



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**División de Estudios de Posgrado**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los  
Trabajadores del Estado (ISSSTE)**  
**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**

**TESIS**

Que para obtener el Título de Especialidad en:

**CARDIOLOGÍA**

**"Beta bloqueador "Bisoprolol" en la reducción de niveles  
séricos de Pro-BNP de pacientes con estenosis aórtica  
sometidos a reemplazo de válvula transcater"**

**P R E S E N T A**

**Dr. Luis Angel Blancas Pérez**

Profesor Titular:

**Dr. Enrique Gómez Álvarez**

Asesor:

**Dr. Julieta Danira Morales Portano**

**REGISTRO (RPI): 391.2023**

**Ciudad de México, 21 de julio 2023.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**“ Beta bloqueador “Bisoprolol” en la reducción de niveles séricos de Pro-BNP de pacientes con estenosis aórtica sometidos a remplazo de válvula transcater”**

RPI: 391.2023

**AUTORIZACIONES:**



---

**DR. DENISSE AÑORVE BAILON**  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE




---

**DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL**  
Encargado de la Coordinación de  
Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE



---

**DR. ENRIQUE GÓMEZ ÁLVAREZ**  
Profesor titular de cardiología



---

**DR. JULIETA DANRA MORALES PORTANO**  
Asesor de tesis



---

**DR. LUIS ANGEL BLANCAS PÉREZ**  
Médico residente de Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## II. Resumen.

En pacientes mayores de 65 años con estenosis aórtica severa con riesgo quirúrgico intermedio y elevado, el tratamiento de primera elección es la sustitución valvular aórtica con válvula transcatóter (TAVR). Esta cardiopatía produce disfunción diastólica ventricular por aumento del estrés miocárdico, condición que propicia falla cardíaca caracterizada por incremento persistente del biomarcador Pro-péptido natriurético cerebral (Pro-BNP). El Bisoprolol con efecto beta bloqueador ha demostrado eficacia en la reducción de este biomarcador en pacientes con falla cardíaca crónica pero no se ha evaluado su efecto reductor en pacientes con disfunción diastólica secundaria a estenosis aórtica. Se asume que al liberar la estenosis aórtica con la implantación de TAVR la disfunción diastólica podría persistir por tiempo no definido por lo que la administración de Bisoprolol podría tener un efecto benéfico sobre la disfunción diastólica ventricular manifestada por la reducción del biomarcador Pro-BNP.

**OBJETIVO:** Determinar la reducción de los niveles séricos de Pro-BNP con la administración de Bisoprolol en pacientes con estenosis aórtica sometidos a remplazo de válvula transcatóter.

**METODOLOGÍA:** Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado para desarrollarse **de Octubre de 2022 a Marzo de 2023**, con pacientes del servicio de cardiología del Centro médico nacional 20 de noviembre, con diagnóstico de estenosis aórtica. Los pacientes firmaron un consentimiento informado. La TAVR se realizó como parte del tratamiento de la valvulopatía aórtica, la cual se decidió en sesión colegiada de la División de Cardiocirugía. Posterior a la implantación, en la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) se administró 2.5 mg de Bisoprolol para valorar tolerancia en las primeras 24 hrs y de acuerdo con esta, se incremento a 5 mg cada 24 hrs durante 90 días. Previó y post implantación de TAVR a 30, 60, 90 días se realizó ecocardiografía transtorácica para evaluar parámetros de función ventricular. Se determinaron niveles séricos de Pro-BNP basal (Previo a implantación de TAVR), 30, 60 y 90 días y del expediente clínico registraremos las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, comorbilidad, tipo de válvula para la TAVR.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron un total de 30 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa sometidos a TAVR, siendo la población masculina la predominante, principales comorbilidades hipertensión arterial en un 70%, diabetes tipo 2 en un 57%, dislipidemia en un 50% y tabaquismo en un 50%.

Al análisis realizado al procedimiento, la principal válvula colocada fue Sapien 3® en un 35.7%, seguido por Evolut Pro® en un 32.1%, presentando evento de re-hospitalización en un 3.3%, evento de IAM/EVC en un 10.3% y una mortalidad de 6.7%.

Dentro del análisis en los valores de Pro BNP, se encontraron diferencias significativas con los valores obtenidos, con disminución de los niveles séricos posteriores al procedimiento y los tres

puntos cortes a los 30, 60 y 90 días, así como diferencia significativa global.

**CONCLUSIÓN:** En pacientes con estenosis aórtica severa que son sometidos a TAVR, el uso de bisoprolol posterior a la intervención puede ser seguro y eficaz, como una alternativa para tratamiento médico en estos pacientes.

### III. ÍNDICE.

I.	PORTADA	1.
II.	RESUMEN	3.
III.	ÍNDICE	5.
IV.	ABREVIATURAS	6.
V.	MARCO TEÓRICO	7.
VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10.
VII.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10.
VIII.	JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPOTESIS	11.
IX.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	12.
X.	ASPECTOS ÉTICOS	16.
XI.	CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	17.
XII.	RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIACIÓN	18.
XIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18.
XIV.	RESULTADOS	19.
XV.	DISCUSIÓN	22.
XVI.	CONCLUSIONES	23.
XVII.	BIBLIOGRAFÍA	24.

#### **IV. ABREVIATURAS.**

BB	BETA BLOQUEADORES
EAo	ESTENOSIS AÓRTICA
AHA	AMERICAN HEART ASSOCIATION
ESC	EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGY
CMN	CENTRO MÉDICO NACIONAL
TAVR	TRANSCATETER AORTIC VALVE REPLACEMENT
CTN	TROPONINA
ECG	ELECTROCARDIOGRAMA
FEVI	FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA
HAS	HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA
DT2	DIABETES TIPO 2
IAM	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO
IC	INSUFICIENCIA CARDIACA
LDL	LOW DENSITY LIPOPROTEIN
NYHA	NEW YORK HEART ASSOCIATION
PRO-BNP	PRO-PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL
VI	VENTRICULO IZQUIERDO
IAM	INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO
EVC	ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

## V. MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN.

La estenosis aórtica es un padecimiento con alta prevalencia en países industrializados, afectando principalmente al grupo etario mayor de 65 años, usualmente asociado a enfermedad degenerativa. En pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o elevado por comorbilidad, el tratamiento de primera elección es la sustitución valvular aórtica con la TAVR, ya que se ha asociado a una disminución relativa del 44% del riesgo de muerte por todas las causas.<sup>1-4</sup>

Esta valvulopatía produce disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) por incremento del estrés parietal, que a mediano y largo plazo a mostrado fuerte asociación con falla cardíaca y menor sobrevida, observándose niveles séricos del biomarcador de falla cardíaca Pro-BNP en pacientes sometidos a la implantación de TAVR, incluso a 2 años de seguimiento.<sup>5-10</sup>

En pacientes con falla cardíaca crónica, el tratamiento con beta bloqueadores ha demostrado mejorar la sobrevida por sus efectos hemodinámicos, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) menor del 50%. El Bisoprolol es un fármaco bloqueante beta1-selectivo de los receptores adrenérgicos con efecto cronotrópico negativo que mejora el consumo de oxígeno del cardiocito y en consecuencia del rendimiento miocárdico, reportándose en diversos estudios ser seguro y eficaz, mejorando la función de bomba del corazón y en consecuencia reducir los niveles séricos de pro-BNP, manifestación de mejoría de la falla cardíaca.<sup>11-14</sup>

En este contexto, se podría asumir que la administración de Bisoprolol en el periodo post implantación de TAVR podría reducir los niveles séricos de Pro-BNP característico de disfunción sistólica y diastólica ventricular, por lo que se decidió la realización del estudio actual para conocer su efecto en pacientes sometidos a implantación de TAVR y así identificar un tratamiento alternativo para este tipo de disfunción ventricular.

#### **Estenosis aórtica.**

La estenosis aórtica (EAo) es una enfermedad valvular crónica, progresiva, que confiere una limitación al flujo sanguíneo de salida del ventrículo izquierdo. Las principales etiologías de esta entidad son los trastornos congénitos como válvulas bicúspide o unicúspides, así como por calcificación, secundario a fiebre reumática. Normalmente los síntomas asociados a la estenosis aórtica grave son la disnea, el síncope y la angina, pudiendo caer en insuficiencia



cardiaca crónica. Para el diagnóstico la ecografía sigue siendo el estudio de primera línea para evaluar la anatomía valvular, el grado de calcificación y el área valvular.<sup>15, 16</sup>

La estenosis aórtica es un padecimiento con alta prevalencia en países industrializados, afectando principalmente al grupo etario mayor de 65 años, usualmente asociado a enfermedad degenerativa. En pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o elevado por comorbilidad el tratamiento de primera elección es la TAVR, con menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores.<sup>1-4</sup>

Esta valvulopatía produce disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) por incremento del estrés parietal, que a mediano y largo plazo ha demostrado fuerte asociación con falla cardíaca y menor sobrevida, observándose niveles séricos del biomarcador de falla cardíaca Pro-BNP en pacientes sometidos a la implantación de TAVR, incluso a 2 años de seguimiento.<sup>5-10</sup>

### **Beta bloqueadores**

El remplazo de la válvula aórtica estenótica ha demostrado aumentar la supervivencia a largo plazo, al reducir el estrés parietal en el tejido miocárdico modificando la remodelación secundaria a la estenosis. Sin embargo, una proporción de pacientes persiste con trastornos en el rendimiento miocárdico, manifestándose clínicamente como falla cardíaca crónica.<sup>18, 19</sup>

En pacientes con estenosis aórtica sintomáticos el tratamiento con betabloqueantes ha mostrado reducción de la mortalidad hasta en 62%, este beneficio obedece a la disminución de la frecuencia cardíaca, permitiendo un mejor llenado ventricular y mayor tiempo para la recuperación del potencial de acción posterior a una contracción ventricular (Latido cardíaco), favoreciendo así, mejorar la eyección sistólica, reduciendo el gradiente pico y medio a través de la válvula aórtica, condiciones que reducen el consumo de oxígeno del tejido miocárdico.<sup>18</sup>

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los betabloqueadores han demostrado disminución de la mortalidad y mejoría de la sintomatología, utilizándose diferentes tipos de betabloqueadores (Bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol) en diferentes estudios recomendados en las Guías de insuficiencia cardíaca americanas y europeas como fármacos eficaces y seguros. El mecanismo de acción de estos fármacos son la actividad sobre los receptores adrenérgicos b-1, excepto el carvedilol que tiene acción en receptores b-1 y b-2.,<sup>17-</sup>

22

El Bisoprolol tiene una biodisponibilidad del 90%, se metaboliza en 50% por vía hepática y 50% por vía renal con una vida media de 10-12 horas, con mayor efecto en los receptores b-1, con una afinidad 19 veces mayor a este receptor, mostrando en paciente con insuficiencia cardíaca crónica, disminución en los niveles de troponinas y aumento de la Fracción de Expulsión del

Ventrículo Izquierdo (FEVI) con una incidencia baja (< 3%) de efectos secundarios adversos (Hipotensión leve-moderada, bradicardia leve, bloqueo AV de 1er grado, debilidad muscular leve, vértigo, cefalea, distimias depresivas, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal y rubefacción) y con un efecto protector (HR = 0.86, IC95 = 0.45-0.89) para mejorar el rendimiento miocárdico.<sup>22, 23</sup>

### **PRO-BNP en la estenosis aórtica.**

Los péptidos natriuréticos son hormonas de origen cardíaco endógenas, entre ellas el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y su porción aminoterminal, Pro-BNP. Los niveles de estos péptidos se relacionan con la la función del ventrículo izquierdo, incluso son pronósticos independientes de los resultados cardiovasculares y son predictores fuertes e independientes de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que los niveles de péptidos natriuréticos están relacionados con la gravedad de la enfermedad en la estenosis aórtica.<sup>24</sup>

Los niveles de péptidos natriureticos se correlacionan con la gravedad de la obstrucción del flujo de salida del VI en la estenosis aórtica valvular. En estos pacientes se ha demostrado que los niveles plasmáticos de Pro-BNP están correlacionados con el estrés de la pared del VI y el índice de área de la válvula aórtica, y se ha convertido en un marcador para predecir la necesidad de reemplazo de la válvula aórtica.

Después del reemplazo de la válvula aórtica, los niveles séricos de BNP y Pro-BNP disminuyen en algunos pacientes, sin embargo en otros no lo hacen. Esto puede deberse a una disfunción ventricular izquierda persistente o a un gradiente de salida ventricular izquierdo persistente por la presencia de una válvula protésica, por lo que si se pudiera disminuir los niveles de Pro-BNP con una glicetilde betabloqueante como el bisprolol, pudiera mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>25</sup>

## **VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La estenosis aórtica produce disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) por incremento del estrés parietal, que a mediano y largo plazo a mostrado fuerte asociación con falla cardíaca y menor sobrevida, observándose niveles séricos del biomarcador de falla cardíaca Pro-BNP en pacientes sometidos a la implantación de TAVR, incluso a 2 años de seguimiento.<sup>5-10</sup>

En pacientes con falla cardíaca crónica, el tratamiento con beta bloqueadores ha demostrado mejorar la sobrevida por sus efectos hemodinámicos, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) menor del 50%. El Bisoprolol es un fármaco bloqueante beta1-selectivo de los receptores adrenérgicos con efecto cronotrópico negativo que mejora el consumo de oxígeno del cardiocito y en consecuencia del rendimiento miocárdico.<sup>11-14</sup>

Por estos motivos en este estudio se busca evaluar la efectividad del bisoprolol para para mejorar la disfunción sistólica de los pacientes y el estrés parietal del VI, demostrado con la reducción de los niveles de Pro-BNP, ya que aunque se ha demostrado disminución de los niveles de este biomarcador en pacientes con insuficiencia cardíaca, no se ha demostrado en pacientes con estenosis aórtica posteriores a la implantación de la TAVR.

## **VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En este contexto planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿El bisoprolol reduce los niveles séricos de Pro-BNP en pacientes con estenosis aórtica sometidos a reemplazo de válvula transcáteter?**

## **VIII. JUSTIFICACIÓN.**

En este contexto, al demostrar que la administración de Bisoprolol en pacientes con estenosis aórtica que se les coloca TAVR disminuyen los niveles séricos de Pro-BNP, mejorará la disfunción sistólica y diastólica ventricular, lo que impactaría en un futuro en el pronóstico de estos pacientes, ya que no se han estudiado el tratamiento médico óptimo en el periodo post implantación de la válvula, lo que puede resultar en menores tasas de rehospitalización y mortalidad, con una disminución en el costo a nivel hospitalario.

### **HIPÓTESIS.**

H1: La administración de Bisoprolol en pacientes con estenosis aórtica sometidos a reemplazo de válvula transcathéter reduce significativamente los niveles séricos de Pro-BNP.

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la reducción de los niveles séricos de Pro-BNP con la administración de Bisoprolol en pacientes con estenosis aórtica sometidos a reemplazo de válvula transcathéter de octubre de 2022 a marzo de 2023.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

En pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a implantación de TAVR conocer:

- Los niveles séricos de Pro-BNP NP pre y post TAVR a 30, 60 y 90 días
- La morbilidad y mortalidad
- Los parámetros ecocardiográficos de función ventricular (FEVI, Strain) a 30, 60, 90 días post TAVR

Las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

## **IX. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

Estudio piloto, ensayo clínico no aleatorizado, abierto, con autocontroles.

### **Universo de trabajo.**

Pacientes con estenosis aórtica severa atendidos en el servicio de Cardiología del CMN 20 de noviembre de Octubre de 2022 a marzo de 2023.

### **Definición del grupo a intervenir.**

La implantación de TAVR forma parte del tratamiento de la valvulopatía aórtica, la cual se realizará independientemente del ingreso del paciente al estudio que se propone.

Todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio, fueron considerados como autocontroles (Asegurando la homogeneidad de la muestra) y se les determinó niveles séricos de Pro-BNP, se les realizó ecocardiograma transtorácico para medir la FEVI previo a la colocación de la TAVR.

Intervención: Posterior a la implantación de TAVR se evaluó tolerancia a Bisoprolol en las primeras 24 hrs. De acuerdo con el resultado de tolerancia posteriormente se administró 2.5 mg de Bisoprolol vía oral cada 24 hrs por 90 días. En los mismos pacientes se determinó los niveles séricos de Pro-BNP y ecocardiograma transtorácico para medir la FEVI a los 30, 60 y 90 días de la colocación de la TAVR, manteniendo comunicación telefónica para confirmar la asistencia oportuna para la realización de estos estudios.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes hombres y mujeres mayores de edad con diagnóstico de estenosis aórtica grave seleccionados para colocación de TAVR
- Que firmen consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con cardiopatía isquémica concomitante
- Pacientes con alguna otra valvulopatía grave asociada

- Pacientes con contraindicación del uso de beta bloqueadores (EPOC, Asma, hipertiroidismo, enfermedad de Raynaud, angina vasoespástica)
- Pacientes con enfermedad renal crónica con TFG <60ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento.
- Pacientes con mala ventana ecocardiográfica que impida la determinación.
- Pacientes con intolerancia al bisoprolol.
- Pacientes que no completen las evaluaciones del estudio.

### **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra**

Considerando la mejoría posterior al tratamiento con betabloqueador conocida y los efectos secundarios asociados a la administración de Bisoprolol (Vértigo, cefalea, distimias depresivas, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, rubefacción, hipotensión arterial, y trastorno de la conducción AV) realizaremos un estudio tipo piloto estadístico con una población total de 30 pacientes.

### **Descripción operacional de las variables**

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Característica genotípica y fenotípica que identifica al género humano	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
Factores de riesgo	Característica adquirida o heredada que predispone al desarrollo de una enfermedad	Cualitativa nominal	Tabaquismo Alcoholismo Sedentarismo Nefropatía
Comorbilidades	Condición de enfermedad adicional o coexistentes con referencia a la enfermedad causa	Cualitativa nominal	Diabetes Mellitus Hipertensión Dislipidemia Insuficiencia renal

	de la atención médica		
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo	Porcentaje de volumen expulsado durante la sístole	Cuantitativa discreta	Proporción
Infarto Agudo al Miocardio	Necrosis del miocardio secundario a obstrucción aguda de alguna arteria coronaria	Cualitativa nominal	Presente/ausente en región anterior, inferior o lateral del ventrículo izquierdo
Pro-BNP	Péptido natriurético	Cuantitativa continua	Picogramos/mililitro
Defunción	Muerte del paciente	Dicotómica	Si/no
Re-hospitalización	Hospitalización posterior a la TAVR	Dicotómica	Si/no
Betabloqueante	Fármaco	Dicotómica	Si/no

### Técnicas y procedimientos a emplear

El estudio se sometió a evaluación por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de la institución. Posterior a la autorización por comités, el investigador responsable del estudio invitó a participar a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, explicándoles en detalle las características de este, solicitando la firma del consentimiento informado. El reclutamiento de pacientes se realizó de octubre de 2022 a marzo de 2023.

La implantación de la TAVR se realizó como parte del tratamiento de la valvulopatía aórtica, la cual se decidió en sesión colegiada de la División de Cardiocirugía. Posterior a la implantación, en la UCIC se administrará 2.5 mg/día vía oral de Bisoprolol para evaluar tolerancia en las primeras 24 horas. Al existir tolerancia se continuó con 5 mg vía oral cada 24 horas durante 90 días.

Previó y post implantación de TAVR a 30, 60, 90 días se realizó ecocardiografía transtorácica con equipo Phillips EPIQ 7, transductor Purewave® para evaluar parámetros de función ventricular (FEVI, estrés parietal).

Previo y posterior a la implantación de TAVR se obtuvo una muestra sanguínea de la vena cefálica o basílica de cualquiera de los brazos, utilizando aguja 24 Fr y jeringa de 10 ml estériles y se verterá en tubo estéril con EDTA para la determinación de niveles séricos de Pro-BNP basal, 30, 60 y 90 días.

Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo

para enfermedad cardiovascular, comorbilidad y defunción.

La adherencia al tratamiento y vigilancia del efecto clínico del Bisoprolol se realizó mediante el llenado de bitácora personalizada de cada paciente, la cual será supervisada diariamente vía telefónica por el investigador asociado y verificada por el investigador principal en cada cita en la consulta externa del servicio de Cardiología (Consultorio 604)

#### **Eventos adversos:**

La toma de muestra sanguínea solo representó un pequeño dolor tolerable sin presentar hematoma. El estudio ecocardiográfico transtorácico no representó ningún riesgo para el paciente.

Se reconocen en la literatura médica eventos adversos menores y mayores al uso de bisoprolol (Vértigo, cefalea, distimias depresivas, diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, rubefacción, hipotensión arterial, y trastorno de la conducción AV), ninguno de nuestros pacientes las presentó.

#### **Procesamiento y análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con prueba Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se expresaron con porcentajes y números absolutos. Las diferencias pre y post administración de Bisoprolol con prueba t de student o U de Mann Whitney de acuerdo con la prueba de normalidad. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Utilizaremos el programa estadístico SPSS v28.0 para Windows.

#### **Análisis Estadístico**

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 y dispersión con (Media/Desviación Estándar ó Mediana/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 entre poblaciones relacionadas (Wilcoxon), para más de 2 grupos relacionados (Friedman), realizándose ajuste a valor p a partir del número de grupos a estudiar.

Se consideró estadísticamente significativo con valor  $p < 0.05$ .



## **X. ASPECTOS ÉTICOS.**

Este estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki (2013), las guías de buena práctica clínica, las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, CIOMS/OMS: Ginebra:2016, por la Secretaría de Salud y por la Institución.

Además de apegarse estrictamente a los artículos 16, 17 y 23 del Capítulo i, Título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Los investigadores nos comprometemos de decir verdad que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización y que contamos con la capacidad científica y técnica para llevarlo a buen término; nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo.

Nota aclaratoria: El procedimiento de implantación de TAVR se realizó para el tratamiento de la valvulopatía la cual fue decidida en sesión colegiada de la División de Cardiocirugía del CMN 20 de Noviembre. Este procedimiento se realizó independientemente de la inclusión del paciente en el estudio que se propone.

Una copia del consentimiento informado se entregó a los participantes.

## **XI. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

Este trabajo está basado en información científica publicada en la literatura médica nacional e internacional. La toma de muestras sanguíneas se realizó en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las siguientes acciones forman parte del procedimiento estandarizado en el CMN 20 de noviembre:

Las complicaciones esperadas para este procedimiento son de riesgo mínimo, solo podrán presentar un dolor que siempre es bien tolerado por el paciente y la posibilidad de un hematoma en grado leve desaparece en un término de 24-48 horas.

El estudio ecocardiográfico no representa ningún tipo de riesgo para el paciente, sin embargo, el cardiólogo experto en ecocardiografía utilizara bata limpia y guantes de nitrilo secos y estériles para la realización del estudio.

Las complicaciones relacionadas al procedimiento de TAVR son inherentes al procedimiento y son independientes del estudio realizado, el cardiólogo intervencionista será el responsable del informe del mismo pre y post procedimiento, el investigador responsable dará seguimiento a mismos. En cuanto a los efectos adversos y complicaciones del uso del bisoprolol fue responsabilidad del investigador atenderlas, las cuales no se presentaron en ningún paciente.

## XII. RECURSOS HUMANOS

- Luis Ángel Blancas Pérez (Residente de cardiología del CMN “20 de noviembre, ISSSTE): Involucrada en todos los procesos del estudio.
- Dra. Julieta Morales Portano Cardióloga - Ecocardiografista (Cardiología Clínica CMN 20 de noviembre): Asesoría metodológica, análisis de información y estudio ecocardiográfico.

## RECURSOS MATERIALES

Eco cardiógrafo equipo Phillips EPIQ 7, transductor Purewave®.

Material de oficina.

## RECURSOS FINANCIEROS

El estudio que se propone no contempla recursos financieros adicionales a la atención cardiológica que requieren los pacientes con valvulopatía aórtica. El fármaco Bisoprolol forma parte del cuadro básico del CMN 20 de Noviembre con clave 9016019927.

## XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Actividad	Responsable	Periodo
Evaluación por comités	Dra. Julieta Danira Morales Portano	<b>Agosto-Septiembre 2022</b>
Desarrollo del estudio	Dra. Julieta Danira Morales Portano	<b>Octubre 2022-Marzo 2023</b>
Análisis de información y tesis	Dra. Julieta Danira Morales Portano	Abril 2023

## APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

Identificación del beneficio del Bisoprolol en la mortalidad, rehospitalizaciones, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y niveles de Pro-BNP en los pacientes con estenosis aórtica sometidos a TAVR, lo cual coadyuva con la atención que se ofrece al derechohabiente.

#### XIV. RESULTADOS.

Se obtuvieron un total de 30 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa sometidos a tratamiento percutáneo de remplazo valvular, siendo la población masculina la predominante en un 73%, con una mediana en la edad de 77 años, presentando como principales comorbilidades HAS en un 70%, Diabetes tipo 2 en un 57%, Dislipidemia en un 50% y Tabaquismo en un 50%, como los principales factores de riesgo. [Cuadro 1]

Cuadro 1. Características Demográficas

Variable	Valor n (%)
<b>Sexo</b>	
• Masculino	22 (73.3)
• Femenino	8 (26.7)
<b>Edad (años)</b>	77.5 (Rango 70 – 83.2)
<b>Diabetes Tipo 2</b>	16 (57.1)
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	21 (70)
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	5 (17.9)
<b>Tabaquismo</b>	15 (50)
<b>Alcohol</b>	14 (46.7)
<b>Enfermedad Cardíaca Previa</b>	12 (40)
<b>Dislipidemia</b>	14 (50)

Variables, no paramétricas por mediana y percentiles (p25 y p75) y cualitativas por n y porcentaje.

Al análisis realizado al procedimiento, la principal válvula colocada fue Sapien 3® en un 35.7%, seguido por Evolut Pro® en un 32.1%, presentando evento de re-hospitalización en un 3.3%, evento de IAM/EVC en un 10.3% y una mortalidad de 6.7%. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Características Procedimiento

Variable	Valor n(%)
<b>Válvula</b>	
• Acurate Neo	6 (20)
• Evolut Pro	9 (30)
• Sapien	10 (33.3)
• Flex Nav	3 (10)
• Portico	2 (6.7)
<b>Muerte</b>	2 (6.7)
<b>Re Hospitalización</b>	1 (3.3)
<b>Infarto Agudo Miocardio/Enfermedad Vascul ar Cerebral</b>	3 (10.3)

Variables cualitativas por n y porcentaje.

Dentro del análisis de las características ecocardiográficas, no se encontraron diferencias significativas en los valores de FEVI pre y post procedimiento. [Cuadro 3]

Cuadro 3. Características Ecocardiográficas

Variable	Valor	p
Strain Longitudinal Inicial (%)	-16.5 (-19.9 / -9.6)	
FEVI Pre (%)	54.5 (39 – 65)	0.9
FEVI Post (%)	54 (37 – 58.7)	

Se realiza prueba Wilcoxon. FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo. Strain: deformación

Dentro del análisis en los valores de Pro-BNP, se encontraron diferencias significativas principalmente con los valores obtenidos Posteriores al procedimiento y los tres puntos cortes a los 30, 60 y 90 días, así como diferencia significativa global. [Cuadro 4]

Cuadro 4. Características NT-Pro BNP

Variable	Valor (p25-p75)	P (Pre)	p (Post)	p (30d)	p (60d)	p (General)
Pro-BNP Pre	3425.5 (855.7 – 10040.5)					<b>0.0001</b>
Pro-BNP Post	3772.5 (864 – 6844.7)	0.3				
Pro-BNP 30 días	2156.5 (502.2 – 6821.5)	0.1	<b>0.005</b>			
Pro-BNP 60 días	1423 (424.2 – 3159)	0.032	<b>0.002</b>	0.026		
Pro-BNP 90 días	1472.5 (271.2 – 2886)	<b>0.006</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.004</b>	0.023	

Se realiza Prueba Friedman y Wilcoxon. Se realiza ajuste valor p significativa a 0.01. Variables no paramétricas por mediana y percentiles (p25 y p75) y cualitativas por n y porcentaje.

## XV. DISCUSIÓN

La estenosis aórtica es un padecimiento con alta prevalencia en países industrializados, afectando principalmente al grupo etario mayor de 65 años, usualmente asociado a enfermedad degenerativa. En pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o elevado por comorbilidad el tratamiento de primera elección es la sustitución valvular aórtica con la implantación de prótesis aórtica transcáteter TAVR, con menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores.<sup>1-4</sup>

Esta valvulopatía produce disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) por incremento del estrés parietal, que a mediano y largo plazo a mostrado fuerte asociación con falla cardíaca y menor sobrevida, observándose niveles séricos del biomarcador de falla cardíaca Pro-BNP en pacientes sometidos a la implantación de TAVR, incluso a 2 años de seguimiento.<sup>17</sup>

El tratamiento médico no está bien establecido en los pacientes con estenosis aórtica posterior a implante de TARV. Los principales resultados de nuestro estudio mostraron que la administración de beta bloqueadores, en este caso bisoprolol, disminuyó los niveles de Pro-BNP en los pacientes sometidos a implante de TAVR. Este es el primer estudio en donde se demuestra la asociación de disminución del Pro-BNP en esta población con uso de betabloqueadores. Existen estudios en donde se han reportado los efectos tanto del carvedilol como del bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en donde se han reportado disminución de los niveles del Pro-BNP, así mismo, se vieron disminución en los niveles de troponinas y aumento de la FEVI en el grupo de bisoprolol con significancia estadística, esto a las 24 semanas del seguimiento, sin embargo hasta estos momentos no se había reportado este efecto en los pacientes sometidos a TAVR.<sup>22</sup>

Los beta bloqueadores disminuyen la frecuencia cardíaca por lo que incrementa el tiempo de eyección sistólica, además de reducir el gradiente pico y medio de la válvula aórtica, disminuyendo el consumo de oxígeno miocárdico así como la impedancia valvuloarterial, lo cual puede incrementar y mejorar la función miocárdica midiéndola con el índice volumen latido/consumo de oxígeno miocárdico.<sup>22</sup> Por lo que se puede sugerir que el uso de los beta bloqueadores en estos pacientes puede ser favorable para mejorar el resultado de los pacientes con estenosis aórtica grave posterior a que se implanta la TAVR.

En nuestro estudio se valoró las determinaciones del Pro-BNP en pacientes con estenosis aórtica que fueron sometidos a TAVR, y que se les inicio tratamiento con bisoprolol, encontrando que desde los primeros 30, 60 y 90 días posteriores al procedimiento hubo una reducción estadísticamente significativa, por lo que se cumplió el objetivo primario.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Hacen falta estudios para poder comparar estos resultados con un grupo control de pacientes con estenosis aórtica que son sometidos a TAVR y que no se iniciaron algún tipo de beta bloqueador, con la finalidad de poder enriquecer la evidencia a favor de un tratamiento médico bien establecido posterior a la sustitución valvular, así como, poder asociar el uso de los beta bloqueadores con desenlaces cardiovasculares y/o complicaciones posteriores al tratamiento. En el presente estudio piloto no se incluyó un grupo control ya que se esperaba encontrar de primer instancia bioseguridad del fármaco empleado en pacientes con estenosis aórtica con TAVR.

## **XVI. CONCLUSIONES**

En los pacientes con estenosis aórtica severa que son sometidos a TAVR y que posteriormente son tratados con beta bloqueador tipo bisoprolol, los valores de Pro-BNP se vieron disminuidos con respecto al valor posterior a la intervención percutánea con todos los puntos cortes de seguimiento y a 90 días de evolución, así como de forma general entre todos los valores, por lo que se puede considerar como una de las alternativas de tratamiento médico posteriores a la sustitución valvular aórtica en estos pacientes.

## XVII. REFERENCIAS.

1. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsostudy. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
2. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3515-3522.
3. Taniguchi T, Morimoto T, Takeji Y on behalf of the CURRENT AS registry Investigators, *et al*/Contemporary issues in severe aortic stenosis: review of current and future strategies from the Contemporary Outcomes after Surgery and Medical Treatment in Patients with Severe Aortic Stenosis registry *Heart* 2020;106:802-809.
4. Smith CR, Leon MB, Miller DC, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–9218.
5. Saito T, Yoshijima N, Hase H, *et al*/Impact of beta blockers on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the OCEAN-TAVI registry *Open Heart* 2020;7:e001269. doi: 10.1136/openhrt-2020-001269
- 6 Vishal Parikh, Candice Kim, Robert J. Siegel, Reza Arsanjani, and Florian Rader. Natriuretic Peptides for Risk Stratification of Patients With Valvular Aortic Stenosis. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8:373–380
- 7 Rajani R, Rimington H, Chambers J. B-type natriuretic peptide and tissue doppler for predicting symptoms on treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18:565–571.
- 8 Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302–2308. doi: 10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18.



- 9 Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, Vanoverschelde JL, Carayon A, Gueret P. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004;25:2048–2053. doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.033.
10. O’Leary JM, Clavel M, Chen S, et al. Association of Natriuretic Peptide Levels After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Subsequent Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1113–1123.
11. C.M. Otto, B. Prendergast, Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) 744–756.
- 12- R.G. Pai, N. Kapoor, R.C. Bansal, P. Varadarajan, Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement, *Ann. Thorac. Surg.* 82 (2006) 2116–2122.
13. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, Klersy C, Rossi MG, Pasotti E, Faletra FF, Siclari F, Minervini F, Moccetti T, Auricchio A. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102:749–754. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.055.
- 14 Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, Vanoverschelde JL. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1782–1786. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.051.
15. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005-11.
16. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 17;67(19):2263-2288.

17. Casper N. Bang, Anders M. Greve, Anne B. Rossebø, Simon Ray, Kenneth Egstrup, Kurt Boman, Christoph Nienaber, Peter M. Okin, Richard B. Devereux, and Kristian Wachtell. Antihypertensive Treatment With  $\beta$ -Blockade in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis and Association With Cardiovascular Events. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e006709
18. Rossi A, Temporelli PL, Cicoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, Magatelli M, Tavazzi L, Faggiano P. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;190:15-7.
19. B. Lung, A. Cachier, G. Baron, D. Messika-Zeitoun, F. Delahaye, P. Tornos, C. Gohlke-Bärwolf, E. Boersma, P. Ravaud, A. Vahanian, Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are somany denied surgery? *Eur. Heart J*. 26 (2005) 2714–2720.
20. Tae Soo Kang, MD, PhD,<sup>1</sup> and Sungha Park, MD. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;26(2):45-53.
21. Gutiérrez-Leonard, Hugo, Martín-Hernández, Patricia, Ojeda-Delgado, José L., Corona-Perezgrovas, Miguel A., Hernández-Jiménez, Lázaro, Fagoaga-Valdivia, Jorge, Blázquez-Cruz, María del R., Rebollo-Hurtado, Victoria, & Echeverría-Béliz, Pedro. (2019). Experiencia inicial en México con la prótesis aórtica transcatóter Evolut R por abordaje aórtico directo. *Archivos de cardiología de México*, 89(2), 117-122.
- 22.- Toyoda S, Haruyama A, Inami S, Amano H, Arikawa T, Sakuma M, Abe S, Tanaka A, Node K, Inoue T. Protective effects of bisoprolol against myocardial injury and pulmonary dysfunction in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 1;226:71-76.
- 23.- José López-Sendóna, Karl Swedbergb, John McMurrayc, Juan Tamargod, Aldo P. Maggionie, Henry Dargiee, Michal Tenderaf, Finn Waagsteinb, Jan Kjekshusg, Philippe Lechath, Christian Torp-Pedersen. Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (1): 65-90
- 24.- Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003 Apr 15;107(14):1884-90.

25.- Patel DN, Bailey SR. Role of BNP in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. Eur Heart J. 2004 Nov;25(22):1972-3. doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.001. PMID: 15541831.