculares izquierdos, observándose dichos cambios a partir de los 3 meses, siendo estos cambios más significativos a mayor seguimiento de los pacientes.<sup>5</sup>

En la práctica clínica la ecocardiografía sigue siendo uno de los métodos más utilizados para la evaluación de la función ventricular derecha, siendo el TAPSE el método más simple, reproducible y fidedigno de la función ventricular derecha, encontrándose alterado en los pacientes con IC y FEVI deprimida hasta en un 35% - 50% de los casos. Representando a su vez un marcador pronóstico per sé o en combinación con aumento de las presiones pulmonares en los pacientes con IC y FEVI deprimida.<sup>6</sup>

Recientemente se publicó el valor pronóstico de la función ventricular derecha en pacientes con IC y FEVI deprimida comparando el strain longitudinal del VD vs alteraciones en el TAPSE, demostrando superioridad como valor predictor de MACES en pacientes con TAPSE normal (Mayor de 16mm), en conjunto con FAC y onda S tricuspídeo. Siendo estos parámetros los de mayor relevancia en pacientes con IC y FEVI deprimida.<sup>6,7</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La insuficiencia cardiaca con función sistólica disminuida (<40%) es un problema de salud global, con una prevalencia en el 5% de la población americana representando más de 5 millones de habitantes en pacientes mayores de 50 años, implicando un costo elevado para los sistemas de salud. La disfunción ventricular derecha se presenta hasta en el 50% de los pacientes con falla ventricular izquierda, asociado a un pronóstico deletéreo. El Sacubitril/Valsartán ha demostrado mejorar la sobrevida y función ventricular izquierda; dado que el mecanismo fisiopatológico de la falla derecha es similar a la izquierda por la dependencia interventricular (representando el septum más del 60% de la función sistólica del ventrículo derecho), parece lógico pensar que con dicho tratamiento se observe mejoría en la función ventricular derecha. Por lo que se plantea realizar un estudio en el que se evalué la función ventricular derecha antes y después del tratamiento con Sacubitril/Valsartán

## **JUSTIFICACIÓN**

El advenimiento del Sacubitril/Valsartán vino a mejorar el pronóstico de los pacientes con falla cardiaca y función sistólica disminuida, con mejoría en las tasas de rehospitalización, clase funcional y muertes cardiovasculares. Así como mejoría en los parámetros de función ventricular izquierda sobre todo en la FEVI siendo esta la variable pronostica más importante en estos pacientes. Sin embargo no se ha determinado la repercusión que existe de dicha droga sobre la función ventricular derecha siendo esta última íntimamente relacionada con el pronóstico de estos pacientes

Por lo que se pretende evaluar los parámetros de función ventricular derecha en pacientes sometidos al uso de Sacubitril/Valsartán.

## **HIPÓTESIS**

H1 El tratamiento con Sacubitril/Valsartán mejora la función ventricular derecha.

H0: No se observa cambio significativo en la función ventricular derecha con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular derecha en pacientes en tratamiento con Sacubitril/Valsartán.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular derecha evaluados por ecocardiografía (TAPSE, Fracción de acortamiento, FEVD, onda S, índice de Tei, Strain) en pacientes en tratamiento con Sacubitril/Valsartán).

2.- Evaluar la relación entre el cambio en los parámetros de función ventricular derecha y a clase funcional en paciente en tratamiento con Sacubitril/Valsartán.

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Prospectivo, longitudinal, cohorte.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes atendidos en el servicio de Cardiología Intervencionista del CMN 20 de Noviembre.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con atendidos en los servicios de Cardiología del CMN 20 de Noviembre sometidos al tratamiento con Sacubitril/Valsartán.

### **DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR**

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

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años en falla cardiaca sintomática en clase funcional II, III, IV de la NYHA.
- FEVI <40%, por ecocardiograma con BNP de al menos 35 pg/ ml o NT-pro BNP de al menos 125 pg/ml.
- Pretratamiento 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)

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (CKDEPI).
2. Intolerancia a molécula de Sacubitril/Valsartán.
3. Terapia concomitante que induzca remodelado reverso (Terapia de resincronización en los 6 meses previos).
4. Participación en otro estudio.
5. Mala ventana transtorácica.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1.- Solicitud del paciente de retirar el consentimiento informado.
- 2.- Pacientes que perdieron el seguimiento.
- 3.- Intolerancia a la molécula

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

### **MUESTREO PROBABILÍSTICO**

No aplica.

### **MUESTREO NO PROBABILISTICO**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos a conveniencia por el tiempo que dure la residencia.

## DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

**Tabla 1 Definición conceptual y operacional de variables**

<b>Nombre de Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Unidad de Medida</b>
TAPSE	Desplazamiento sistólico del anillo lateral tricuspídeo	Medición del desplazamiento del anillo lateral tricuspídeo medido por ecocardiografía en modo M	Cuantitativa continua	MM
Índice de TEI	Índice de performance cardiaco (sistólico/ diastólico)	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Milisegundos
FEVD 3D	Fracción de explosión del ventrículo derecho	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
Strain de la pared libre del VD	Mecánica ventricular de la pared libre del ventrículo derecho	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Porcentaje (%) deformación de la fibra miocárdica
Diámetro basal VD	Medición de la base del ventrículo derecho	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Milímetros
Diámetro medio del VD	Medición de la porción media del ventrículo derecho	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Milímetros
Diámetro longitudinal	Medición longitudinal del ventrículo derecho	Medición ecocardiografía	Cuantitativa continua	Milímetros
Fracción de Acortamiento	Es el porcentaje de cambio entre la sístole y la diástole del ventrículo derecho	Medición de área en diástole y en sístole por ecocardiografía	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento presente	Por interrogatorio	Cuantitativa continua	Número de Años

Sexo	Característica sexual de un individuo que le confiere características específicas	Por interrogatorio	Cualitativa nominal	1- Mujer 2- Hombre
Obesidad	Presencia de aumento de masa grasa con respecto a los niveles establecidos para una persona determinada	Por interrogatorio	Cualitativa Nominal	1- Si 0- No
Tabaquismo	Toxicomanía relacionada con el uso de tabaco	Por interrogatorio	Cualitativa Nominal	1- Si 0- No
Cardiopatía Isquémica	Presencia de enfermedad coronaria	Por interrogatorio	Cualitativa nominal	1- Si 0- No
Hipertensión Arterial Sistémica	Diagnóstico de la enfermedad conferido por el aumento de la presión arterial sistémica de manera crónica	Por interrogatorio	Cualitativa nominal	1- Si 0- No
Diabetes Mellitus 2	Diagnóstico de la enfermedad conferido por el aumento de los niveles de glucosa por encima de los umbrales normales para una persona determinada por intolerancia a los carbohidratos y/o resistencia a la insulina	Por interrogatorio	Cualitativa nominal	1-Si 0- No

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

### **Aprobación**

- 1.1 Se someterá a comité de ética e investigación así como el resto de comités pertinentes para la aprobación de este protocolo de investigación. Una vez realizada la aprobación, se comenzará con el resto de las fases.

### **Reclutamiento de pacientes**

2. 2.1 A los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión se les realizará ecocardiograma transtorácico previo al inicio del tratamiento con Sacubitril/Valsartán, para evaluar los parámetros de función sistólica y diastólica biventricular (ver hoja de recolección).

Se registrarán las siguientes características: demográficas, clínicas (incluida la clase funcional), y ecocardiográficas. Se realizará ecocardiograma de seguimiento a los 90 días (3 meses) para evaluar el cambio en los parámetros de función ventricular.

Pruebas a realizar

3. **Ecocardiograma transtorácico**

La adquisición de las imágenes ecocardiográficas y la medición de los parámetros morfológicos y funcionales se realizarán según las guías actuales. (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.)

#### 3.1 Obtención de información y seguimiento del paciente

Se realizará una recolección meticulosa de los datos obtenidos, se registrará el apego al tratamiento médico por medio de entrevistas o llamadas telefónicas. Se realizará un ecocardiograma de seguimiento a los 3 meses para comparar los parámetros de función ventricular derecha para comparar los valores en relación con el basal.

#### 3.2 Realización de análisis

Se recolectará la información en hojas de cálculo de todos los participantes y se realizará el análisis establecido previamente.

#### 3.3 Presentación de datos

## **ASPECTOS ÉTICOS**

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**

En anexo.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

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

## MATERIAL Y MÉTODOS

El propósito fue describir los cambios en los parámetros de función ventricular derecha en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión disminuida (FEVI <40%) sometidos al tratamiento con Sacubitril/ Valsartán, siendo evaluados por ecocardiograma transtorácico en los primeros días de inicio de tratamiento y posteriormente un nuevo ecocardiograma transtorácico a los 3 meses de inicio de tratamiento. Siendo un estudio prospectivo, longitudinal, cohorte. Tomando pacientes de la consulta del servicio de cardiología del CMN 20 de Noviembre tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Siendo las variables ecocardiográficas evaluadas y que se relacionan con la función ventricular derecha adecuada un TAPSE >17 mm, Onda S por doppler tisular >9.5 cm/s, fracción de acortamiento del ventrículo derecha >35%, fracción de expulsión del ventrículo derecho >45%.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo, con seguimiento a 3 meses, de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión disminuida y el uso de Sacubitril con Valsartán, se recolectaron 34 pacientes, con predominio en sexo masculino 66.7%, con una media de edad de  $56.23 \pm 12.65$ , presentando como factores de riesgo cardiovascular HAS 58.8%, DM2 52.9%, Dislipidemia 44.1% y con diagnóstico de cardiopatía isquémica 59%. (Tabla1)

**Tabla 1. Análisis Demográfico**

<b>Características (n=34)</b>	<b>Valor</b>
Edad	56.23± 12.65
Sexo Masculino	26 (66.7)
DM2	18 (52.9)
HAS	20 (58.8)
Dislipidemia	15 (44.1)
Cardiopatía Isquémica	23 (59)

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.

A la realización del ECOTT inicial para valorar Función de Ventrículo Derecho, se encontraron varios valores alterados dependiendo del rubro tomado (Tabla 2), encontrándose diferencias significativas entre todos los valores alterados y los normales en el ECOTT inicial. (Tabla 2) 0.12 (0.1 – 0.14).

**Tabla 2 Análisis Ecocardiográfico Valor Alterado vs Normal Inicial**

<b>Ecocardiograma Inicial (n=34)</b>	<b>(Alterado) n (%)</b>	<b>Valor Alterado</b>	<b>Valor Normal</b>	<b>p</b>
TAPSE	18 (54.5)	15 (10 – 17)	20 (20 – 24)	0.0001 IC 5.1 – 9.6
Onda S	15 (45.5)	0.072 (0.05 – 0.08)	0.12 (0.1 – 0.14)	0.0001 IC 0.07 – 0.12
Fracción de Acortamiento	16 (48.5)	28.41 (22.36 – 33.85)	43.7 (38.09 – 48.52)	0.0001 IC 11.5 – 20.3
Fracción Eyección Ventrículo Derecho	9 (28.1)	34 (27.5 – 39)	64 (58 – 74)	0.0001 IC 23.4 – 39.36

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. Diferencia de medias y Medianas a partir de T student para muestra independiente y U Mann Whitney.

A la comparación de los valores en forma general del ECOTT, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al seguimiento de 3 meses. (Tabla 3)

**Tabla 3. Análisis Ecocardiográfico Comparativo General**

<b>Ecocardiograma</b>	<b>Inicial</b>	<b>3 meses</b>	<b>p</b>
TAPSE	17.01 ± 4.74	18.07 ± 4.58	0.3
Onda S	0.09 (0.072 – 0.15)	0.1 (0.06 – 0.12)	0.9
Fracción de Acortamiento	35.87 ± 10.3	37.01 ± 11.17	0.8
Fracción Eyección Ventrículo Derecho	56.35 ± 17.34	55.93 ± 17.38	0.6

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.

Al realizarse el análisis segmentado en los valores alterados iniciales y en 3 meses, tampoco demostró diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4)

**Tabla 4 Análisis Ecocardiográfico Comparativo en valores Alterados 1 vs 3 meses**

<b>Ecocardiograma</b>	<b>Inicial</b>	<b>3 meses</b>	<b>p</b>
TAPSE	13.3 ± 3.48	14 (9.8 – 16.5)	0.09
Onda S	0.12 (0.1 – 0.14)	0.11 (0.1 – 0.16)	0.9
Fracción de Acortamiento	33.33 (26.24 – 34.27)	28.42 ± 5.63	0.6
Fracción Eyección Ventrículo Derecho	33.77 ± 6.03	52.7 ± 16.33	0.3

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.

## **DISCUSIÓN**

El ventrículo derecho sigue siendo una cavidad pobremente evaluada en pacientes con insuficiencia cardiaca con un valor pronóstico importante en este tipo de pacientes. Teniendo un porcentaje de afección nada despreciable variando entre un 30- 50%. Ante los resultados obtenidos, se propone el iniciar un análisis segmentado entre el tipo de cardiopatía que presenta el paciente, con división en patología isquémica y no isquémica, así como un seguimiento más extenso del paciente mínimo a 1 año, ya que el control en 3 meses, puede no ser el punto corte de seguimiento adecuado.

## **CONCLUSIONES**

No existen diferencias significativas al uso de Sacubitril con Valsartán en pacientes con cardiopatía de origen isquémico y no isquémico, en la función ventricular derecha, valorado por TAPSE, Onda S, Fracción de Acortamiento y FEVD, al seguimiento en 3 meses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) 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.
- 2) C.D. Kemp, J.V. Conte. The pathophysiology of heart failure. Elsevier. Cardiovascular Pathology 21 (2012) 365–371
- 3) 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
- 4) Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H., Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D., Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure NEJM, November 11, 2018
- 5) Yiwen Wang, MD; Ran Zhou, MD; Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019
- 6) Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;85:837–842.
- 7) Dini FL, Carluccio E, Simioniuc A, Biagioli P, Reboldi G, Galeotti GG, Raineri C, Gargani L, Scelsi L, Mandoli GE, Cannito A, Rossi A, Temporelli PL, Ghio S; 2016 Network Labs Ultrasound (NEBULA) in Heart Failure Study Group. Right ventricular recovery during follow-up is associated with improved survival in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail.



**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

*Página 1/3*

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN  
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** Evaluación de los parámetros de función ventricular derecha en pacientes en tratamiento con sacubitril/Valsartan  
En el CMN 20 de Noviembre

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: Estimado derechohabiente:  
\_\_\_\_\_, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de detectar los cambios estructurales positivos que ejerce el tratamiento médico que acaba de iniciar. Lo anterior con la finalidad de: normar una nueva conducta en la terapéutica de nuestra población con insuficiencia cardíaca.

Su participación en el estudio consiste en: acudir a la consulta externa de Cardiología consultorio 608 donde se realizara un ecocardiograma (ultrasonido cardiaco) el cual no requiere ningún tipo de preparación, se realizara el estudio y se colocara en su expediente electrónico un resumen de los hallazgos, llevara seguimiento ecocardiografico a los 3 meses en dicho consultorio con el investigador adjunto Rodrigo Campo Aguirre residente de 3er Cardiología otorgando un número telefónico para dicho contacto. Dicho procedimiento se realizara en 2 ocasiones una previa al inicio del tratamiento y otra durante el seguimiento

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

**BENEFICIOS:** el realizar un ecocardiograma transtoracico previo al inicio del tratamiento con sacubitril/valsartan, permitirá observar cambios incluso sutiles en la función global de su corazon de forma temprana, y de esta manera evaluar además de mejoría en su calidad de vida observar los beneficios de la estructura de su corazón.

**RIESGOS:** Los riesgos de participar en el protocolo son bajos reacciones alérgicas al gel utilizado durante el estudio y la molestia leve que ocasiona el transductor del ultrasonido cardiaco sobre el pecho al momento de tomar las imágenes, las ondas de ultrasonido no han demostrado ser dañinas para el ser humano ya que no emiten radiación. A su vez el uso de sacubitril/Valsartan ha demostrado beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca, mejorando clase funcional, así como tasa de rehospitalización en estudios que incluyen a muchos pacientes lo que le ha conferido como una terapia confiable en pacientes con su enfermedad (falla cardíaca) con una incidencia de efectos adversos menor al 2% de la población que se somete a este tratamiento, tendiendo como principales efectos adversos mareo, presión baja la cual





**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

*Página 2/3*

se puede manifestar con visión borrosa o sensación de desvanecimiento, y en muy raras ocasiones hinchazón de la cara. Para lo cual ud. Podrá acudir a admisión continua en donde se le dará tratamiento para cualquiera de estas manifestaciones. Sin existir aparentes complicaciones graves que comprometan la vida de los pacientes.

**PARTICIPACIÓN**

Su participación es VOLUNTARIA, A su vez esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

Si usted decide no participar, podrá continuar con tratamiento optimizado para falla cardiaca el cual incluye su beta bloqueador, IECA (INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA) como Enalapril, ARA2 (ANTAGONISTA DEL RESEPTOR DE ANGIOTENSINA 2) como Losartan o Telmisartan y su diurético inhibidor de la aldosterona (Espironolactona) así como el resto de tratamiento no medico como lo es el apoyo de rehabilitación cardiaca.

**MANEJO DE LA INFORMACION.**

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley : Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

**PARTICIPANTE.**

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

**Si procede:** Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: \_\_\_\_\_





**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

*Página 3/3*

Domicilio. \_\_\_\_\_

TESTIGOS:

\_\_\_\_\_  
(1) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(2) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: \_\_\_\_\_

Le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

**Dra. Julieta D. Morales Portano**

Nombre y firma

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_ 55 41 85 68 05 \_\_\_\_\_

*Debe especificarse que:* El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

***Nota: La Carta de Consentimiento debe contener el membrete oficial vigente, tiene diferencias respecto al de la “Guía para la elaboración del protocolo de investigación”, por lo que deberá presentarse en archivo electrónico y en impreso independientes.***





**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

## AVISO DE PRIVACIDAD

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:** Evaluación de los parámetros de función ventricular derecha en pacientes en tratamiento con sacubitril/Valsartan

**Número de registro:** \_\_\_\_\_

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles 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: Rodrigo Campo Aguirre

Domicilio: \_\_\_\_\_ Adolfo Prieto #1513 Colonia del Valle Del. Benito Juárez CD MX CP 03100

Teléfono: \_\_\_\_\_ 8442181628 \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_ rcampo\_89@hotmail.com \_\_\_\_\_

Su información personal será utilizada con la finalidad de contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, programación de estudios, proporcionar información sobre exámenes practicados para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales nombre de usted, fecha de nacimiento, 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 tomaran para ello serán: utilizar códigos, Iniciales, número de expediente y se almacenaran en archivo electrónico a cargo del investigador principal y adjunto

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 de cardiología nacionales o internacionales, con la finalidad dar a conocer los resultados de la investigación en caso de ser positiva o negativa

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

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/ la investigador responsable Rodrigo Campo Aguirre, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

1/2





**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**

**DECLARACION DE CONFORMIDAD:** Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

**Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:** \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Por ultimo no hay conflictos de interés y no se recibe algún beneficio por parte de los laboratorios que producen el fármaco con el cual Ud. Será tratado.





**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



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



**2020**  
AÑO DE  
**LEONA VICARIO**  
BENEMÉRITA MADRE DE LA PATRIA

**Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”  
Comité de Ética en Investigación  
Combioética 03-017-09-11052016**



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 [www.gob.mx/issste](http://www.gob.mx/issste)

