



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TESIS:

**EFFECTO DE SACUBITRIL/VALSARTAN SOBRE LOS NIVELES
DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL, FRACCIÓN DE
EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI) Y EN LA
CAPACIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES POST-INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST, Y FEVI
MENOR DEL 50%, COMPARADO CON VALSARTAN**

**Que para obtener el título de
Médico Especialista en Cardiología**

PRESENTA

Dr. César Bárcena Molina

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Julieta Danira Morales Portano

ASESORES DE TESIS

Dr. Gerardo Mercado Leal

Dr. Juan Antonio Pineda Juárez

No. de Registro de Protocolo: 455.2020

Ciudad de México, Octubre de 2021

Facultad de Medicina





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.

Se dedica este trabajo a:

Dedico este trabajo principalmente a Dios por darme la vida y haberme permitido llegar hasta este momento; asimismo, por darme la fortaleza en aquellos momentos de flaqueza, por su sabiduría para dar el tiempo y el lugar exacto de los momentos más importantes en mi vida, gracias por los triunfos y las caídas que me han dado mucho aprendizaje.

A mis queridos Padres, Enedina Molina Hernández y Daniel Bárcena Alarcón, por darme la vida, por su amor, su cariño, su tiempo, su enseñanza, su comprensión, su apoyo incondicional, han sido el motor más grande en mi vida, que sin su acompañamiento ningún logro tendría razón de ser, ustedes que han velado por mí durante este arduo camino, y por supuesto, ninguna distancia física podrá romper ese lazo tan fuerte que tengo con ustedes. A mis queridos hermanos, Marco Antonio Bárcena Molina y Edgar Bárcena Molina, que siempre me han brindado su apoyo y gracias por su ejemplo.

A mi querida esposa, Meztli Monserrat Carbajal Vázquez, mi mejor amiga desde hace diez años, esposa desde hace seis hermosos años, sin tu apoyo incansable y tu cariño no sería el mismo, tú que has sido mi escucha, mi consejera, mi compañera. Este trabajo, esta etapa de mi vida, es un logro compartido. Te amo.

A todos los maestros y amigos que me han acompañado en el trayecto de mi vida, muchas gracias a todos, gracias por su apoyo, sus consejos, conocimientos y experiencia.

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

455.2020

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación CMN “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ

Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología. CMN “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO

Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología. CMN “20 de Noviembre” ISSSTE
Director de Tesis

DR. CÉSAR BÁRCENA MOLINA

Residente de Cardiología. CMN “20 de Noviembre” ISSSTE
Presentador de Tesis

Contenido

ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE CUADROS	8
ÍNDICE DE GRÁFICOS	9
RESUMEN	10
1. INTRODUCCIÓN	11
2. MARCO TEÓRICO	14
3. JUSTIFICACIÓN	44
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	45
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	46
6. OBJETIVO GENERAL	47
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
8. MATERIAL Y MÉTODOS	50
Tipo de estudio	50
Delimitación espacio-temporal	50
Muestra poblacional	51
Procedimiento	51
Criterios de selección	53
Criterios de Inclusión	54
Criterios de Exclusión	55
Criterios de Eliminación	57
Análisis Estadístico	58
Recursos Humanos	59
Recursos Materiales	60
Consideraciones éticas	61
Consideraciones de Bioseguridad	63
9. RESULTADOS	73
10. DISCUSIÓN	83
11. CONCLUSIONES	86
12. LIMITACIONES	86
13. PERSPECTIVAS	86
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
15. ANEXOS	92

ABREVIATURAS

AI:	Aurícula Izquierda
AINES:	Anti-inflamatorios No Esteroideos
ALT:	Alanina Aminotransferasa
ANP:	Péptido Natriurético Atrial
ARAI:	Antagonista del Receptor de Angiotensina II
ARNI:	Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor
AST:	Aspartato Aminotranferasa
BID:	Bis in Die (dos veces al día)
BUN:	Nitrógeno Ureico en la Sangre (Blood Urea Nitrogen, por sus siglas en inglés)
CF:	Clase Funcional
Ctgf:	Connective Tissue Growth Factor
CV:	Cardiovascular
CX:	Arteria Circunfleja
DA:	Arteria Descendente Anterior
DT2:	Diabetes tipo 2
ECG:	Electrocardiograma
ECOTT:	Ecocardiograma Transtorácico
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
EVC:	Evento Vascular Cerebral
FA:	Fibrilación Auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVI:	Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo
HAS:	Hipertensión Arterial Sistémica
HbA1c:	Hemoglobina Glucosilada A1c
HF	Insuficiencia Cardíaca (en inglés Heart Failure)
HFpFE:	Insuficiencia Cardíaca con FEVI conservada
HFrFE:	Insuficiencia Cardíaca con FEVI reducida
HFmrFE:	Insuficiencia Cardíaca con FEVI levemente reducida
HFrecFE	Insuficiencia Cardíaca con mejoría de la FEVI
IAMCEST:	Infarto Agudo de Miocardio Con Elevación del ST
IAMSEST:	Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del ST
ICP:	Intervención Coronaria Percutánea
IECA:	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMC:	Índice de Masa Corporal
IMVI:	Índice de Masa Ventricular Izquierda
KCCQ:	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KK:	Clasificación de Killip Kimball
LAVI:	Volumen Indexado de la Aurícula Izquierda
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
METS:	Equivalentes Metabólicos
mg:	Miligramo
mmHg:	milímetros de Mercurio

MRA:	Antagonista del Receptor de Mineralocorticoide
NT-proBNP:	Propéptido Natriurético tipo B amino terminal
NYHA:	New York Heart Association
PAS:	Presión Arterial Sistólica
pg:	Picogramos
Post-IAM:	posterior a Infarto Agudo de Miocardio
RAA:	Renina Angiotensina Aldosterona
RR:	Remodelado Reverso
QID:	Quater in Die (cuatro veces al día)
SAC/VAL:	Sacubitril/Valsartán
SCA:	Síndrome Coronario Agudo
SID:	Semel in Die (una vez al día)
SPN:	Sistema de Péptido Natriurético
SRAA:	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
sST2:	Soluble Suppresion of Tumorigenesis-2
TFGe:	Tasa de Filtración Glomerular estimada
TID:	Ter in Die (tres veces al día)
ULN:	Límite superior de la normalidad (del inglés Upper Limit of Normal)
VAL:	Valsartán
VI:	Ventrículo Izquierdo
VTDVI:	Volumen Telediastólico del Ventrículo Izquierdo
VTSVI:	Volumen Telesistólico del Ventrículo Izquierdo
6MWT:	Six-Minute Walk Test (Caminata de 6 minutos)

ÍNDICE DE CUADROS.

Cuadro 1	Características Generales Demográficas	74
Cuadro 2	Factores de Riesgo Generales	75
Cuadro 3	Tratamiento Médico General	75
Cuadro 4	Características Generales Cardiovasculares	76
Cuadro 5	Características Generales bioquímicas y ecocardiográficas	77
Cuadro 6	Características Demográficas por grupo	78
Cuadro 7	Tratamiento médico por grupo	79
Cuadro 8	Características Cardiovasculares por grupo	80
Cuadro 9	Características por grupo bioquímicas y ecocardiográficas	81

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Diferencias a seguimiento NT-proBNP	81
Gráfico 2	Diferencias a seguimiento FEVI	82
Gráfico 3	Diferencias entre volúmenes telesistólico y telediastólico	82

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto del uso de SAC/VAL comparado con VAL en los niveles séricos de NT-proBNP, FEVI evaluado por ECOTT y de la capacidad funcional evaluada por 6WMT, en pacientes post-IAM con elevación del segmento ST y FEVI < 50% documentada de forma basal, además del tratamiento convencional posterior al IAM.

Introducción: La HF aguda es una frecuente complicación de SCA, y la combinación está asociada con un pronóstico particularmente malo. El grado de disfunción del VI depende del tamaño del infarto y la extensión del remodelado. Durante la fase aguda del post-IAM, es decir los primeros 7 días, minimizar la progresión de la disfunción ventricular y el remodelado ventricular es un importante objetivo del tratamiento temprano con el manejo médico convencional. Sin embargo, el uso de SAC/VAL en este contexto de la fase aguda del post-IAM representa una ventana terapéutica para prevenir el remodelado ventricular y evitar así la consecuencia de progresión de la HF crónica.

Material y métodos: El estudio realizado fue un ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, incluyó a pacientes hospitalizados en el CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE, con el diagnóstico de IAM CEST con menos de 7 días del evento índice, ya estando revascularizados o no, con FEVI menor de 50%, estando hemodinámicamente estables, que no tuvieran el antecedente de HF crónica sintomática. Se aleatorizaron en dos grupos, el grupo de intervención para manejo con SAC/VAL y el grupo control con manejo con VAL, además del tratamiento convencional para manejo de SCA en ambos grupos. Al ingreso al protocolo se toma control basal de NT-proBNP y ECOTT, y el seguimiento se realiza a las dos semanas para valorar efectos secundarios, y a los 6 meses de seguimiento se realiza control de NT-proBNP y ECOTT. Finalmente se realiza el análisis estadístico.

Resultados: Se incluyeron un total de 33 pacientes, mismos que se dividieron en dos grupos, VAL (n=16) y SAC/VAL (n=17), el sexo masculino (60.6%), con una edad media de 61 años. Dentro de las principales comorbilidades DT2 (81.8%), HAS (75.8%), Dislipidemia (69.7%) y ERC (51.5%). La arteria culpable fue la DA (72.7%), seguido por CX (15.25%), y la principal cara en electrocardiograma donde se observaron los cambios fue la Anteroseptal (42.4%), y Anterior (30.3%), un 57.6% de la población total recibió fibrinólisis con una mediana de tiempo de 300 minutos. El tiempo promedio del evento índice a la aleatorización fue de 5 días. En las características bioquímicas y por ECOTT basales comparadas con las obtenidas a los 6 meses, independientemente del tratamiento, se encontró diferencias significativas entre los valores de NT-proBNP 5701 pg/ml vs 1106 pg/ml ($p=0.0001$), FEVI 44% vs 51% ($p=0.0001$), VTS 63 ml vs 43 ml ($p=0.0001$) y VTD 111 ml vs 88 ml ($p=0.0001$). No hubo diferencia en la frecuencia de efectos secundarios. En las características por grupo comparando valores basales con respecto a los del seguimiento a 6 meses no se encontraron diferencias significativas.

Conclusiones: Del presente estudio se concluye que en pacientes ingresados por el diagnóstico de IAMCEST con evidencia de FEVI menor del 50% hubo diferencias significativas en NT-proBNP, FEVI, VTS y VTD, entre los valores basales con los evaluados a los 6 meses de seguimiento, pero de forma independiente al tipo de tratamiento, se vio este resultado de forma general en todos los pacientes aleatorizados. Es necesario continuar el seguimiento y continuar reclutando pacientes al estudio para poder establecer de forma más robusta el efecto de SAC/VAL en el contexto de la fase aguda del post-IAM.

Palabras clave: Sacubitril/Valsartán, Falla Cardíaca, Infarto Agudo de Miocardio.

INTRODUCCIÓN

La Insuficiencia Cardíaca (HF) representa el síndrome clínico de mayor relevancia en el estudio de la Cardiología, no sólo por su prevalencia creciente en proporciones epidémicas y por los desafíos en cuanto a su diagnóstico, sino por la enorme cantidad de estudios clínicos dirigidos a su prevención y tratamiento médico, principalmente para el manejo crónico de la HFrEF. Cabe mencionar que se ha publicado en el presente año tanto la definición universal de HF por la sociedad americana en conjunto con la europea, como las actualizaciones de las guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento por los grupos más importantes a nivel mundial.

Existe una etiología diversa de la HF y la causa isquémica representa la más frecuente, y de ella el antecedente de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) como el principal factor aislado que condiciona un riesgo de hasta 10 veces de HF crónica tan sólo en el primer año posterior al evento. La razón de esto es debido a los cambios estructurales que ocurren en el tamaño ventricular y en el grosor de la pared del Ventrículo Izquierdo posterior al evento índice de IAM, lo que se conoce como remodelamiento cardíaco, caracterizado por procesos fisiopatológicos secuenciales y complejos, que dependiendo del tamaño de la región infartada y la extensión del remodelado se reflejará en el grado de disfunción ventricular pudiendo ser desde transitoria hasta poder progresar a crónica.

Afortunadamente en la actualidad se cuenta con evidencia de terapia farmacológica que promueva el remodelado reverso, dicho arsenal terapéutico es con el que se cuenta en este momento, incluyendo en nuestro Centro Médico Nacional “20 de noviembre”. Se sabe que el uso más temprano de la terapia farmacológica en la fase aguda post-IAM, es decir, desde las primeras 24 horas, se favorece la posibilidad de minimizar la progresión de la disfunción

ventricular, disminuyendo la incidencia de MACE como muerte cardiovascular y hospitalizaciones por HF en el seguimiento de los pacientes.

Como parte de la terapia farmacológica recomendada en el manejo crónico de la HFrEF, está el Sacubitril/Valsartán (SAC/VAL), el primer ARNI, que es una combinación 1:1 de un ARAII con un inhibidor de la Neprilisina, con el efecto final de incrementar la concentración de péptidos vasodilatadores, incrementa la concentración de Angiotensina II y endotelina I; incrementa la generación de guanosina 3',5' – monofosfato cíclico a nivel miocárdico contrarrestando de esta forma la hipertrofia y la fibrosis cardiaca; además de efectos adicionales en modular el sistema nervioso simpático. Debido a estos efectos es como se ha establecido como uno de los pilares del manejo en HFrEF.

De los estudios clínicos a favor de SAC/VAL se encuentra el estudio PARADIGM-HF que demostró reducción del compuesto coronario; el PIONEER-HF que concluyó reducción mayor en la concentración de NT-proBNP que la terapia estándar en pacientes HFrEF hospitalizados por descompensación; el estudio TRANSITION que complementa los resultados del PIONEER-HF mostrando que el inicio temprano en pacientes recientemente hospitalizados por HF descompensada es factible, incluso previo al egreso hospitalario. De estos estudios se consideró la propuesta del tratamiento con SAC/VAL en pacientes post-IAM con evidencia de FEVI menor del 50% en la fase aguda, es decir, en la primera semana del post-IAM, con esto revertir el remodelamiento temprano, y continuar su seguimiento en los 6 primeros meses para disminuir el remodelamiento tardío, traducándose clínicamente en mejoría de la Clase Funcional (CF), disminución de los biomarcadores, parámetros ecocardiográficos, y en la calidad de vida.

El resultado esperado con el presente estudio es una reducción del remodelado cardiaco en pacientes post-IAM con FEVI menor del 50% con el uso de SAC/VAL comparado con VAL, evaluado a partir de niveles séricos de NT-proBNP, parámetros ecocardiográficos como FEVI y de la capacidad funcional evaluado por 6WMT, todo esto evaluado de forma basal al momento de la aleatorización como a los 6 meses de seguimiento.

MARCO TEÓRICO

Definición de Insuficiencia Cardíaca

La Insuficiencia Cardíaca (HF) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos, fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causado por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción en el gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés[1], [2].

Una definición universal de HF recientemente publicada por la Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca (HFSA, por sus siglas en inglés), la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (HFA/ESC, por sus siglas en inglés) con el objetivo de aplicación general creando un esquema de clasificación más útil. La HF es un síndrome clínico, reconocible por un grupo de signos y síntomas, con al menos uno de los signos cardinales de HF incluidos disnea, retención de líquidos/edema, fatiga, intolerancia al esfuerzo y limitación al ejercicio. Aquellas definiciones que incluían caracterización hemodinámica se consideraron difícil de aplicar en el contexto de epidemiológico debido a que en la mayoría de las veces no se cuenta con el recurso de mediciones de gasto cardíaco y presiones de llenado[3].

La definición universal propuesta más reciente de HF, síndrome clínico con síntomas/signos actuales o previos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional (determinado por una FEVI <50%, cámaras cardíacas anormalmente dilatadas, E/e' >15, hipertrofia ventricular moderada/severa, valvulopatía moderada/severa) y corroborado por alguno de los siguientes: 1) Péptidos natriuréticos elevados, 2) Evidencia objetiva de congestión sistémica o pulmonar de origen cardiogénico demostrado por modalidades

diagnósticas imagen (radiografía de tórax o presiones de llenado elevadas por Ecocardiografía) o determinación hemodinámica (cateterismo derecho) en reposo o con estrés[3].

La HF para su clasificación se basa en la determinación de la FEVI: 1) HF con FEVI conservada (FEVI mayor del 50%, HFpEF), 2) HF con FEVI reducida (FEVI <40%, HFpEF), y 3) HF con FEVI ligeramente reducida (FEVI entre 40-49%, HFrmEF)[3].

Los pacientes con HFpEF presentan aumento del grosor de la pared del VI o un aumento de tamaño de la Aurícula Izquierda, como un signo de incremento de las presiones de llenado. Por otra parte, los pacientes con HFReEF, de forma general, presentan dilatación del VI, y también presentan cierta disfunción diastólica. Los pacientes con HFrmEF se encuentran en la “zona gris” con disfunción sistólica leve pero con características de disfunción diastólica [1].

HFmrEF compromete del 10 al 20% de la población con HF. Según análisis post hoc de ciertos estudios en HF han sugerido que la terapia estándar para HFReEF puede ser efectiva y extendida para pacientes con HFmrEF. En muchos pacientes, HFmrEF refleja una trayectoria transicional de un cambio temporal ya sea hacia la mejoría o recuperación desde una HFReEF o hacia el deterioro a HFReEF[3].

HF con recuperación de la FEVI (HFrecFE) se define, según el documentado de Definición Universal reciente, como sigue: FEVI basal de $\leq 40\%$ y un incremento de $\geq 10\%$ de la FEVI basal, y como una segunda medición de la FEVI $>40\%$. En esta definición, FEVI recuperada significa mejoría de la FEVI a $>40\%$, pero no necesariamente totalmente normalizada[3].

La HF se evalúa según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), la cual describe la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. De acuerdo a la terminología, un paciente con FEVI reducida que nunca ha mostrado síntomas o signos típicos de HF se describe como un paciente con disfunción sistólica del VI asintomático. Mientras que un paciente con “HF crónica” se refiere a aquellos pacientes que han tenido HF por algún tiempo, sin especificarse. A un paciente bajo tratamiento con HF cuyos síntomas y signos no han cambiado durante un mes se refiere a un paciente con HF “estable”; pacientes con HF estable tienen siempre un riesgo residual de hospitalización o muerte súbita cardiaca, aun cuando el paciente esté mínimamente sintomático o asintomático recibiendo tratamiento médico óptimo[3].

Si la HF crónica estable se deteriora, se describe al paciente como descompensado, lo que puede suceder lenta o repentinamente, por lo que suele ser necesario hospitalizar al paciente. La HF “congestiva” es un término que todavía se emplea y puede describir la HF aguda o crónica con signos de sobrecarga de volumen. La HF “avanzada” se emplea para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardiaca grave[1].

Los estadios de la ACC/AHA son categorizados como sigue: Estadio A (en riesgo) son aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar HF, pero sin alguna cardiopatía estructural y sin síntomas de HF; Estadio B (pre-HF) ya con cardiopatía estructural, pero sin signos o síntomas de HF; Estadio C, con cardiopatía estructural y con historia previa o con síntomas actuales de HF; Estadio D se trata de HF refractaria requiriendo intervenciones especializadas. Los estadios ACC/AHA están basados en los síntomas y en la

presencia/ausencia de cardiopatía estructural, y son aplicables tanto a HFrEF como HFpEF[3].

Los biomarcadores como péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) se encuentran elevados en muchas formas de HF, y son un componente integral de hacer el diagnóstico de HF en muchos contextos clínicos, especialmente en aquellos cuando el diagnóstico es incierto. El uso de estos biomarcadores tiene una clase de recomendación alta para apoyar el diagnóstico de HF o excluirlo[3].

Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca

La prevalencia de la HF está creciendo en proporciones epidémicas y actualmente se tiene estimado una prevalencia de 23 millones de pacientes alrededor del mundo, lo que corresponde de 1 a 2% de la población adulta en países desarrollados[4]. La Falla Cardíaca es más común en los ancianos, con alrededor del 6-10% de los pacientes mayores de 65 años sufriendo de esta condición[5].

En Estados Unidos de América se estima una incidencia de aproximadamente 1 millón de casos por año, con una mortalidad de 50, 000 casos por año, siendo la primera causa de hospitalizaciones en la población mayor de 65 años de edad. Para México, los resultados no son alentadores en cuanto a la epidemiología de este padecimiento pandémico, en nuestro país tan sólo las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad, y evidentemente la HF representa la mayor parte de estas, independientemente de la etiología de esta, sabiendo que la etiología más común es la isquémica[1].

Insuficiencia Cardíaca y Síndrome Coronario Agudo

La HF aguda (AHF) es una frecuente complicación de SCA, y la combinación está asociada con un pronóstico particularmente malo. La incidencia de AHF que complica un SCA va del 6 hasta >45% según estudios observacionales. El estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), prospectivo, que incluyó >14 000 pacientes con SCA, la incidencia de HFA fue similar IAMCEST (15.6%) y NSTEMI (15.7%), pero en Angina inestable fue más baja (8.2%)[6].

El ECG en el contexto de AHF y SCA puede ser difícil de interpretar debido a numerosas anomalías ECG asociadas con HF. En el registro ESC-HF-LT, de los 954 pacientes con ACS y AHF, un IM previo (onda Q significativa) estuvo presente en 91.0%, bloqueo completo de rama izquierda en 10.1%, fibrilación auricular en 21.4%, bradiarritmia o arritmia ventricular en 15.3% [6].

Los pacientes que recientemente presentaron algún SCA pueden recuperar de la disfunción del VI con estrategias de tratamiento dependiendo el momento de inicio, y potencialmente pueden no progresar a HF crónica. Cabe mencionar que en la mayoría de los estudios clínicos de HF, los pacientes con IAM o SCA en sus primeras 6 semanas son usualmente excluidos; estos pacientes pueden presentarse como pacientes con disfunción asintomática del VI o pre-HF, o bien, como HF sintomática[3], de ahí la importancia de considerar a esta población de pacientes para mejorar su pronóstico.

Manejo después de la estabilización clínica y estrategias de tratamiento en el seguimiento

La disfunción ventricular izquierda o derecha puede ser transitoria, resolverse dentro de unos días a semanas después del egreso, o puede progresar a HF crónica en los meses o años post-IM como resultado del remodelado reverso. El grado de disfunción del VI depende del tamaño del infarto y la extensión del remodelado. Durante la fase aguda del post-IAM, minimizar la progresión de la disfunción ventricular izquierda o derecha y el remodelado es un importante objetivo del tratamiento temprano. Las terapias que retrasan la progresión de la disfunción del VI y promueven el remodelado reverso deben ser iniciadas a dosis bajas idealmente previo al egreso en todos los pacientes sin contraindicaciones, incluyendo betabloqueadores, IECA o ARAII, antagonista del receptor de mineralocorticoides[6].

Uno de los estudios a seguir son los resultados del estudio PARADISE-MI (Prospective ARNI vs. ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI) cuyos resultados se presentaron en la edición 2021 del ACC que evaluó el uso de SAC/VAL en pacientes con disfunción del VI post-IM, cuyos resultados se mencionarán en los siguientes apartados[6].

Para pacientes con disfunción del VI, debe repetirse nueva ecocardiografía a la semana 6-12 post-IM, en concomitancia con valoración médica. Rehabilitación cardiaca es una intervención basada en la evidencia post-IM, y está recomendada para todos los pacientes[6].

Remodelado miocárdico en el post-IAM

La remodelación del VI se define como los cambios estructurales que ocurren en el tamaño ventricular y el grosor de la pared después del IAM. La remodelación es el resultado de dos procesos secuenciales: 1) Expansión del infarto, caracterizada por el adelgazamiento y endurecimiento del área del infarto producido durante la *primera semana post-IAM*; 2) hipertrofia y dilatación del área no-infartada por sobrecarga secundaria, que se hace evidente alrededor del *primer mes post-IAM*[7].

El curso temporal del proceso de remodelación ventricular postinfarto durante los primeros 6 meses posteriores al infarto. Los principales hallazgos de esta fase son 1) un tamaño grande del infarto es el principal factor involucrado en el remodelación de la cámara ventricular; dicha dilatación ventricular dependiente del tamaño del infarto ocurre en el post-IAM temprano; 2) el proceso de remodelación ventricular tardío se puede observar a los 6 meses en algunos pacientes con infartos de tamaño intermedio y grande que no presentaron remodelado temprana; este hallazgo sugiere que la viabilidad miocárdica puede desempeñar un papel en la remodelación ventricular tardía[7].

Remodelado Ventricular post-IAM temprano. La dilatación ventricular temprana está relacionada a un fenómeno local de expansión del infarto, caracterizado por el adelgazamiento y fibrosis del área infartada. La expansión del infarto se produce antes y durante el periodo de reabsorción del tejido necrótico, pero antes de la deposición extensa de colágeno; *esto usualmente ocurre en la primera semana post-IAM*. La expansión del infarto ocurre muy a menudo en caso de infartos extensos[7].

Remodelado ventricular post-IAM tardío. Aunque la progresión de la expansión del infarto se alcanza a estabilizar *a los 7 días post-IAM* (fin de la fase de expansión del infarto), la hipertrofia y dilatación ventricular tardía de la zona no-infartada comienza a hacerse evidente *cerca del día 28*. El remodelado ventricular tardío está relacionado con la dilatación ventricular adaptativa de la zona no-infartada que tiende a corregir el exceso de estrés parietal. La dilatación temprana en infartos extensos no tiende a progresar posterior de los 6 meses, sugiriendo que en infartos extensos, la dilatación ventricular alcanza un máximo en el post-IAM temprano: sin embargo, en algunos pacientes con infartos de tamaño intermedio exhiben remodelado tardío asociado con una mala recuperación de la zona infartada; por lo que posiblemente el mecanismo involucrado sea la sobrecarga de la zona no-infartada. Se considera que el periodo tardío del remodelado post-IAM es *a partir del día 7* (que representa el fin de la fase de expansión del infarto) *hasta los 6 meses*[7].

Remodelado Reverso

El Remodelado Reverso (RR) es definido como una recuperación de la geometría y función sistólica ventricular izquierda, evaluado a través de cambios en el volumen y/o fracción de expulsión en el tiempo, con varios valores de puntos de corte propuestos. Se ha encontrado en cerca de un tercio de los pacientes con HFrEF que se encuentran en manejo médico recomendado por guías. Se ha asociado al RR la ausencia de fibrosis miocárdico evaluado con Resonancia Magnética Cardíaca y de niveles basales más bajos de sST2 (sST2 \leq 35 ng/ml). Con base en el subanálisis del PARADIGM-HF, los pacientes tratados con SAC/VAL experimentan mayores reducciones en sST2 y otros marcadores relacionados con el remodelado de matriz extracelular, se ha asumido que SAC/VAL induce más RR que

Enalapril. Los procesos que incluyan una mayor activación profibrótica cardiaca (expresado ya sea por mayores niveles de sST2) se podrían beneficiar de un inicio temprano de SAC/VAL[8].

Mecanismo fisiopatológico del Remodelamiento Cardíaco

Alteración de la homeostasis de la Matriz Extracelular:

La fibrosis miocárdica es un mecanismo fisiopatológico importante involucrado en el desarrollo y progresión del HF Crónica. La extensión y distribución de la fibrosis miocárdica es el resultado de los procesos homeostáticos que gobiernan el metabolismo del colágeno. Estos incluyen síntesis, procesamiento, y degradación. La síntesis de colágeno por los fibroblastos está incrementada por la aldosterona, sST-2, galectina-3 (Gal-3), el inhibidor tisular de la Metaloproteinasa de matriz-1 (TIMP-1), incremento de la carga metabólica y hemodinámica[9].

El colágeno recién sintetizado es procesado al remover los propéptidos C-terminal y N-terminal antes de formar una fibra estructural de colágeno insoluble. El Propéptido N-terminal del colágeno I (PINP) y el Propéptido N-terminal del colágeno III (PIIINP) pueden ser medidos en el suero de pacientes controles y con HF Crónica. Las fibras estructurales de colágeno insoluble pueden ser degradadas por Metaloproteinasas de matriz (MMP) como la MMP-2 y la MMP-9. La actividad de las MMP son moduladas por inhibidores endógenos como el TIMP-1[9].

De la población del estudio PARADIGM-HF se reclutaron 2, 067 pacientes a participar en un estudio de evaluación sobre la relación entre los resultados cardiovasculares y ocho

biomarcadores séricos. Los 8 biomarcadores profibróticos analizados en sangre venosa periférica fueron: biomarcadores que reflejan mecanismo de homeostasis de la matriz extracelular: Aldosterona, TIMP-1, MMP-2, MMP-9, sST-2, Gal-3, mientras que los que reflejan la síntesis de colágeno son: PINP y PIIINP. Los biomarcadores se analizaron de forma basal (n=2, 067) y a los 8 meses (n=1,776) comparándose en ambos grupos enalapril versus SAC/VAL. De forma basal, los biomarcadores profibróticos aldosterona, sST2, TIMP-1, Gal-3, PINP y PIIINP fueron más altos, y los biomarcadores relacionados con la degradación del colágeno MMP-2 y MMP-9 fueron más bajos comparados con sujetos controles referentes. Cabe mencionar que los niveles basales de sST2, TIMP-1 y PIIINP elevados se asociaron con tasas altas del compuesto primario del estudio PARDIGM-HF (compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por HF). Ocho meses después de la aleatorización, aldosterona, sST2, TIMP-1, MMP-9, PINP tuvieron una mayor disminución significativa en el grupo SAC/VAL que en el grupo enalapril ($p < 0.05$); sin embargo, *sólo* sST2 y TIMP-1 se asociaron con los resultados del grupo SAC/VAL. De los 7 biomarcadores, TIMP-1 tuvo significancia pronóstica independiente. Para TIMP-1, el riesgo para el compuesto primario fue de OR 1.20 (IC 95% 1.03-1.38, $p = 0.017$), y para muerte cardiovascular el OR 1.43 (IC 95% 1.14 – 1.79; $p = 0.002$). Se concluyó que el manejo con SAC/VAL en pacientes con HFrEF disminuye el estado profibrótico[9].

Tanto la fibrosis reparativa (la cual reemplaza con fibrosis focos necróticos o cardiomiocitos apoptóticos), como la fibrosis reactiva (la cual ocurre en presencia de incremento de la carga metabólica y hemodinámica), son dos procesos que contribuyen a los cambios cardiacos funcionales y estructurales. Estos cambios estructurales están asociados con anormalidades en la función sistólica y diastólica, incremento en el riesgo de arritmias, y pueden alterar la

perfusión miocárdica. La presencia y la extensión de la fibrosis se han asociado con cambios en la morbilidad y mortalidad en pacientes con Falla Cardíaca[9].

La vía de los Péptidos Natriuréticos como diana para reducir farmacológicamente el Remodelamiento Cardíaco

ANP y BNP se secretan en respuesta al estiramiento de miocitos cardíacos como resultado del aumento de la tensión de la pared miocárdica y actúan para defender al corazón de la sobrecarga de volumen y de presión, un mecanismo de protección recientemente demostrado que es deficiente al comienzo del desarrollo de HFpEF[10].

Las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos están asociadas con resultados adversos en pacientes con HF, incluidos aquellos con fracción de eyección preservada, y las reducciones en NT-proBNP se han asociado con mejores resultados en la insuficiencia cardíaca[10].

BNP, pero no NT-proBNP, se trata de un sustrato para la neprilisina, de ahí que los ARNI pueden resultar en incremento en los niveles de BNP, pero no en los niveles de NT-proBNP. Los cambios en los niveles séricos necesitan ser interpretados de acuerdo con los niveles basales; no sobra mencionar, que los péptidos natriuréticos son más altos durante los periodos de descompensación comparados con los periodos de compensación, reflejando cambios temporales dinámicos. Los niveles de péptidos natriuréticos que apoyan la definición de HF: 1) de forma ambulatoria BNP ≥ 35 pg/ml y NT-proBNP ≥ 125 pg/ml; y en pacientes hospitalizados/descompensados BNP ≥ 100 pg/ml y NT-proBNP ≥ 300 pg/ml[3].

Los valores corte de NT-proBNP para edades: <50 años es de 450 pg/ml, de 50 a 75 años es de 900 pg/ml, y para edades >75 años corresponde a 1800 pg/ml. En pacientes con fibrilación atrial un incremento de 20 a 30% se ha sugerido como valores umbrales en los estudios clínicos de HF[3].

Sacubitril/Valsartán

LCZ696, es la primera en su clase ARNI, es una combinación 1:1 de valsartán (un ARAII) y Sacubitril (AHU377; profármaco del Inhibidor de Neprilisina –LBQ657)[4]. Es un complejo cristalino de acción dual. Después de administración oral, Sacubitril es escindido en la forma activa del inhibidor de Neprilisina *sacubrilat* (LBQ-657)[11].

La biodisponibilidad oral del SAC/VAL es estimada en 60%, y la vida media de SAC, sacubitrilat, y VAL se han estimado en 1.3, 12 y 21 horas, respectivamente. Los niveles estables en sangre de SAC/VAL con un régimen de dos veces al día se alcanzan en 3 días. La eliminación es principalmente a través de la excreción renal en la forma del metabolito activo sacubitrilat; se estima que el 51-68% es excretado a través de la orina, mientras que el resto es excretado a través de las heces. En estudios han demostrado que SAC/VAL tiene un bajo riesgo de inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450[5].

Neprilisina es una endopeptidasa neutral, que cataliza la degradación de un número de péptidos vasodilatadores, incluyendo el Péptido Natriurético Atrial (ANP) y el Péptido Natriurético tipo B (BNP) y el Péptido Natriurético tipo C, asimismo bradicinina, sustancia P y adrenomedulina, y contribuye al desdoblamiento de la Angiotensina II. Por lo tanto, la inhibición de la Neprilisina incrementa la concentración de péptidos vasodilatadores,

incrementa la concentración de angiotensina II y endotelina I. Al aumentar péptidos natriuréticos activos, la inhibición de Neprilisina incrementa la generación de Guanosina 3'5' monofosfato cíclico miocárdico contrarrestando la hipertrofia y la fibrosis cardiaca, y mejorando la relación miocárdica. Neprilisina no degrada al NT-proBNP, no representa un sustrato para esta enzima[10], [11]. Los péptidos natriuréticos también estimulan la diuresis, natriuresis y vasodilatación, y pueden tener efectos anti-fibróticos y anti-simpáticos adicionales[10].

El Sistema de Péptido Natriurético (SPN) contrarresta los efectos de la activación de SRAA, inhibe la secreción de arginina vasopresina, y modula al sistema nervioso autonómico[5]. En falla cardiaca se activa el SPN lo que promueve la excreción de agua y sodio, vasodilatación, secreción disminuida de aldosterona, e inhibe cambios fibróticos[4].

Sacubitril/Valsartán y riesgo de Infarto de Miocardio

Del análisis *post-hoc* del estudio PARADIGM-HF, se derivó el compuesto secundario de estudio el cual evaluó muerte cardiovascular, IM no-fatal, hospitalización por angina o revascularización coronaria. Comparado con enalapril, SAC/VAL redujo el riesgo del compuesto coronario (OR 0.83, $p < 0.001$). Todos los componentes del compuesto coronario ocurrieron menos frecuentemente en el grupo tratado con SAC/VAL comparado con el grupo enalapril, sólo la muerte cardiovascular tuvo una reducción significativa con el tratamiento con SAC/VAL. De este hallazgo, surgió la posibilidad de que SAC/VAL podría disminuir la ocurrencia de eventos aterotrombóticas así como eventos de HF[4].

Sacubitril/Valsartán posterior a Infarto Agudo de Miocardio

Los cambios hemodinámicos tempranos post-IAM resultan de la estimulación del Sistema Nervioso Simpático, SRAA, y de la liberación de ANP y BNP, llevando a un remodelado deletéreo del VI[5].

El remodelado cardíaco post-IM representa una gran contribución al desarrollo de HF, la cual progresa con el remodelado cardíaco continuo. Los efectos del SAC/VAL en aminorar el remodelado cardíaco se han hipotetizado en la reducción de la hipertrofia y la fibrosis, así como en la supresión local del factor transformante de crecimiento tipo beta. SAC/VAL actúa sinérgicamente en contra de la muerte del cardiomiocito y en contra del remodelado de la matriz extracelular del ventrículo izquierdo. El VAL mejoró el remodelado cardíaco (inhibiendo tanto la hipertrofia como la fibrosis), mientras que el SAC atenuó la muerte del cardiomiocito, la hipertrofia y la alteración de la contractilidad del miocito[4], pero sin inhibir el proceso de fibrosis[5], [12]. En los estudios experimentales en ratas de Von Lueder *et al.*[12], se concluyó que SAC/VAL atenúa el remodelado cardíaco y la disfunción sistólica post-IAM, contribuido por la inhibición sinérgica de sus dos componentes sobre la inhibición de la fibrosis y la hipertrofia.

Evidencia de Estudios Experimentales del uso de SAC/VAL en la fase aguda del post-IAM

Ishii *et al.* [13] estudió en un modelo experimental en ratones con IAM inducido, aleatorizando a la población de ratones a grupo de enalapril versus grupo SAC/VAL, un día posterior al IAM. Se observó efecto de SAC/VAL en prevenir la ruptura cardíaca post-IAM

debido a la supresión en la producción de citocinas proinflamatorias, en la actividad de la Metaloproteinasas-9 de matriz y en la actividad de la aldosterona, mientras hubo un incremento en la actividad de SPN.

Pfau *et al.*[11] investigó la hipótesis de que SAC/VAL atenúa el remodelado miocárdico y mejora la perfusión cardiaca, empleando un modelo experimental de HF post-IAM inducido por ligadura permanente de la arteria Descendente Anterior (DA) en ratas Lewis de 10 semanas de edad. Una semana seguido de la ligadura de la DA, las ratas fueron evaluadas por ecocardiografía para la inclusión al estudio. Las ratas con anomalías de movimiento parietal regional de al menos la pared anterior y ápex fueron aleatorizadas asignándolas a uno de los tres tratamientos: vehículo (agua), VAL y SAC/VAL. Los tratamientos fueron administrados por 1 o 5 semanas. Se evaluaron tecnologías de imagen para evaluar la fisiopatología *in vivo*; se realizó ecocardiografía seriada, análisis molecular y celular para evaluar hipertrofia, fibrosis y angiogénesis, asimismo, se utilizó microSPECT/TC con NC100692 (un radiotrazador de angiogénesis marcado con ^{99m}Tc) y ^{201}Tl para la evaluación *in vivo* de perfusión miocárdica[11].

Los resultados del estudio de Pfau *et al.*[11] fueron: el uso de 1 semana de SAC/VAL limitó la disfunción contráctil del VI versus vehículo, y ambos tanto SAC/VAL y VAL atenuaron la dilatación progresiva del VI después de 1 y 5 semanas de tratamiento. Después de 5 semanas, tanto SAC/VAL como VAL redujeron la expresión de CTGF (Factor de Crecimiento del Tejido Conectivo) en el miocardio remoto al infarto, aunque sólo SAC/VAL previno la fibrosis intersticial. En la zona miocárdica limítrofe SAC/VAL y VAL redujeron los marcadores de hipertrofia, pero sólo SAC/VAL redujo el tamaño de cardiomiocitos e incrementaron la expresión de VEGFA (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Tipo A).

En la zona del infarto, SAC/VAL indujo la recaptura temprana del radiotrazador de angiogénesis (^{99m}Tc - NC100692), y mejoró la perfusión determinada por ^{201}Tl microSPECT/TC. Se concluyó que SAC/VAL tuvo más efectos consistentes que VAL sobre el remodelado del VI en modelos de HF experimental, mejorando la función global del VI limitando el Remodelamiento cardiaco en las zonas remotas y limítrofes, e incrementó la perfusión en la zona del infarto[11].

Estudios clínicos realizados hasta el momento con SAC/VAL

Estudio PARAMOUNT (fecha de publicación 2012)[10]

El estudio PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fractioN), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con HFpEF NYHA II-III, definida en el estudio como FEVI >45%. Los pacientes fueron asignados a recibir SAC/VAL titulado a 200 mg dos veces al día, o VAL titulado a 160 mg dos veces al día. El objetivo primario fue evaluar el cambio en los niveles basales de NT-proBNP a las 12 semanas. Los objetivos secundarios fueron parámetros ecocardiográficos, presión arterial, CF NYHA y calidad de vida evaluada mediante el cuestionario KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Aunque el cambio inicial en NT-proBNP fue significativo a las 12 semanas en el grupo SAC/VAL, el cambio no fue significativo a las 36 semanas; y a pesar de haber una mejoría en la clase funcional NYHA, no hubo diferencia significativa en parámetros ecocardiográficos o en la calidad de vida[5], [10].

Estudio PARADIGM-HF (fecha de publicación 2014)[14]

El estudio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), estudio aleatorizado doble ciego, mostró evidencia de beneficio cardiovascular de SAC/VAL cuando se compara con el manejo estándar, enalapril, en pacientes con HFrEF[4]. De este estudio se reporta que la terapia con SAC/VAL está asociado con una mayor reducción en la proteína sST2 (soluble suppression of tumorigenesis-2) y otros indicadores de remodelado de matriz extracelular comparado con Enalapril[8], [14].

Estudio TITRATION (fecha de publicación 2016)[15]

El estudio TITRATION se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue caracterizar la tolerabilidad del inicio/titulación de SAC/VAL de 50 a 200 mg dos veces al día (dosis objetivo) en la semana 3 y 6 en un rango de variabilidad de pacientes con HF ($FEVI \leq 35\%$), incluyendo pacientes nativos a IECA/ARAII o con niveles variados de pre-exposición a IECA/ARAII, en base a la duración del régimen de inicio/titulación al alza (condensado vs conservador). Dos regímenes: Régimen condensado: tres semanas, y Régimen conservador: seis semanas. Dentro de los criterios de inclusión: Los pacientes no requerían tener BNP o NT-proBNP elevados antes de entrar al estudio[15].

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con HF CF NYHA II-IV, con una $FEVI \leq 35\%$ fueron potencialmente elegibles. Uno o más de los siguientes se requirieron para incluirse en el estudio: 1) pacientes ambulatorios tratados con IECA/ARAII con dosis estable por al menos 2 semanas previas; 2) clasificados como nativos a IECA/ARAII definidos como paciente sin

haber tomado IECA/ARAII en al menos 4 semanas previas; pacientes hospitalizados (ya se nativos a IECA/ARAII o con dosis toleradas de IECA/ARAII en el tamizaje. Y de los criterios de exclusión: Intolerancia previa a dosis recomendables de IECA/ARAII; hipotensión sintomática y/o TAS < 100 mmHg, o TAS > 180 mmHg; TFGe < 30 ml/min/1.73 m² en el tamizaje; historia conocida de angioedema; hospitalización por diagnóstico primario distinto a HF descompensada[15].

Ambos regímenes de tratamiento comenzaron con SAC/VAL 50 mg (SAC 24 mg y VAL 26 mg) dos veces al día, la fase inicial fue open-label para simplificar el estudio. Luego, los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos brazos de tratamiento cegados. El brazo de titulación "condensada" comprendió la titulación de SAC/VAL de 50 mg dos veces al día a 200 mg dos veces al día durante 3 semanas (incluida la fase inicial). El brazo de titulación "conservadora" comprendió la titulación de SAC/VAL de 50 mg dos veces al día a 200 mg dos veces al día durante 6 semanas (incluida la fase inicial)[15].

Se usó un diseño de doble simulación para preservar el cegamiento. Los pacientes fueron estratificados según las dosis de IECA/ARAII en el tamizaje: "Altas dosis" en aquellos cuya dosis total diaria >160 mg VAL o >10 mg enalapril, o dosis equivalentes de otros ARAII o IECA, respectivamente. "Bajas dosis" en aquellos cuya dosis diaria total ≤160 mg VAL o ≤10 mg enalapril, o dosis equivalente de otros ARAII o IECA, respectivamente[15].

De los resultados: 1) El Criterio predefinido de Tolerabilidad: hipotensión, disfunción renal e hiperkalemia, y angioedema, ocurrió (régimen condensado vs conservador) 9.7 vs 8.4% (p=0.570), 7.3 vs 7.6% (p=0.990), 7.7 vs 4.4% (p=0.114), y 0.0% vs 0.8% de pacientes, respectivamente. 2) Del total, 378 (76%) de los pacientes alcanzaron y mantuvieron dosis de 200 mg SC/VAL dos veces al día sin interrupción/titulación a la baja a las 12 semanas

(condensado 77.8 vs conservador 84.3%), $p=0.078$. Se concluyó que el inicio/titulación hacia el alza de SAC/VAL de 50 a 200 mg dos veces al día durante las 3 o 6 semanas presentó un perfil de tolerabilidad con respecto a otros tratamientos de HF. El inicio/titulación al alza de forma más gradual maximizó el logro de alcanzar las dosis objetivo en el grupo IECA/ARAII “baja dosis”[15].

Estudio PIONEER-HF (fecha de publicación Febrero 2019)[16]

El estudio PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril–Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del inicio de SAC/VAL, comparado con enalapril, después de la estabilización hemodinámica entre pacientes quienes están hospitalizados por HF descompensada. El resultado primario de eficacia fue evaluar el cambio proporcional en la concentración de NT-proBNP al momento basal, comparándolo a las 4 y 8 semanas. Los pacientes ≥ 18 años fueron elegibles si tenían FEVI $\leq 40\%$ y un NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml o un BNP ≥ 400 pg/ml, y habían recibido un diagnóstico primario de HF descompensada, incluyendo signos y síntomas de sobrecarga de líquidos. Los pacientes fueron enrolados no menos de 24 horas y hasta 10 días después de la presentación inicial en el hospital. Previo a la aleatorización, se requería que los pacientes estuvieran hemodinámicamente estables (mantenimiento de una TAS de al menos 100 mmHg en las 6 horas previas, sin algún incremento de la dosis de diuréticos intravenosos, y sin uso de vasodilatadores durante las 6 horas previas, y sin uso de inotrópicos intravenosos durante las 24 horas previas)[16].

Se aleatorizaron 881 pacientes (440 para el grupo SAC/VAL y 441 pacientes para el grupo enalapril). Los resultados fueron: 1) Reducción en la concentración NT-proBNP significativamente mayor en el grupo SAC/VAL que en el grupo enalapril. La razón de la media de los valores obtenidos en las semanas 4 y 8 con respecto al valor basal fue de 0.53 en el grupo de SAC/VAL en comparación con 0.75 en el grupo de enalapril (cambio porcentual, -46,7% frente a -25,3%; relación de cambio con SAC/VAL vs. enalapril, 0.71; IC95% 0.63 a 0.81; $p < 0.001$). La reducción en la concentración en NT-proBNP fue mayor con SAC/VAL comparada con enalapril, y esto fue evidente tempranamente a la primera semana. 2) Las tasas de empeoramiento de la función renal, hiperkalemia, hipotensión sintomática, y angioedema no difirieron significativamente entre ambos grupos[16].

Se concluyó del estudio que *entre pacientes con HFrEF quienes están hospitalizados por descompensación aguda de la misma, el inicio de SAC/VAL lleva a una reducción mayor en la concentración NT-proBNP que con la terapia de enalapril*[16].

Estudio TRANSITION (fecha de publicación de resultados primarios Mayo 2019)[17], [18]

El estudio TRANSITION (Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event) es un estudio aleatorizado, multicéntrico, open-label, que comparó dos modalidades de inicio de tratamiento con SAC/VAL. Su objetivo fue investigar si el inicio intrahospitalario de SAC/VAL en pacientes con HF hemodinámicamente estables sería tolerada, así también su

inicio temprano al egreso como pacientes ambulatorios. La dosis inicial fue 24/26 mg o 49/51 mg dos veces al día, con titulación basada en la tolerabilidad[17], [18].

Los pacientes incluidos: Pacientes (hombre y mujeres) ≥ 18 años, hospitalizados por un episodio de HF (de novo o debido a exacerbación de HF Crónica, con CF NYHA II – IV, Diagnóstico de HFrEF con FEVI $\leq 40\%$, no estar recibiendo vasodilatadores (excepto nitratos), y/o apoyo inotrópico al momento de la aleatorización, hemodinámicamente estables, que estén recibiendo cualquier dosis de IECA/ARAII o bien pacientes nativos a estos últimos. De los criterios de exclusión: hipersensibilidad a SAC/VAL, SCA o EVC isquémico en los 3 meses previos a la aleatorización[17], [18].

Se formaron dos grupos: Grupo pre-egreso: recibieron la primera dosis de SAC/VAL a más tardar 12 horas antes del alta y ≤ 7 días después de la aleatorización, y el Grupo post-egreso: recibieron la primera dosis de SAC/VAL en cualquier momento en el día 1 al 14 del post-egreso. El compuesto primario del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo de 97/103 mg dos veces al día después de 10 semanas, independientemente de los cambios de dosis o las interrupciones[17], [18].

Los resultados fueron: 1) hubo proporciones comparables de pacientes en los grupos de iniciación pre- y post-egreso alcanzaron el objetivo primario [45.4% vs. 50.7%, RR 0.90; IC95% 0.79-1.02). 2) La proporción de pacientes que alcanzaron y mantuvieron durante ≥ 2 semanas antes de la Semana 10, ya sea 49/51 o 97/103 mg dos veces al día fue 62.1% vs. 68.5% (RR 0.91; IC 95% 0.83–0.99); o cualquier dosis fue del 86.0 % frente al 89.6% (RR 0,96; IC del 95%: 0,92 a 1,01). 3) La interrupción debido a eventos adversos se produjo en el 7.3% frente al 4.9% de los pacientes (RR 1,49; IC del 95%: 0,90 a 2,46)[17], [18].

Se concluyó del estudio que el inicio de SAC/VAL en pacientes con HFrEF estabilizados después de un evento de HF, ya sea de forma intrahospitalario o de forma temprana a su egreso, es factible en cerca de la mitad de los pacientes logrando dosis metas dentro de las 10 semanas. Aunque la diferencia en compuesto primario no fue significativa, no podemos descartar que exista una diferencia de 5–7% entre ambos brazos de estudio. Los resultados del estudio TRANSITION complementan los del estudio PIONEER-HF, mostrando que el inicio temprano de SAC/VAL en una amplia gama de pacientes con HFrEF recientemente hospitalizados por Falla Cardíaca es factible en el contexto hospitalario o poco después del egreso[17], [18]

Estudio PARAGON-HF (fecha de publicación Septiembre 2019)[19]

El estudio PARAGON-HF (Inhibición de Angiotensina-Nepilisin en Falla Cardíaca con FEVI preservada) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar si SAC/VAL resultaría en una tasa más baja del compuesto del total de hospitalizaciones por HF y muerte de causas CV que VAL. Se aleatorizaron pacientes con edad de 50 años o más, signos y síntomas de HF, CF NYHA II a IV, FEVI de 45% o mayor en los 6 meses previos, nivel elevado de péptidos natriuréticos (con diferentes puntos de corte dependiendo de la ocurrencia de hospitalización reciente por HF y la presencia de FA y Flutter), evidencia de cardiopatía estructural, y terapia diurética[19].

Un total de 4822 fueron aleatorizados para recibir SAC/VAL y VAL. La duración media de seguimiento fue de 35 meses. En cuanto a los resultados el compuesto primario no varió entre ambos grupos. Hubo una menor tasa no-significativa de hospitalizaciones por HF con

SAC/VAL comparado con VAL, y no hubo diferencia significativa en el riesgo de muerte de causas CV. El cambio en cuanto a la CF NYHA de basal al octavo mes, y la ocurrencia de un decline en la función renal favorecieron a SAC/VAL sobre VAL. Debido a la heterogeneidad de los pacientes HFpEF, los autores consideran que *SAC/VAL pudiera tener beneficios en los pacientes con FEVI entre 40 a 55%* quienes usualmente tienen disfunción sistólica subclínica y tienen alto riesgo de hospitalización por HF. *La conclusión fue que no hubo beneficio significativo del SAC/VAL en pacientes con HFpEF con respecto al compuesto primario de hospitalizaciones por HF y muerte de causas CV*[19].

Estudio PROVE-HF (fecha de publicación Septiembre 2019)[20]

El estudio PROVE-HF (Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) fue un estudio prospectivo, observacional, de un solo grupo, open-label, cuyo objetivo fue determinar si los cambios en NT-proBNP en pacientes con HF rEF tratados con SAC/VAL correlacionan con cambios en las medidas de (remodelado) volumen y función cardíaco. El objetivo primario fue correlacionar entre los cambios en las [NT-proBNP] y remodelado cardíaco, evaluado por cambio en FEVI, índice de volumen telediastólico del VI (IVTDVI, normal <76 ml/m²), índice de volumen telesistólico del VI (IVTSVI, normal <30 ml/m²), LAVI, y el E/e' a los 12 meses[20].

Se aleatorizaron pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, pacientes con HF rEF quienes son candidatos a SAC/VAL, CF NYHA II, III o IV, FEVI \leq

40% documentada en los 6 meses previos, y ninguna documentación subsecuente de FEVI >40%, que estén recibiendo dosis estables de diuréticos de asa en las dos semanas previas al inicio del estudio. De los resultados podemos destacar 1) Los niveles de NT-proBNP promedio basal fue de 816 pg/ml, y a los 12 meses de 455 pg/ml [$p<0.001$]; la reducción de la concentración ocurrió en la primera visita a las 2 semanas después de la iniciación. 2) A los 12 meses, la FEVI incrementó de 28.2% a 37.8% ($p<0.001$), mientras que IVTDVI disminuyó de 86.9 a 74.15 ml/m² ($p<0.001$), y el IVTSVI disminuyó de 61.6 a 45.4 ml/m² ($p<0.001$). LAVI (de 37.76 ml/m² basal, hubo una reducción de -7.57 ml/m², $p<0.001$) y E/e' (de 11.7 basal, hubo una reducción de -1.30, $p<0.001$) también disminuyeron significativamente[20].

Se concluyó del estudio que la reducción en NT-proBNP fue débilmente correlacionado con el mejoramiento en los marcadores de volumen y función cardíaca a los 12 meses. El remodelado cardíaco reverso puede proveer una explicación mecanística para los efectos de SAC/VAL en pacientes con HFrEF[20].

Estudio PARADISE-MI

Hasta el momento el documento que señala las características del diseño y las características basales de los pacientes aleatorizados en este estudio. Los resultados formales quedan pendientes de su publicación[21].

Se trata de un estudio multinacional (41 países participantes), doble ciego, aleatorizando pacientes mayores de 18 años de edad sin antecedente de HF previa que ingresaron al estudio de 0.5 a 7 días después de la presentación de IAM, en el que se comparó el efecto de

SAC/VAL contra ramipril, este último que ha demostrado efectividad en esta población de estudio. Como criterios de inclusión fue necesario que tuvieran evidencia de disfunción sistólica del VI ($FEVI \leq 40\%$) y/o que hubieran tenido datos de congestión pulmonar transitoria ameritando manejo intravenoso durante el evento índice, y al menos uno de los 8 factores de riesgo que condicionan HF. Dentro de sus criterios de exclusión se mencionan datos de inestabilidad clínica al momento de la aleatorización, TFGe <30 ml/min, potasio sérico >5.2 mmol/L, historia de angioedema, intolerancia a los IECA o ARAII. La aleatorización se estratificó por el tipo de IM (CEST versus SCEST), y por región geográfica. El seguimiento de los pacientes se realizaba a la semana 1, y 2 y 4, luego al mes 2 y 4, y posteriormente con intervalos de 4 meses[21].

El objetivo primario del estudio fue determinar si SAC/VAL es superior a ramipril en reducir la incidencia de muerte cardiovascular, hospitalización por HF o el desarrollo de HF fuera del hospital. El primero de los desenlaces secundarios es un compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por HF. Otros objetivos adicionales fue evaluar los efectos de SAC/VAL comparado con ramipril en la ocurrencia de: hospitalización por HF o HF fuera del hospital; compuesto de muerte cardiovascular, IM-no fatal, o EVC-no fatal[21].

Se aleatorizaron 5,669 pacientes (grupo SAC/VAL con una $n = 2.830$, y en el grupo Ramipril con una $n=2,831$) entre diciembre 2016 a marzo 2020, el promedio de edad fue de 63.7 ± 11.5 años, la aleatorización ocurrió al día 4.3 ± 1.8 días de la presentación del evento índice. El 24.1% de los pacientes fueron mujeres. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 23 meses. 82.6% de los pacientes fueron elegidos por tener $FEVI \leq 40\%$. Dentro de los 8 factores de riesgo, 47.6% tuvieron 1 factor de riesgo, 30.8% tuvieron 3 factores de riesgo, y 21.7% tuvieron 3 o más factores de riesgo. Diabetes presente en el 42.3%, y edad por encima de los

70 años en el 34.8%, estos dos fueron los factores de riesgo más comunes. 75.7% de los pacientes tuvieron IAMCEST, y el 24.3% fueron IAMSEST; la localización del infarto fue anterior en el 68.0%, inferior en el 18.7%, y clasificados como otros en el 13.3%; en 88.3% se realizó ICP y de ellos el 90.5% se les implantó stent[21].

De acuerdo a los resultados presentados el 15 de mayo 2021 durante el ACC.21, SAC/VAL no redujo significativamente la tasa de muerte cardiovascular, hospitalización por HF o HF fuera del hospital en pacientes post-IM comparados con el uso de ramipril. Sin embargo, la seguridad y la tolerabilidad de SAC/VAL fue comparable a la de ramipril. La tasa de del desenlace compuesto primario fue 10% más bajo en pacientes del grupo SAC/VAL comparado con el grupo Ramipril; por debajo del umbral preespecificado de una reducción del 15% necesaria para demostrar una mejora estadísticamente significativa[21].

De acuerdo con los investigadores, SAC/VAL fue bien tolerado, tuvo un perfil de seguridad favorable, y fue asociado con una tendencia a la mejoría en cuanto a los desenlaces secundarios los cuales incluían muerte cardiovascular u hospitalización por HF; hospitalización por HF o tratamiento ambulatorio por HF; muerte cardiovascular, IM-no fatal o EVC-no fatal; muerte cardiovascular y total de hospitalizaciones por HF, IM o EVC; y muerte por cualquier causa[21].

La tasa de eventos adversos fue equivalente en ambos grupos, sin diferencias significativas en las tasas de angioedema, hiperkalemia, falla renal o hepática. Los pacientes en el grupo SAC/VAL mostraron una tasa levemente más alta de hipotensión, mientras que los pacientes en el grupo ramipril reportaron episodios de tos. Estos hallazgos establecen la seguridad del uso en pacientes con HF, indicación para la cual ya se encuentra aprobada[21].

Remodelado del miocardio tras un IAM con el uso de Valsartán

El estudio experimental de Pfau *et al.*[11] evidenció desde la primera semana de tratamiento con VAL disminución del remodelado miocárdico. Los resultados que demostraron esto son los siguientes: 1) Las ratas tratadas con VAL hubo mejoría de la FEVI, pero de forma no significativa a 1 semana ($38 \pm 2\%$, $p=0.01$), o a las 5 semanas de tratamiento ($39 \pm 2\%$, $p=0.6$); 2) Hubo un incremento en la fibrosis intersticial miocárdica en la ratas tratadas con vehículo a las 6 semanas post-IAM comparada con ratas no-infartadas; en las ratas tratadas con VAL disminuyó la fibrosis intersticial, pero no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$)[11].

Sin embargo, hubo resultados con significancia estadística que favorecieron al grupo VAL:

- 1) Se evidenció dilatación del VI post-IAM en el grupo tratado con vehículo, con un incremento de 6 veces en el volumen sistólico, y 2 veces de incremento en el volumen diastólico a las seis semanas post-IAM; en el grupo VAL y en el grupo SAC/VAL, en ambos significativamente hubo disminución de la dilatación progresiva del VI post-IAM tanto en la semana 1 como en la semana 5 de tratamiento.
- 2) En el grupo VAL y grupo SAC/VAL hubo reducción significativa de la expresión del gen *CTGF* en cerca del 50% cuando se comparó con el grupo tratado con vehículo; *Ctgf* es el factor de crecimiento conectivo que media la fibrosis cardiaca y la deposición de matriz extracelular y su expresión es regulada al alza durante el remodelamiento cardiaco.
- 3) A las 6 semanas post-IAM hubo un incremento del 47% ($p<0.01$) en la región del miocardio no-infartado (remoto) en la ratas tratadas con vehículo comparado con el grupo de ratas no-infartadas; el tratamiento con VAL y con SAC/VAL a las 5 semanas disminuyeron la respuesta hipertrófica con un incremento de sólo

27% del área miocárdica remota con VAL y de sólo 26% con SAC/VAL cuando se comparó con los controles no-infartados[11].

El estudio de Pfau *et al.*[11] demostró *in vivo* que VAL reduce el remodelado miocárdico de forma significativa a las 6 semanas de tratamiento, siendo que el tratamiento con VAL se inició a 1 semana después del evento de IAM. El siguiente estudio se trata del VALIANT Echo, un estudio clínico cuyo objetivo fue evaluar la mejora en la dilatación del VI y función del VI en pacientes post-IAM, se concluye que el tratamiento con VAL, solo o combinado con Captopril es no-inferior, pero tampoco cumple para superioridad, comparada con Captopril solo a 20 meses de seguimiento, sin embargo hubieron limitaciones que se exponen a continuación[22].

Los resultados del estudio VALIANT Echo a primera vista sugieren que la terapia con VAL, sola o en combinación con Captopril es similar a la estrategia de Captopril sola en cuanto a la mejora de la función ventricular o la atenuación de la dilatación del VI después de un IAM complicado por disfunción del VI o insuficiencia cardíaca, en un seguimiento de 20 meses. Estos hallazgos son consistentes con los resultados primarios del ensayo VALIANT, en el que ninguno de los brazos fue más efectivo para reducir la mortalidad o la morbilidad cardiovascular[22].

El objetivo del estudio VALIANT Echo fue evaluar la hipótesis de que VAL, sólo o en combinación con Captopril podría atenuar la dilatación del VI y mejorar su función en mayor medida que el Captopril sólo. Se incluyeron pacientes que se habían incluido en el estudio VALIANT; fueron elegibles aquellos que habían tenido un IAM y se había documentado disfunción del VI (FEVI \leq 35% en ecocardiografía o ventriculografía o FEVI \leq 40% por SPECT gated), HF, o ambos. Se aleatorizaron a recibir VAL 160 mg BID, captopril 50 mg

TID, o VAL 80 mg BID más Captopril 50 mg TID, entre el día 0.5 y 10 días después del IAM (promedio 4.8 días), y recibir la terapia de base concomitante. Se obtuvieron ecocardiogramas, en promedio, 4.8 días después IAM y hasta 10 días después de IAM; no se descarta cierta recuperación sustancial de la función del VI, el cual pudo haber ocurrido durante este período de tiempo, es decir, pudieron haber reflejado una evaluación más "estable" del tamaño y la función cardíaca que se hubiera obtenido el período post-IAM temprano. En análisis ecocardiográfico se llevó a cabo de forma basal (n=603), al mes 1 post-IAM (n=544), y a los 20 meses post-IAM (n=428). Deben tenerse en cuenta algunas limitaciones del VALIANT Echo. Un número significativo de pacientes falleció antes del ecocardiograma final (a los 20 meses). Por lo tanto, es posible que algún grado de sesgo de supervivencia haya influido en los hallazgos. No se puede excluir la posibilidad de que la ligera mejoría observada en la función del VI durante el período de 20 meses pueda ser secundaria al sesgo de supervivencia. Sin embargo, la conclusión del VALIANT Echo fue que el tratamiento con VAL, Captopril y la combinación de VAL más captopril en pacientes con IAM complicado por disfunción del VI, insuficiencia cardíaca, o ambas, se asoció con cambios similares en el tamaño y la función ventricular a los 20 meses de seguimiento[22].

Con base en los estudios previos, se puede deducir que la mejora en el remodelado miocárdico con el tratamiento con VAL sucede desde las primeras seis semanas para valorarse clínicamente, ya sea por medios bioquímicos, ecocardiográficos o mediante pruebas físicas.

Valsartán, en adición a la terapia usual, redujo las hospitalizaciones por HF en el estudio Val-HeFT. Sin embargo, ningún ARAII ha reducido la *mortalidad por todas las causas* en algún estudio. Sin embargo, en las recientes guías de HF de la ESC hacen referencia que los ARAII

están recomendados Clase I B) para reducir el riesgo de hospitalización por HF y de muerte cardiovascular en pacientes sintomáticos que no toleran un IECA o ARNI (pero deben de estar recibiendo también betabloqueador y MRA). *Los ARAII con evidencia en HFrEF son candesartán, losartán y valsartán*[23].

Recomendaciones de las recientes guías de HF del uso de SAC/VAL

SAC/VAL puede ser considerado para pacientes con HFmrEF para reducir el riesgo de hospitalización por HF y de muerte (Clase IIb C)[24].

SAC/VAL está recomendado como reemplazo de un IECA en pacientes con HFrEF para reducir el riesgo de hospitalización por HF y de muerte (Clase I B)[24].

JUSTIFICACIÓN

En los pacientes post-IAM el remodelado cardiaco está directamente relacionado con morbilidad y mortalidad, con deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida, hospitalizaciones por HF y complicaciones relacionadas a ello. En base a múltiples estudios clínicos y experimentales se ha observado beneficio cardiovascular de SAC/VAL en pacientes con post-IAM y FEVI reducida, sobre todo si el inicio del medicamento se administra en el post-IAM temprano, evidenciándose mejoría de indicadores de la evolución del remodelado miocárdico, de los más estudiados se destacan el uso de cuantificación de niveles séricos de péptidos natriuréticos y de la cuantificación de FEVI por ECOTT. En este estudio se añade la estimación de la CF por medio de Caminata de 6 minutos, añadido a los otros dos indicadores.

Se trata de un estudio que es pertinente para la situación pandémica que representa la cardiopatía isquémica; es un estudio factible por el número de pacientes que acuden al ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Las conclusiones que se esperan de la investigación tendrían relevancia y aplicabilidad significativa en nuestra población, por lo anteriormente expuesto. De confirmarse el resultado esperado con base en nuestra hipótesis de trabajo, el uso de SAC/VAL en el grupo poblacional post-IAM con FEVI reducida tendría beneficio a corto y mediano plazo, al ser un fármaco de uso para prevención secundaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de defunción en México, y de ella la cardiopatía isquémica es la más representativa en nuestra población; sin embargo, de las tasas de hospitalización a nivel nacional las causas cardiovasculares no representan dentro de las primeras causas, subestimándose así el problema[25]–[28]. La prevención de las consecuencias de la cardiopatía isquémica le resultaría al sistema de salud una reducción de esos gastos [29], [30].

En ese sentido, debido a la carga de hospitalizaciones por HF y mortalidad por cardiopatía isquémica se han diseñado fármacos para prevención secundaria, uno de ellos es SAC/VAL, el cual ha demostrado beneficio cardiovascular comparado con el tratamiento estándar en pacientes con HF Crónica de diversa etiología. En particular el uso de SAC/VAL en el contexto de pacientes post-IAM existe poca evidencia clínica hasta el momento. Con el estudio presente como ensayo clínico, el cual plantea valorar el efecto de este medicamento sobre indicadores accesibles de la evolución del Remodelamiento Miocárdico; estos son: Clase Funcional del paciente evaluado a través de Caminata de 6 minutos, medición de NT-proBNP como marcador sérico, y cálculo de FEVI como parámetro ecocardiográfico.

Para ello se formuló la siguiente pregunta que dirigió el proyecto de investigación: ¿Existe superioridad en la mejora de los indicadores de remodelado miocárdico (niveles séricos de péptidos natriuréticos, FEVI calculada por ECOTT, capacidad funcional evaluada por 6WMT) en pacientes post-IAM con elevación del ST con FEVI menor del 50% con el uso de SAC/VAL comparado con el manejo con VAL?

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

El uso de SAC/VAL en pacientes post-IAM con elevación del segmento ST y con FEVI < 50% está asociado a reducción de los niveles séricos de NT-proBNP, mejoría de la FEVI evaluada por ECOTT y de la capacidad funcional evaluada por 6MWT, comparado con el manejo de VAL sólo, adicionado al tratamiento convencional posterior a un evento de IAM.

Hipótesis nula

El uso de SAC/VAL en pacientes post-IAM con elevación del segmento ST y con FEVI < 50% NO está asociado a reducción de los niveles séricos de NT-proBNP, mejoría de la FEVI evaluada por ECOTT y de la capacidad funcional evaluada por 6MWT, comparado con el manejo de VAL sólo, adicionado al tratamiento convencional posterior a un evento de IAM.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el efecto del uso de SAC/VAL comparado con VAL en los niveles séricos de NT-proBNP, FEVI evaluado por ECOTT y de la capacidad funcional evaluada por 6WMT, en pacientes post-IAM con elevación del segmento ST y FEVI < 50% documentada de forma basal, además del tratamiento convencional posterior al IAM.

Objetivos específicos

1. Medir los niveles séricos de NT-proBNP de forma basal y a los 6 meses en ambos grupos de estudio.
2. Medir parámetros cardiacos estructurales por ECOTT (FEVI, volumen Telesistólico, volumen Telediastólico, masa del VI, LAVI) de forma basal y a los 6 meses en ambos grupos de estudio.
3. Objetivizar la Clase Funcional en base al resultado de la 6WMT de forma basal y a los 6 meses en ambos grupos de estudio.
4. Examinar la asociación entre el cambio en la concentración de NT-proBNP y el cambio en los parámetros cardiacos estructurales (FEVI, volumen telesistólico, volumen telediastólico, masa del VI, LAVI) medidos de forma basal y a los 6 meses, en la población total y ajustado por edad, sexo, y en poblaciones de interés los cuales son:
 - a. Pacientes quienes no estén tomando un IECA o ARAII de forma basal.
 - b. Pacientes quienes no estén recibiendo dosis objetivo de SAC/VAL (100 mg BID)
 - c. Pacientes con NT-proBNP “bajo” (<400 pg/ml) o BNP “bajo” (<100 pg/ml) basal
5. Examinar la asociación entre el cambio en la concentración de NT-proBNP y el cambio en la Clase Funcional evaluada mediante 6WMT medidos de forma basal y a los 6 meses, en la población total y ajustado por edad, sexo, y en poblaciones de interés los cuales son:
 - a. Pacientes quienes no estén tomando un IECA o ARAII de forma basal.

- b. Pacientes quienes no estén recibiendo dosis objetivo de SAC/VAL (100 mg BID)
 - c. Pacientes con NT-proBNP “bajo” (<400 pg/ml) o BNP “bajo” (<100 pg/ml) basal
- 6. Examinar la asociación entre el cambio en la Clase Funcional evaluada mediante 6WMT y el cambio en los parámetros cardiacos estructurales (FEVI, volumen telesistólico, volumen telediastólico, masa del VI, LAVI) medidos de forma basal y a los 6 meses, en la población total y ajustado por edad, sexo, y en poblaciones de interés los cuales son:
 - a. Pacientes quienes no estén tomando un IECA o ARAII de forma basal.
 - b. Pacientes quienes no estén recibiendo dosis objetivo de SAC/VAL (100 mg BID)
 - c. Pacientes con NT-proBNP “bajo” (<400 pg/ml) o BNP “bajo” (<100 pg/ml) basal
- 7. Identificar y comparar la aparición de MACEs (EVC no-fatal, Reinfarto, Angina Inestable, hospitalización por HF o HF ambulatoria, muerte de origen cardiaco) durante el periodo de administración de los medicamentos en estudio en los pacientes de ambos grupos, en la población general y ajustado por edad y sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, prospectivo.

Asignación: Aleatorización simple

Número de sedes: Centro único (ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”)

Modelo de Intervención: Asignación paralela

Tipo de Cegamiento: Open label

Propósito primario: Tratamiento

Delimitación espacio-temporal

El estudio se realizó en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (I.S.S.S.T.E.), en la Ciudad de México, del año 2020 a 2021.

Población de estudio

Pacientes adultos ingresados al ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST, quienes se documenta FEVI < 50% demostrada de forma basal por ECOTT, estando hemodinámicamente estables y bajo tratamiento médico convencional posterior a IAM.

Universo de trabajo

Pacientes ingresados a cargo del servicio de Cardiología y Unidad Coronaria de CMN “20 de Noviembre” ISSSTE

Tiempo de ejecución

Doce meses

Muestra poblacional

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Fórmula para el cálculo de muestra en ensayo clínico aleatorizado:

$$n = \frac{\left(\frac{Z\alpha}{2} + Z\beta\right)^2 (p)(1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

- Zalfa 1.961
- Zbeta 0.84
- p1 0.77
- p2 0.96
- p 0.86
- d 0.2
- r 1

El cálculo de la muestra poblacional se realizó considerando una reducción de los niveles de NT-proBNP en el 22.8% de los pacientes tratados con SAC/VAL comparado con 3.2% de los pacientes tratados con VAL, un nivel de seguridad del 95%, una potencia del 80% y un control por cada caso, se requieren 47 pacientes en cada grupo, agregándose la pérdida del 20% de la población se obtiene un total de 56 pacientes por grupo.

Procedimiento

Se captó a los pacientes estando hospitalizados por el diagnóstico de IAM CEST con menos de 7 días del evento índice, ya estando revascularizados o no. Se realizó ECOTT para identificar a aquellos pacientes con FEVI menor de 50%. Si el paciente cumplió con los criterios de inclusión se aleatorizó en uno de los dos grupos del estudio: grupo SAC/VAL y

grupo VAL. Una vez que se ingresaron los pacientes al estudio se midieron los niveles de NT-proBNP y se estimó la clase funcional mediante caminata de 6 minutos. Si no existieron contraindicaciones se inició el manejo SAC/VAL (grupo intervención) o manejo con VAL (grupo control), y se realizó seguimiento a su egreso del paciente a los 6 meses con nuevos controles de NT-proBNP, FEVI por ECOTT, y caminata de 6 minutos. Una vez terminado el seguimiento de los pacientes se realizó el análisis de datos y su interpretación.

Criterios de selección

Para el presente estudio se acordaron criterios para reducir el sesgo de selección y de información, que se describen en la sección correspondiente a criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Definición del Grupo Control

Definido como el brazo al que se asignará el tratamiento con sólo VAL posterior a la aleatorización.

Seguido de la aleatorización, los pacientes recibirán VAL en base a dosis tituladas desde el nivel 1 (40 mg BID) al nivel 2 (80 mg BID), según tolerancia y/o aparición de efectos adversos.

Pacientes asignados al azar al grupo VAL sólo (grupo control) quienes previo al evento índice estaban bajo tratamiento con IECA, éste deberá haber sido suspendido 36 horas (tiempo de lavado) para iniciar el manejo con VAL nivel 1. Los pacientes con uso previo de algún ARAII distinto de VAL se suspenderá, no se requiere periodo de lavado del medicamento, puede iniciarse VAL (a dosis bajas) a la hora agendada de la dosis de ARAII.

Definición del Grupo de Intervención

Definido como el brazo al que se asignará el tratamiento con SAC/VAL posterior a la aleatorización

Seguido de la aleatorización, los pacientes recibirán dosis tituladas desde el nivel 1 (25 mg BID), seguido por el nivel 2 (50 mg BID), hasta llegar al nivel 3 (100 mg BID), según tolerancia y/o aparición de efectos adversos.

Los pacientes asignados al azar al grupo SAC/VAL (grupo de intervención) quienes previo al evento índice estaban bajo tratamiento con IECA, éste deberá haber sido suspendido 36 horas (tiempo de lavado) para iniciar el manejo con SAC/VAL nivel 1. Los pacientes con uso previo de algún ARAII distinto de VAL se suspenderá, no se requiere periodo de lavado del medicamento, puede iniciarse SAC/VAL (a dosis bajas, nivel 1) a la hora agendada posterior a la toma del ARAII previo.

Criterios de inclusión

Los pacientes debieron cumplir los siguientes criterios de inclusión para participar en el estudio:

- Consentimiento firmado debe ser obtenido antes de cualquier intervención
- Pacientes masculinos o femeninos ≥ 18 años de edad.
- Diagnóstico de IAM CEST espontáneo **con asignación al azar entre 12 horas y 7 días después de la presentación del evento índice.**
- **Evidencia de disfunción sistólica del VI** definido como: **FEVI $\leq 50\%$** después de la presentación índice de IAM y antes de la aleatorización
- **Al menos uno de los siguientes 8 factores de riesgo:**
 - Edad ≥ 75 años
 - TFGe < 60 mL / min / 1.73 m² basado en la fórmula MDRD
 - Diabetes tipo II
 - Historia documentada de IM previo
 - Fibrilación auricular Paroxística asociado con IM índice
 - FEVI $< 35\%$ asociado con IM índice

- Killip clase III o IV asociado con el IM índice que requiere tratamiento intravenoso
- STEMI sin terapia de reperfusión dentro de las primeras 24 horas después de la presentación
- **Hemodinámicamente estable definido como:**
 - PAS \geq 100 mmHg a la aleatorización para pacientes que recibieron IECA / ARAII durante las últimas 24 horas antes de la aleatorización
 - PAS \geq 110 mmHg a la aleatorización para pacientes que no recibieron IECA / ARAII durante las últimas 24 horas antes de la aleatorización
 - Ningún tratamiento IV con diuréticos, vasodilatadores, vasopresores y / o inotrópicos durante las 24 horas previas a la aleatorización.

Criterios de exclusión

- Paciente que no aceptó firmar el Consentimiento Informado
- Antecedente conocido o documentado de insuficiencia cardíaca crónica o FEVI <50% previa a la hospitalización índice.
- Choque cardiogénico en las últimas 24 horas previas a la aleatorización
- Falla Cardíaca clínica persistente en el momento de la aleatorización
- Revascularización coronaria (CABG) realizado o planificado para el IM índice
- Enfermedad valvular primaria severa concomitante
- IM de Ventrículo derecho clínicamente significativo como IM índice
- Falla Cardíaca derecha aislada debido a enfermedad pulmonar

- Disnea debido a causas no-cardiacas (enfermedad pulmonar, anemia, u obesidad severa)
- Hipotensión sintomática (PAS <90 mmHg) en el cribado o la aleatorización
- Pacientes con antecedentes conocidos de angioedema
- EVC o ataque isquémico transitorio en el último mes previo a la aleatorización
- Estenosis de la arteria renal bilateral conocida o sospechada
- Cardiomiopatía obstructiva clínicamente significativa
- Cirugía a corazón abierto realizada en el último mes previo a la aleatorización o cirugía cardíaca planificada en los últimos 3 meses previos a la aleatorización
- TFGe <30 ml / min / 1.73 m2 medido por MDRD en el cribado
- Insuficiencia hepática Moderada a Severa (Child Pugh B y C) o antecedente de cirrosis hepática con evidencia de hipertensión portal como presencia de varices esofágicas, cirrosis biliar o colestasis. También en casos de Falla Hepática Aguda (evidenciado por nivel de bilirrubina total > 3.0 mg/dl, niveles de ALT o AST mayor de dos veces ULN).
- Uso previo de SAC/VAL
- Antecedentes de hipersensibilidad a los fármacos del estudio o fármacos similares o intolerancia o contraindicaciones conocidas para los fármacos en estudio o fármacos de clases químicas similares, incluidos los inhibidores de la ECA, ARAII o inhibidores de Neprilisina.
- Mujeres embarazadas o en lactancia o mujeres en edad fértil a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos.

Criterios de eliminación

El paciente decida de forma manifiesta no continuar con el protocolo o que se considere como pérdida del seguimiento.

Análisis estadístico

La información obtenida fue procesada en una base de datos creada en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22. Se realizó análisis de tendencia central y dispersión.

Se realizó prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilk.

Al análisis descriptivo de las características demográficas se realizó a partir de medidas de tendencia central (Media, Mediana), y dispersión (Desviación estándar y percentiles), dependiendo la distribución de la población obtenida y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje).

El análisis inferencial se realizó a partir de diferencia de medias (t student ó U Mann Whitney), y para muestras relacionadas (t student pareadas ó Wilcoxon), a partir de la distribución de la población y para variable cualitativa por chi cuadrada.

Se considero estadísticamente significativo con valor $p\alpha < 0.05$

Recursos Humanos

Dra. Julieta Danira Morales Portano

Cardióloga, Ecocardiografista, adscrita al servicio de Cardiología del CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE

Director de Tesis.

Dr. Gerardo Mercado Leal

Cardiólogo, adscrito al servicio de Cardiología del CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE

Asesor de Tesis.

Dr. Juan Antonio Pineda Juárez

Médico Adscrito a la Coordinación de Investigación del CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE

Asesor de Investigación.

Dr. César Bárcena Molina

Médico Residente de la especialidad de Cardiología, CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE

Reclutamiento de pacientes, base de datos, análisis de información.

Recursos Materiales

1. Material de oficina, Computadora particular con sistema operativo Windows de Microsoft.
2. Equipo de Ecocardiografía ACUSON 2000 Prime, Siemens con sonda transtorácica bidimensional y tridimensional.
3. Equipo marca Biomérieux MIDAS para el procesamiento de NT-proBNP, con capacidad de procesamiento de 60 pruebas por hora.

Consideraciones Éticas

El presente estudio se realizará con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la Secretaría de Salud y señalada en Ley General de Salud y el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Podemos indicar que el presente estudio comprende el análisis de tratamientos médicos que contribuyeron al conocimiento de la práctica médica clínica; la prevención y control de uno de los varios problemas de salud que se consideran prioritario para la población mexicana.

Este estudio se basa en los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, como es el código de Helsinki, las Guías de buena práctica clínica para estudios en humanos, Nüremberg y la carta general de los derechos de los pacientes; además de que es un estudio que no expone a riesgos ni daños innecesarios a ningún individuo, ya que sólo se analizará el expediente clínico; por tal motivo todos los datos procedentes de los pacientes serán manejados con confidencialidad y de acuerdo a los criterios y recomendaciones emitidas por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES, la NOM012SSA32012 y Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. El procesamiento de los datos, se realizará bajo los preceptos de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Sólo podrán tener acceso a los datos las personas autorizadas para tal efecto de acuerdo a las disposiciones generales, los principios de protección de datos personales, de los derechos de los titulares de los datos personales, del ejercicio de los derechos de acceso,

rectificación, cancelación y oposición, de la transferencia de datos, del procedimiento de derechos, del procedimiento de verificación y demás disposiciones en dicha ley.

La presente investigación contemplará los principios Bioéticos de beneficencia; este estudio permitirá prevenir enfermedades del corazón, contribuirá al conocimiento médico favoreciendo no sólo el tratamiento oportuno de los pacientes sino salvará vidas de pacientes que desconocen padecer esta condición. Principio de no maleficencia: en ningún caso se manipulará la información y no se le causará daño. Principio de justicia los datos del expediente serán tratados de igual forma sin distinción de ningún tipo y con confidencialidad, con base en las recomendaciones del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales INAI, en posesión de los particulares. Además, los nombres de los pacientes serán cambiados por un número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna forma a los pacientes. Los involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

Consentimiento Informado

Se obtendrá consentimiento informado firmado por cada participante previo a ingresar al estudio. **Ver Anexo 1.**

Conflicto de Intereses

Cada uno de los investigadores declaramos ningún conflicto de interés.

Consideraciones de Bioseguridad

El estudio se considera de RIESGO MAYOR QUE EL MÍNIMO, en cuanto a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Lo anterior es mencionado ya que el estudio plantea usar el medicamento SAC/VAL, el cual ya se encuentra aprobado y ya se cuenta con experiencia para el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca con FEVI reducida. Dicho medicamento se usará a las dosis establecidas y aprobadas, con la misma forma de titulación, pero ahora en el contexto especial de post-IAM en los primeros 7 días del evento índice. La posibilidad de efectos adversos es la misma que en usarlo en otros contextos.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA EL PACIENTE

El estudio contempla el uso de SAC/VAL en pacientes post-IAM en los primeros 7 días del evento índice. El inicio de dicho medicamento se realizará en el contexto hospitalario (ya sea en Piso del servicio de Cardiología o en la Unidad Coronaria, del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE), por lo que se seguirán protocolos de inicio, titulación y monitorización de los pacientes los cuales se mencionarán a continuación (*vide infra*). Cuando el paciente presente un evento adverso será atendido inmediatamente por el equipo responsable del estudio. En caso de presentar eventos adversos serán atendidos inmediatamente por el personal médico del servicio de Cardiología, permaneciendo el paciente hospitalizado en el servicio de Cardiología hasta la solución del evento.

Los pacientes que ingresen a este estudio, se les realizará evaluación por Ecocardiograma Transtorácico de forma basal y a los 6 meses después de la aleatorización, este procedimiento está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente. Este estudio se realizará dentro de las instalaciones del CMN “20 de Noviembre”.

Los pacientes que ingresen a este estudio, también se les realizará evaluación de la clase funcional por medio de Caminata de 6 minutos de forma basal y a los 6 meses después de la aleatorización, este procedimiento está estandarizado por el servicio de Rehabilitación Cardíaca del CMN “20 de Noviembre” y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente.

A los pacientes aleatorizados en nuestro estudio se les realizará toma de muestra sanguínea de forma basal y a los 6 meses para realizar medición de niveles de pro-BNP o BNP, el procedimiento consiste en obtener una muestra de sangre venosa por medio de una punción con equipo nuevo y estéril, con los procedimientos de higiene ya normados.

Dosis de Sacubitril/Valsartán[31]

La dosis es expresada en miligramos, de la combinación primero se expresa la dosis de SAC y en segundo lugar se expresa la dosis de VAL. La literatura expresa la dosis como: 50 mg (24/26 mg), 100 mg (49/51 mg), y 200 mg (97/103 mg). La dosis puede ser administrada con o sin alimentos. Las tabletas deben ser ingeridas con un vaso con agua.

Dosis de equivalencia: 26 mg de VAL en esta combinación a dosis fija es equivalente a 40 mg de VAL sólo.

Protocolo de inicio y titulación de Sacubitril/Valsartán[31], [32]

- **Si el paciente se administraba IECA/ARAII a dosis completa:** se recomienda iniciar dosis de SAC/VAL 50 mg BID. Forma de titulación: Duplicar la dosis cada 4 semanas para alcanzar la dosis objetivo de 200 mg BID (o bien sea tolerado).
- **Si el paciente se administraba IECA/ARAII a dosis baja:** se recomienda iniciar dosis de SAC/VAL 25 mg BID. Forma de titulación: Incrementar la dosis después de 3 a 4 semanas para alcanzar la dosis objetivo de 200 mg BID (o bien sea tolerado). Este esquema también es sugerido para pacientes con riesgo alto de hipotensión, ancianos (>75 años de edad).
- **Si el paciente previamente no tenía indicado IECA/ARAII:** Se recomienda iniciar con dosis de 25 mg BID, y titular la dosis lentamente (duplicar la dosis cada 3-4 semanas), para alcanzar la dosis objetivo de 200 mg BID (o bien sea tolerado).
- **Si el tratamiento de SAC/VAL es suspendido por alguna razón:** la terapia con IECA/ARAII no debe ser iniciada hasta 36 horas después de la última dosis de SAC/VAL.

Forma de realizar el Cambio desde IECA/ARAII a SAC/VAL[32]

Este cambio se realizará estrictamente en el contexto hospitalario, y no de forma ambulatoria.

- **Si el paciente se encuentra con administración de IECA:** Se suspende el IECA, posteriormente esperar al menos 36 horas después de la última dosis de IECA, e iniciar SAC/VAL usualmente con dosis bajas.
- **Si el paciente se encuentra con administración de ARAII:** Se suspende el ARAII, no se requiere periodo de lavado del medicamento, puede iniciarse SAC/VAL (a dosis bajas) en la hora agendada de la dosis de ARAII.

Se debe tener precaución con respecto a que la dosis de SAC/VAL no debe ser coadministrada con un IECA. Si esto ocurriera se debe suspender inmediatamente el IECA, evaluar la posibilidad de angioedema, estar vigilando la presión arterial, niveles de potasio sérico, función renal.

Efectos Adversos de Sacubitril/Valsartán[31], [32]

Los efectos adversos más comúnmente reportados en la literatura durante el tratamiento con SAC/VAL son hipotensión, hiperkalemia, deterioro en la función renal, angioedema.

Angioedema: se ha reportado en pacientes tratados con SAC/VAL. En el estudio PARADIGM-HF, se reportó en 0.5% de los pacientes, comparado con 0.2% de los pacientes tratados con enalapril. Se ha observado mayor incidencia en población de raza negra tratada con SAC/VAL siendo hasta 2.4% comparada con 0.5% con enalapril.

Hiperkalemia: Basado en el estudio PARADIGM-HF, un valor arriba de 5.4 mmol/L se reportó en 11.6% tratada con SAC/VAL comparada con 14.0% tratada con enalapril.

Hipotensión arterial: En el estudio PARADIGM-HF, hipotensión y presión arterial sistólica baja clínicamente relevante (definida como presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg o una caída de la basal de más de 20 mmHg) fue reportada en 17.6% y 4.7% en pacientes tratados con SAC/VAL, comparado con 11.9% y 2.6% en pacientes tratados con enalapril, respectivamente.

Deterioro de la función renal: en el estudio PARADIGM-HF el deterioro renal fue reportado en 10.1% en pacientes tratados con SAC/VAL, comparado con 11.5% tratados con enalapril.

Monitoreo de los Efectos Adversos y Acciones de tratamiento ante su aparición[31], [32]

Hipotensión sintomática: Medición de la Presión arterial de forma basal y con cada incremento de la dosis. Si ocurre hipotensión (PAS <90 mmHg), se recomienda disminuir la dosis o suspender el medicamento temporalmente. Se deberá evaluar y ajustar dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y otros tratamientos de otras causas que causen hipotensión. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente ha sido depletado de volumen (ejemplo: terapia diurética), tiene restricción de la dieta de sal, tiene diarrea o vómito. La depleción de volumen y/o sodio debe ser corregido antes de comenzar o reiniciar el tratamiento con SAC/VAL; sin embargo, la acción correctiva debe realizarse cuidadosamente debido al riesgo de sobrecarga de volumen.

Hiperkalemia: Medición de nivel de potasio sérico de forma basal; una semana después de haber iniciado o haber hecho cambio en la dosis; y cada 3-6 meses durante la dosis de mantenimiento en ausencia de otros factores de riesgo. El tratamiento con SAC/VAL no debe

ser iniciado o continuado si el nivel de potasio sérico es >5.4 mEq/L. El monitoreo es recomendado especialmente en pacientes con factores de riesgo como ERC, diabetes, hipoaldosteronismo, o quienes están con dieta alta de potasio, o quienes están con antagonistas de mineralocortoides. Además de monitorear los valores séricos de potasio, se tendrá que medir los niveles de Creatinina sérica y BUN.

Deterioro de la función renal: Vigilar la función renal y cálculo de TFGe por la ecuación de MDRD 1) de forma basal, 2) a la semana después de haber iniciado o haber hecho cambio en la dosis, y 3) cada 3-6 meses durante la dosis de mantenimiento en ausencia de otros factores de riesgo. El riesgo puede incrementarse si hay deshidratación o uso concomitante de AINES o nefrotóxicos. La suspensión de la dosis debe ser considerada en pacientes que desarrollan disminución significativa de la función renal.

Angioedema: En caso de que ocurra SAC/VAL debe ser inmediatamente suspendido, y se debe instaurar tratamiento apropiado y monitoreo hasta que haya resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Debido que la dosis inicial del medicamento se inicia en el contexto hospitalario siguiendo los “Protocolos de Inicio y Titulación de SAC/VAL”, se mantendrá en vigilancia de dicha complicación y su manejo se realizará de forma hospitalaria. Ante el antecedente de esta complicación no deberá reanudarse la administración de SAC/VAL.

- En casos de angioedema confirmado donde el edema solo fue confinado a cara y labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles en alivio de los síntomas.
- El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Si hay involucro de la lengua, glotis o laringe como la causa de obstrucción de la vía aérea, se deben

instaurar medidas prontamente para asegurar la vía aérea, así como administrar Adrenalina 1 mg/1 ml (0.3-0.5 ml), y otras medidas necesarias.

- Pacientes de raza negra tienen una susceptibilidad incrementada a desarrollar angioedema.

Precauciones y Contraindicaciones de SAC/VAL[31], [32]

Aspecto	Acción
Angioedema	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso en pacientes con una historia de angioedema debido a IECA o ARAII, ya sea hereditario o angioedema idiopático. • No usar la combinación de IECA o ARAII junto con SAC/VAL. • Asegurar un periodo de lavado (depuración del medicamento) cuando se hace el cambio a partir de un IECA. No deberá ser iniciado SAC/VAL por al menos 36 horas de haber descontinuado IECA/ARAI. • Contraindicado uso de SAC/VAL en pacientes con historia de hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
Hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso de SAC/VAL si PAS es menor de 100 mmHg. El tratamiento no debe ser iniciado a menos que haya PAS \geq 100 mmHg. • Usar de inicio con dosis reducidas de SAC/VAL (25 mg BID) en pacientes con PAS de \geq100 – 110 mmHg, o si existen otros factores de riesgo para hipotensión, y deberá ser monitorizado el paciente estrechamente.
Ancianos	<ul style="list-style-type: none"> • Usar de inicio dosis reducidas de SAC/VAL (25 mg BID) en pacientes mayores de 75 años de edad. Valorar duplicar su dosis de forma cautelosa. • Deberá vigilarse la función renal.
ERC	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis no es necesario ajustarla a la función renal, en caso de que el paciente tenga una TFGe de 60-90 ml/min. • En caso de que el paciente tenga una TFGe de 30-60 ml/min: Se recomienda iniciar con dosis de 50 mg BID. • En caso de TFGe menor de 30 ml/min: Hay poca experiencia clínica, sin embargo, en caso de usarse deberá iniciarse con dosis de 50 mg BID. Para los fines de este estudio, este grupo de pacientes son motivo de exclusión. • En caso de ERC en estadio terminal, no hay experiencia de uso de SAC/VAL, por lo que su uso en este grupo no se

	<p>recomienda. Para los fines de este estudio, este grupo de pacientes son motivo de exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar SAC/VAL cautelosamente si existe riesgo de hipovolemia o si se usa concomitantemente con AINE (incluyendo inhibidores COX-2 selectivos), algún otro nefrotóxico, ya que podría empeorar en mayor medida la función renal. • Usar cautelosamente en pacientes con estenosis bilateral de la arterial renal. Para los fines de este estudio, este grupo de pacientes son motivo de exclusión.
Hiperkalemia	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar SAC/VAL si el potasio sérico es mayor de 5.4 mmol/L. • Si el paciente desarrolla hiperkalemia clínicamente significativa se deberá ajustar la medicación concomitante, o temporalmente disminuir o suspender SAC/VAL. Si el potasio sérico es > 5.4 mEq/L deberá ser suspendido SAC/VAL.
Hepatopatía	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado en pacientes con hepatopatía severa (Child Pugh C), cirrosis biliar o colestasis. • Usar cautelosamente y con dosis reducidas de inicio (se recomienda dosis de 50 mg BID) en pacientes con hepatopatía moderada (Child Pugh B) o si AST o ALT es mayor de dos veces ULN. Para los fines de este estudio, este grupo de pacientes son motivo de exclusión. • El ajuste de dosis no es requerido en pacientes con hepatopatía leve (Child Pugh A).
Pacientes con CF NYHA IV	<ul style="list-style-type: none"> • Debe iniciarse SAC/VAL con precaución en este grupo de pacientes. Para los fines de este estudio, este grupo de pacientes son motivo de exclusión.
Mujeres	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso durante el embarazo o durante la lactancia.
Otra medicación	<ul style="list-style-type: none"> • IECA/ARAI: No usarlos en combinación con SAC/VAL. • Estatinas: los estudios <i>In vitro</i> sugieren que la coadministración con estatinas puede incrementar la exposición sistémica a las estatinas, incrementando el riesgo de miopatía o rabdomiólisis; sin embargo, clínicamente no se ha establecido esa relación. Se mantendrá en vigilancia durante el seguimiento de dicha sintomatología. • No se recomienda la combinación con Inhibidores directos de Renina (Aliskiren). La combinación de SAC/VAL con productos que contengan Aliskiren están contraindicados en pacientes con diabetes tipo 2 o en pacientes con TFG menor de 60 ml/min. • Inhibidores de Fosfodiesterasa 5 (PDE5): Incluyendo Sildenafil. Debe tener precaución al usarse concomitantemente por el riesgo mayor de hipotensión.

	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos ahorradores de Potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio: el uso concomitante con los anteriores puede llevar a incremento en el potasio sérico. • AINEs (incluyendo Inhibidores selectivos de Ciclooxygenasa-2): El uso junto con SAC/VAL puede resultar en empeoramiento de la función renal, especialmente en pacientes ancianos, en pacientes con ERC conocida, o junto con el uso de otros fármacos nefrotóxicos. • Litio: El uso de SAC/VAL incrementa las concentraciones séricas de Litio y por tanto incrementando el riesgo de toxicidad por litio. En caso de administración conjunta deberá de monitorearse los niveles séricos de litio. • Usar cautelosamente cuando se administran con otros medicamentos que puedan comprometer la Presión Arterial, función renal, o causar trastornos electrolíticos
Almacenamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Las tabletas de SAC/VAL deben ser almacenadas en su empaque original. • No hay datos que respalden la estabilidad de las tabletas de SAC/VAL una vez retiradas de su empaque.

En caso de Sobredosis de SAC/VAL[31]

En caso de sobredosis de SAC/VAL: Datos limitados en el contexto de sobredosis en humanos. Dosis única de 583 mg de SAC/617 mg de VAL, y dosis múltiples de 437 mg de SAC/463 mg de VAL (por 14 días) fueron estudiados en voluntarios sanos y fueron bien tolerados. La Hipotensión es la manifestación más probable de sobredosis, en dado caso el tratamiento sintomático debe ser provisto. SAC/VAL debido a su alta unión a proteínas es poco probable su remoción por hemodiálisis.

En caso de olvido de la toma de SAC/VAL[31]

Si el paciente olvida una toma de SAC/VAL, la próxima dosis de SAC/VAL deberá ser administrada según la hora agendada, y no deberá completar la dosis previa.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES

Debido al manejo de muestras biológicas, en este caso de toma de muestras de sangre venosa, las medidas de bioseguridad para los investigadores incluyen el uso de guantes de protección, careta, cubrebocas, lentes de seguridad y el resto del equipo establecido dentro de los protocolos de bioseguridad para toma y procesamiento de muestras del CMN “20 de Noviembre”, así como la técnica normada y estandarizada de la toma de muestras. El riesgo que conlleva la toma de muestras sanguíneas sobre todo relacionado a punción accidental.

El procedimiento para la evaluación por Ecocardiograma Transtorácico y Caminata de 6 minutos no involucra el manejo de muestras biológicas. Por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de protección.

RESULTADOS

Se realizó estudio tipo aleatorizado, prospectivo, en pacientes que ingresaron al CMN “20 de noviembre” a cargo del servicio de Cardiología y Unidad Coronaria con el diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST, aleatorizándose entre sus primeras 12 horas y los primeros 7 días y aquellos con FEVI \leq 50%.

Se obtuvieron un total de 33 pacientes, mismos que se dividieron en dos grupos, Valsartán (n=16) y Sacubitril/Valsartán (n=17), a seguimiento de 6 meses, dentro del análisis realizado de forma general, el sexo predominante era masculino (60.6%), con una edad media de 61 años, encontrándose según su IMC entre Sobrepeso y Obesidad Grado 1. Dentro de las principales comorbilidades encontradas fue la DT2 (81.8%), HAS (75.8%), Dislipidemia (69.7%) y ERC (51.5%), encontrándose por TFG dentro de los valores de KDIGO I a III. [Cuadro 1].

Cuadro 1. Características Generales Demográficas

Variable	Valor
Sexo	
• Femenino	13 (39.4)
• Masculino	20 (60.6)
Edad	61 (56 – 67.5)
Peso	87 (78 – 93)
Talla	168 (163.5 – 171)
IMC	30.3 (28.4 – 33.1)
Diabetes tipo 2	27 (81.8)
Hipertensión Arterial Sistémica	25 (75.8)
Enfermedad Renal Crónica	17 (51.5)
Tasa Filtrado Glomerular	59 (49.5 – 77.5)
Dislipidemia	23 (69.7)
Obesidad	17 (51.5)
Tabaquismo	21 (63.9)
Grupos	
• Valsartán	16 (48.5)
• Sacubitril/Valsartán	17 (51.5)
Dosis Sacubitril/Valsartán	
• 25	4 (12.1)
• 50	9 (27.3)
• 100	4 (12.1)
Efectos Secundarios	
• Ninguna	26 (78.8)
• Hipotensión Sintomática	5 (15.2)
• Lesión Renal Aguda	2 (6.1)

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).

A la valoración de la cantidad de factores de riesgo presentes, hasta un 90.9% de los pacientes presentaban un factor de riesgo, el cúmulo de 2 factores de riesgo en un 75.7%, 3 factores de riesgo 24.2% y solo 4 factores de riesgo en un 3%. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Factores de Riesgo Generales

Variable	Valor
1 factor de Riesgo	30 (90.9)
2 factores de Riesgo	25 (75.7)
3 factores de Riesgo	8 (24.2)
4 factores de Riesgo	1 (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).

Los principales fármacos reportados fueron la Metformina (57.6%), Insulina (54.5%) e IDPP4 (21.2%) para el control en DT2 y el principal antihipertensivo encontrado fueron los IECA/ARA (54.5%), seguido por los calcioantagonistas (30.3%), para el control en HAS.

[Cuadro 3]

Cuadro 3. Tratamiento Médico General

Variable	Valor
IECA/ARA	18 (54.5)
Beta Bloqueador	2 (6.1)
Calcio Antagonista	10 (30.3)
Insulina	18 (54.5)
Metformina	19 (57.6)
IDPP4	7 (21.2)

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).

Al análisis de las características generales cardiovasculares, el 100% de la población se encontraba en clase funcional I, las principales arterias culpables encontradas fue la DA (72.7%), seguido por la circunfleja (15.25%), la principal cara en electrocardiograma donde se observaron los cambios fue la Anteroseptal (42.4%), y Anterior (30.3%), bajo la presentación clínica KK II (48.5%) y I (36.4%), hasta un 57.6% de la población presentó tratamiento inicial con trombólisis, con una mediana de tiempo de 300 minutos, con promedio de 5 días para la aleatorización a alguno de los grupos (VAL vs. SAC/VAL).

[Cuadro 4]

Cuadro 4. Características Generales Cardiovasculares

Variable	Valor
Clase Funcional I	33 (100)
Arterias Culpables	
• Descendente Anterior	24 (72.7)
• 1 Diagonal	2 (6.1)
• Circunfleja	5 (15.2)
• Coronaria Derecha	2 (6.1)
Trombólisis	19 (57.6)
Tiempo a Fibrinólisis	300 (180 – 360)
Horas Posterior IAM	15 (9 – 22)
Días Posterior IAM	5 (4 – 6.5)
Pared del IAM	
• Anterior	10 (30.3)
• Inferior sin Extensión	4 (12.1)
• Lateral	3 (9.1)
• Anteroseptal	14 (42.4)
• Anterolateral	2 (6.1)
Electrocardiograma	
• Sinusal	28 (84.8)
• Fibrilación Auricular	4 (12.1)
Killip Kimball	
• I	12 (36.4)
• II	16 (48.5)
• III	3 (9.1)
• IV	2 (6.1)

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).

En las características bioquímicas generales, iniciales y a seguimiento, se encontró diferencias significativas entre los valores de NT-proBNP 5701 vs 1106 (p 0.0001). A los valores Ecocardiográficos se encontraron diferencias significativas en los valores de FEVI 44 vs 51 (p 0.0001), VTS 63 vs 43 (p 0.0001) y VTD 111 vs 88 (0.0001). [Cuadro 5]

Cuadro 5. Características Generales bioquímicas y ecocardiográficas

Variable	Basal	Seguimiento	p
NT -proBNP	5701 (3758 – 9589)	1106 (891 – 1659)	0.0001
Creatinina	1.1 (0.9 – 1.3)	1.2 (1 – 1.3)	0.3
Potasio	4.5 (4.4 – 4.8)	4.5 (4.4 – 4.8)	0.7
FEVI	44 (38 – 45)	51 (47.5 – 55)	0.0001
VTS	63 (53.5 – 90)	43 (38 – 50)	0.0001
VTD	111 (91.5 – 149.5)	88 (83.5 – 99.5)	0.0001
IMVI	95 (88.5 – 102.5)	95 (90.5 – 102.5)	0.7
LAVI	30 (24 – 32.5)	27 (24 – 31)	0.1

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). La diferencia entre grupos se realizó para distribución paramétrica con t student y U Mann Whitney para no paramétrica.

Al análisis por grupo, no se encontraron diferencias significativas dentro de las características demográficas por grupo. [Cuadro 6]

Cuadro 6. Características Demográficas por grupo

Variable	Valsartán	Sacubitril/Valsartán	P
Sexo			
• Femenino	6 (37.5)	7 (41.1)	0.8
• Masculino	10 (62.5)	10 (58.8)	
Edad	62.5 (57.5 – 65.7)	60 (53.5 – 71.5)	0.7
Peso	84.5 (77.2 – 93)	87 (79 – 92.5)	0.6
Talla	168 (164 – 171)	168 (161 – 171.5)	0.6
IMC	29.9 (28.3 – 33.7)	30.8 (28.5 – 33.7)	0.5
Diabetes tipo 2	12 (75)	15 (88.2)	0.3
Hipertensión Arterial Sistémica	12 (75)	13 (76.4)	0.9
Enfermedad Renal Crónica	7 (43.7)	10 (58.8)	0.3
Tasa Filtrado Glomerular	66.5 (51.2 – 78.7)	57 (46 – 73.5)	0.2
Dislipidemia	10 (76.9)	13 (76.4)	0.3
Obesidad	8 (61.5)	9 (52.9)	0.8
Tabaquismo	12 (92.3)	9 (52.9)	0.1
Dosis Sacubitril/Valsartán			
• 25	-	4 (23.5)	-
• 50	-	9 (52.9)	
• 100	-	4 (23.5)	
Efectos Secundarios			
• Ninguna	15 (93.7)	11 (64.7)	0.05
• Hipotensión Sintomática	1 (6.2)	4 (23.5)	
• Lesión Renal Aguda	0	2 (11.7)	

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). La diferencia entre grupos entre variables cualitativas se ocupó prueba Chi cuadrada

No se presentaron de forma general diferencias significativas entre los principales fármacos utilizados, solo en el uso de la metformina en mayor proporción del grupo SAC/VAL (p 0.02). [Cuadro 7.)

Cuadro 7. Tratamiento médico por grupo

Variable	Valsartán	Sacubitril/Valsartán	P
IECA/ARA	8	10	0.6
Beta Bloqueador	2	0	0.1
Calcio Antagonista	7	3	0.1
Insulina	9	9	0.8
Metformina	6	13	0.02
IDPP4	2	5	0.2

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). La diferencia entre grupos entre variables cualitativas se ocupó prueba Chi cuadrada

A las características cardiovasculares por grupo, existió diferencia significativa en las arterias culpables con mayor distribución a la culpable en el grupo de Valsartán a una predominancia en la DA en el grupo de SAC/VAL (p 0.03), sin reportarse alguna otra diferencia significativa. [Cuadro 8]

Cuadro 8. Características Cardiovasculares por grupo

Variable	Valsartán	Sacubitril/Valsartán	P
Clase Funcional I	16	17	NS
Arterias Culpables			
• Descendente Anterior	8 (50)	16 (94.1)	0.03
• Primera Diagonal	2 (12.5)	0	
• Circunfleja	4 (25)	1 (5.9)	
• Coronaria Derecha	2 (12.5)	0	
Trombólisis	12 (75)	7 (41.1)	0.04
Tiempo a Fibrinólisis	270 (180 – 360)	300 (180 – 390)	0.1
Horas Posterior IAM	14 (8.25 – 24)	10 (7 – 17.5)	0.1
Días Posterior IAM	4 (6 – 4)	6 (4 – 7)	0.2
Pared del IAM			
• Anterior	5 (31.2)	5 (29.4)	0.1
• Inferior sin Extensión	3 (18.7)	1 (5.8)	
• Lateral	3 (18.7)	0	
• Anteroseptal	4 (25)	10 (58.8)	
• Anterolateral	1 (6.2)	1 (5.8)	
Electrocardiograma			
• Sinusal	13 (81.2)	2 (11.7)	0.5
• Fibrilación Auricular	15 (93.7)	2 (11.7)	
Killip Kimball			
• I	8 (50)	4 (23.5)	0.09
• II	8 (50)	8 (47)	
• III	0	3 (17.6)	
• IV	0	2 (11.7)	

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). La diferencia entre grupos se realizó para distribución paramétrica con t student y U Mann Whitney para no paramétrica. La diferencia entre grupos entre variables cualitativas se ocupó prueba Chi cuadrada

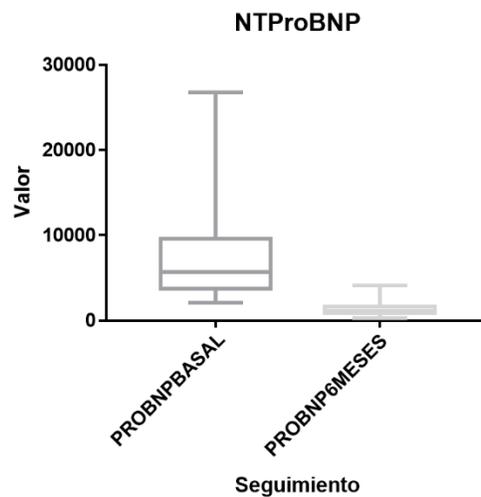
En las características bioquímicas por grupo se encontró diferencia significativa en los valores de NT-proBNP de forma basal, 4622.5 vs 7786 (p 0.04), sin embargo, al seguimiento a 6 meses, no se mantuvo esta diferencia, presentando una disminución similar 1178.5 vs 1106 (p 0.9). Y dentro de los parámetros ecocardiográficos, la única diferencia encontrada fue en el VTS basal 56 vs 69 (p 0.04), sin mantenerse al seguimiento a 6 meses. El resto de los parámetros reportados, no presentaron diferencias significativas. [Cuadro 9]

Cuadro 9. Características por grupo bioquímicas y ecocardiográficas

Variable	Basal		p	Seguimiento		p
	Valsartán	Sacubitril/Valsartán		Valsartán	Sacubitril/Valsartán	
NT-proBNP	4622.5 (3398.5 – 7503.7)	7786 (4758 – 14026)	0.04	1178.5 (735.2 – 2025.5)	1106 (909 – 1576)	0.9
Creatinina	1 (0.9 – 1.2)	1.2 (1.1 – 1.3)	0.1	1.1 (0.9 – 1.4)	1.2 (1.1 – 1.4)	0.1
Potasio	4.3 (4.2 – 4.7)	4.6 (4.4 – 5)	0.1	4.4 (4.4 – 4.6)	4.6 (4.4 – 4.9)	0.1
FEVI	45 (41 – 45)	42 (35 – 44.5)	0.08	49 (46 -	54 (50 -	0.07
VTS	56 (46 – 83)	69 (58.5 – 97)	0.04	44.5 (40 -	42 (37 -	0.2
VTD	100.5 (88.2 – 138.7)	123 (99.5 – 153)	0.1	90 (83.5 – 94.2)	87 (83.5 – 106)	0.7
IMVI	94.5 (89.2 – 100.5)	98 (84 – 104)	0.6	95 (90.2 – 100.7)	95 (88 – 104.5)	0.7
LAVI	27 (22.2 – 32)	30 (26.5 – 33)	0.2	25.5 (22.5 – 31)	27 (25 – 29.5)	0.7

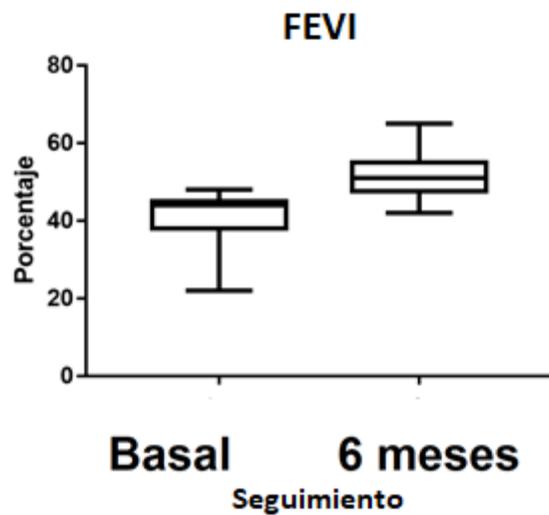
Las variables paramétricas se reportaron a partir de media y desviación estándar. Las variables no paramétricas se reportaron a partir de mediana y percentiles (p25 y p75). La diferencia entre grupos se realizó para distribución paramétrica con t student y U Mann Whitney para no paramétrica.

Gráfico 1. Diferencias a seguimiento NT-proBNP



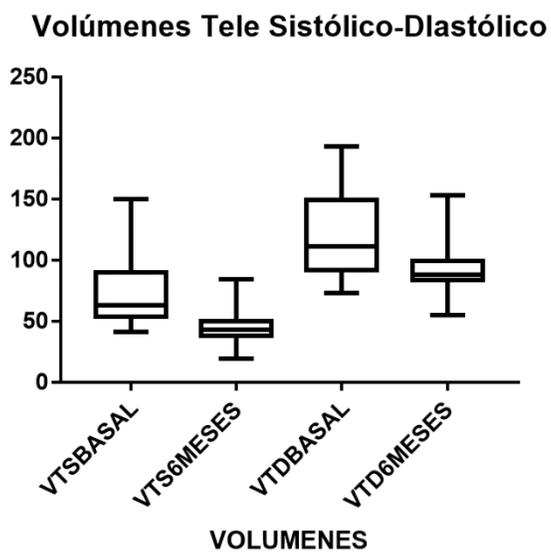
Diferencia entre los valores NT-proBNP

Gráfico 2. Diferencias a seguimiento FEVI



Diferencias entre los valores FEVI

Gráfico 3. Diferencias entre volúmenes



Diferencias entre Volúmenes

Discusión

En este estudio prospectivo, en el que se aleatorizaron pacientes que ingresaron al CMN “20 de noviembre” del ISSSTE, con el diagnóstico de ingreso de IAM con Elevación del segmento ST entre sus primeros siete días posterior al evento índice, y en los que se había documentado FEVI menor del 50%, no hubo diferencias significativas en cuanto a la reducción de los valores NT-proBNP de forma basal hacia los 6 meses de seguimiento en el grupo SAC/VAL comparado con el grupo VAL. Tampoco hubo diferencia significativa en la recuperación de la FEVI de forma basal hacia los 6 meses de seguimiento entre ambos grupos.

En los valores de NT-proBNP, FEVI, VTS y VTD hubo diferencias significativas entre los valores basales comparado con los valores registrados a los 6 meses de seguimiento pero de forma independiente al tratamiento, como se puede ver en el Cuadro 5 de las características generales bioquímicas y ecocardiográficas. Cabe mencionar que uno de los motivos por los que la hipótesis de trabajo no fue contundentemente determinada fue por no contar con la meta de la muestra poblacional calculada.

En el estudio presente se estratificaron a los pacientes aleatorizados con base a la presencia de ocho factores de riesgo Edad ≥ 75 años, TFGe <60 mL / min / 1.73 m² basado en la fórmula MDRD , Diabetes tipo II, Historia documentada de IM previo, Fibrilación Auricular Paroxística asociado con IM índice, FEVI $<35\%$ asociado con IM índice, Killip clase III o IV asociado con el IM índice que requiere tratamiento intravenoso, IAM sin terapia de reperfusión dentro de las primeras 24 horas después de la presentación. El 90% de los

pacientes tuvieron al menos un factor de riesgo, el 75% al menos dos factores de riesgo, el 24% tuvieron tres factores de riesgo, y el 3% tuvieron cuatro factores de riesgo.

Múltiples estudios han demostrado la efectividad de los IECA y ARAII en reducir las tasas de muerte cardiovascular y el desarrollo de HF post-IM. Hasta el momento tres IECA (captopril, trandolapril y ramipril) han mostrado mejoría en la supervivencia y en la prevención de HF en estudios previos en pacientes con IAM placebo controlados y que han recibido aprobación para esta indicación por las agencias regulatorias internacionales. Por otra parte, Valsartán ha logrado similar aprobación para esta indicación. Uno de los medicamentos aprobados para HFrEF es el SAC/VAL, un ARNI, el cual cuenta con múltiples estudios que confirman su beneficio en pacientes con HF crónica y, sobre todo, en base a los resultados del estudio TRANSITION, que complementan los del estudio PIONEER-HF, mostrando que el inicio temprano de SAC/VAL en una amplia gama de pacientes con HFrEF recientemente hospitalizados por Falla Cardíaca es factible en el contexto hospitalario, o incluso poco después del egreso.

Uno de los estudios de SAC/VAL recientes, aun corriendo el seguimiento, sin resultados publicados oficialmente por el momento es el estudio PARADISE-MI, en el que se aleatorizaron pacientes mayores de 18 años de edad sin antecedente de HF previa que ingresaron al estudio de 0.5 a 7 días después de la presentación de IAM (CEST y SEST), en el que se comparó el efecto de SAC/VAL contra ramipril, de los criterios de inclusión fue necesario que los pacientes tuvieran evidencia de disfunción sistólica del VI ($FEVI \leq 40\%$) y/o que hubieran tenido datos de congestión pulmonar transitoria ameritando manejo intravenoso durante el evento índice. De acuerdo a los resultados presentados el 15 de mayo 2021 durante el ACC.21, SAC/VAL no redujo significativamente la tasa de muerte

cardiovascular, hospitalización por HF o HF fuera del hospital en pacientes post-IM comparados con el uso de ramipril. La tasa de del desenlace compuesto primario fue 10% más bajo en pacientes del grupo SAC/VAL comparado con el grupo Ramipril; por debajo del umbral preespecificado de una reducción del 15% necesaria para demostrar una mejora estadísticamente significativa.

Los resultados sobre SAC/VAL son alentadores, especialmente cuando se consideran los eventos de HF recurrente y no sólo los eventos de HF de primera vez. Hasta el momento, a pesar de los resultados hasta ahora expuestos del PARADISE-MI, el SAC/VAL continua como una estrategia adecuada en los pacientes con HF. La totalidad de evidencia de los beneficios de SAC/VAL, ha llevado a que la FDA haya expandido la indicación de SAC/VAL para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y el número de hospitalizaciones por HF en pacientes adultos con HF crónica. Iniciar SAC/VAL en el contexto de post-IAM en fase aguda en pacientes con FEVI menor a 50% representa una opción de tratamiento prometedora en beneficio de revertir el remodelamiento cardiaco, y mejorar la clase funcional a mediano y largo plazo.

Conclusiones

Del presente estudio se concluye que en pacientes ingresados por el diagnóstico de IAM CEST con evidencia de FEVI menor del 50% hubo diferencias significativas en NT-proBNP, FEVI, VTS y VTD, entre los valores basales con los evaluados a los 6 meses de seguimiento, pero de forma independiente al tipo de tratamiento, se vio este resultado de forma general en todos los pacientes aleatorizados. Es necesario continuar el seguimiento y continuar reclutando pacientes al estudio para poder establecer de forma más robusta el efecto de SAC/VAL en el contexto de la fase aguda del post-IAM.

Limitaciones

De las limitaciones a mencionar la más importante es que en el estudio no se logró completar la muestra calculada de pacientes en ambos grupos, motivo por el cual los resultados no son concluyentes de forma significativa para el objetivo general.

En el estudio no fue posible realizar las pruebas de caminata de 6 minutos a los pacientes, por lo que la clase funcional del seguimiento se logró determinar de forma subjetiva en base a lo mencionado en el interrogatorio hacia los pacientes.

Perspectivas

Se continuará reclutando pacientes para el estudio logrando la muestra objetivo. Y por otra parte, se considerará evaluar la clase funcional por medio de Prueba de ejercicio Cardiopulmonar (CPET) en lugar del uso de la Prueba de Caminata de 6 minutos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P. Ponikowski and A. A. Voors, “Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica,” *Rev Esp Cardiol*, vol. 69, no. 12, pp. 1119–25, 2017.
- [2] S. J. Greene, M. Vaduganathan, and et al Khan, Muhammad Shahzeb, “Prevalent and Incident Heart Failure in Cardiovascular Outcome Trials of Patients With Type 2 Diabetes,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 71, no. 12, pp. 1379–1390, 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.047.
- [3] B. Bozkurt, A. J. Coats, and H. Tsutsui, “Universal Definition and Classification of Heart Failure A Report of the Heart Failure Society of America , Heart Failure Association of the European Society of Cardiology , Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition,” *J. Card. Fail.*, vol. S1071-9164, no. 21, 2021, doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- [4] S. Yandrapalli, M. H. Khan, Y. Rochlani, and W. S. Aronow, “Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy,” *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 12, no. 8, pp. 217–231, 2018, doi: 10.1177/1753944718784536.
- [5] M. Iskandar and C. C. Lang, “Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients,” *Drugs of Today*, vol. 53, no. 10, pp. 545–551, 2017, doi: 10.1358/dot.2017.53.10.2722396.
- [6] V. Harjola *et al.*, “Acute coronary syndromes and acute heart failure : a diagnostic dilemma and high-risk combination . A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology e,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no. 8, pp. 1298–1314, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1831.
- [7] J. Sanchis *et al.*, “Predictors of early and late ventricular remodeling after acute

- myocardial infarction,” *Clin. Cardiol.*, vol. 22, no. 9, pp. 581–586, 1999, doi: 10.1002/clc.4960220908.
- [8] A. Aimo, M. Emdin, and A. S. Maisel, “Sacubitril/Valsartan, Cardiac Fibrosis, and Remodeling in Heart Failure,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, no. 23, pp. 3038–3039, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.510.
- [9] M. R. Zile *et al.*, “Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, no. 7, pp. 795–806, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.042.
- [10] S. D. Solomon *et al.*, “The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 380, no. 9851, pp. 1387–1395, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- [11] D. Pfau *et al.*, “Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Attenuates Myocardial Remodeling and Improves Infarct Perfusion in Experimental Heart Failure,” *Nat. Sci. Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-42113-0.
- [12] T. G. Von Lueder *et al.*, “Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy,” *Circ. Hear. Fail.*, vol. 8, no. 1, pp. 71–78, 2015, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
- [13] M. Ishii *et al.*, “Cardioprotective Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) After Experimental Acute Myocardial Infarction,” *JACC Basic to Transl. Sci.*, vol. 2, no. 6, pp. 655–668, 2017, doi: 10.1016/j.jacbts.2017.08.001.
- [14] J. J. V. McMurray, M. Packer, and A. S. Desai, “Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 11, pp. 291–293, 2014,

doi: 10.5005/jp/books/12834_88.

- [15] M. Senni *et al.*, “Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, no. 9, pp. 1193–1202, 2016, doi: 10.1002/ejhf.548.
- [16] E. J. Velazquez *et al.*, “Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 6, pp. 539–548, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [17] D. Pascual-figal *et al.*, “Rationale and design of TRANSITION : a randomized trial of pre-discharge vs . post-discharge initiation of sacubitril / valsartan,” no. December 2017, pp. 327–336, 2018, doi: 10.1002/ehf2.12246.
- [18] R. Wachter *et al.*, “Initiation of sacubitril / valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge : primary results of the randomised TRANSITION study,” *Eur J Hear. Fail*, vol. 21, no. 8, pp. 998–1007, 2019, doi: 10.1002/ejhf.1498.
- [19] S. D. Solomon *et al.*, “Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 17, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1056/nejmoa1908655.
- [20] J. L. Januzzi *et al.*, “Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction,” *JAMA*, vol. 322, no. 11, pp. 1085–1095, 2019, doi: 10.1001/jama.2019.12821.
- [21] K. S. Jering *et al.*, “Prospective ARNI vs . ACE inhibitor trial to DetermIne Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 23, no. 6, pp. 1040–1048, 2021,

doi: 10.1002/ejhf.2191.

- [22] S. D. Solomon *et al.*, “Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction,” *Circulation*, vol. 111, no. 25, pp. 3411–3419, 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093.
- [23] P. P. Swoboda, A. K. McDiarmid, and et al., “Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure,” *J Am Hear. Assoc*, vol. 6, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.005539.
- [24] T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, and R. S. Gardner, “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC),” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [25] “SS México DGIS: Tasas de mortalidad - NACIONAL,” *México*, 27 mayo 2020, 11:00 horas, 2020. http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/GenerarTabla?titulo=Tasas de mortalidad&href=/tablero/indicadores_demograficos/tasas_mortalidad_porentidad/1990-2019_tasas_mortalidad_porentidad.xlsx&ruta=/tablero/indicadores_demograficos/tasas_mortalidad_porentida.
- [26] “SS México DGIS: Afecciones principales 2018 (causas de egresos hospitalarios),” *México*, 27 mayo 2020, 11:35 horas, 2020. <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/GenerarTabla?titulo=Afecciones principales por entidad>

federativa&href=/tablero/egresos/Egresos_afeccion_principal_10/2018_Egresos_afeccion_principal_10.xlsx&ruta=/tablero/egresos/Egresos_afeccion_principal_10/2018_

- [27] “Secretaría de Salud México DGIS-Página principal,” *México*, 27 mayo 2020, 11:25 horas, 2020. <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>.
- [28] “INEGI: Principales causas de mortalidad,” *México*, 27 mayo 2020, 11:15 horas, 2020. <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/pc.asp?t=14&c=11817>.
- [29] P. A. Cowper, J. D. Knight, L. Davidson-Ray, E. D. Peterson, T. Y. Wang, and D. B. Mark, “Acute and 1-Year Hospitalization Costs for Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention: Results From the TRANSLATE-ACS Registry,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 8, no. 8, 2019, doi: 10.1161/JAHA.118.011322.
- [30] S. L. Jackson, X. Tong, R. J. King, F. Loustalot, Y. Hong, and M. D. Ritchey, “National Burden of Heart Failure Events in the United States, 2006 to 2014,” *Circ. Heart Fail.*, vol. 11, no. 12, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004873.
- [31] U.S. Food and Drug Administration, “FDA-Entresto (sacubitril and valsartan),” 2017.
- [32] European Medicines Agency, “European Medicines Agency. Entresto, sacubitril/valsartan,” 2015. doi: 10.1163/187103210x528192.

ANEXO 1. Consentimiento Informado



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES



2020
LEONA VICARIO
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Comité de Ética en Investigación
Combioética 03-017-09-11052016

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

NOMBRE DEL ESTUDIO:

EFFECTO DE SACUBITRIL/VALSARTAN SOBRE LOS NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL, FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI) Y EN LA CAPACIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES POST-INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL ST, Y FEVI MENOR DEL 50%, COMPARADO CON VALSARTAN

CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. Ciudad de México, con 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 efecto Sacubitril/Valsartán comparado con el tratamiento estándar en tres parámetros: función cardíaca evaluada por ecocardiografía, capacidad funcional evaluada por prueba de Caminata de 6 minutos, niveles séricos de NT-proBNP, en población de pacientes posterior a un infarto de miocardio con elevación del ST en su etapa temprana. **Lo anterior con la finalidad de** añadir evidencia clínica sobre la eficacia y seguridad del uso de Sacubitril/Valsartán en pacientes postinfartados de miocardio comparado con el tratamiento convencional.

Su participación en el estudio consiste en: Una vez incluido en el estudio, se aleatorizará a recibir uno de los dos esquemas de tratamiento: uno es Sacubitril/Valsartán asociado al tratamiento convencional, y el segundo es únicamente el tratamiento médico convencional. Estando hospitalizado se iniciará el tratamiento con uno de estos esquemas, se realizará estudio ecocardiográfico transtorácico, prueba de caminata de 6 minutos y muestra de laboratorio para niveles de NT-proBNP. Una de las metas es alcanzar las dosis efectivas de ambos esquemas para obtener los máximos beneficios del tratamiento, esto se conseguirá de acuerdo a la tolerabilidad de cada paciente. Al egresarse del hospital, se dará seguimiento mes con mes vía telefónica para valorar tolerabilidad, realizar ajustes de la medicación, y esto hasta su próxima cita en la consulta externa de Cardiología en este CMN en 6 meses, previo a esta consulta se realizará nuevo control ecocardiográfico, toma de laboratorio, y nueva prueba de Caminata de 6 minutos. Hasta este momento (6 meses) finalizaría el estudio, pero usted continuaría su seguimiento en consultas de Cardiología en este CMN, continuaría con el esquema de tratamiento más seguro, eficaz y tolerado.

BENEFICIOS: El presente estudio tendrá un beneficio directo a usted; dicho beneficio en su salud y calidad de vida tendrá un alcance a corto, mediano y largo plazo. Es un tratamiento de prevención secundaria lo que repercutirá en la disminución de riesgos a la salud. Gracias a su participación altruista se beneficiará al resto de los pacientes al encontrar nuevas formas de tratamiento.

Página 1 de 3

C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
COMITE DE ÉTICA

Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Orta Medina
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México
Tel.: 155152005002 www.gob.mx/issste





GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES



2020
LEONORA VICARIO

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Comité de Ética en Investigación
Cambioética 03-017-09-11052016

RIESGOS: Se vigilará la tolerancia y efectos adversos como Hipotensión sintomática (presión baja), disminución de la función renal (esto frecuentemente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica previa), elevación del potasio en sangre (evaluada por muestra de laboratorio). Estas condiciones usualmente aparecen al inicio del tratamiento, momento en el que usted estará bajo vigilancia y control en medio hospitalario.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: La disponibilidad del tratamiento estará sujeta al abasto del mismo por el Instituto. Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN: Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, 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.

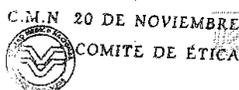
INFORMACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EXISTENTES: Usted recibirá en todo momento el tratamiento dirigido convencional propuesto en Guías internacionales de manejo terapéutico.

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.

La información obtenida de cada paciente será manejada con confidencialidad, los investigadores se referirán a cada participante utilizando la primera letra de su nombre y apellidos, y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación; los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Los datos serán manejados en una base de datos, a los que únicamente los investigadores tendrán acceso restringido. Al momento de publicación de los resultados no se divulgará en absoluto información personal de los participantes. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

Página 2 de 3



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





GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES



2020
LEONORA VICARIO

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

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.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dr. César Bárcena Molina

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 apegó 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.

Nombre y firma

Teléfono de contacto: _____

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



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD DE LOS
TRABAJADORES



2020
LEONA VICARIO

**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: _____

Página 2/2



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

