



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS:

MEJORÍA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR CON SACUBITRILO/VALSARTAN
VERSUS IECA EN PACIENTES CON FISIOLÓGÍA DE CORAZÓN
UNIVENTRICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA EN EL HOSPITAL DE
CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Raymundo Daniel Reyes Zúñiga
Residente de segundo año de la Especialidad en Cardiología Pediátrica

TUTORES:

Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez
Jefa del servicio de Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI

Dr. Horacio Márquez González
Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CIUDAD DE MÉXICO, 29 FEBRERO 2024



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.

**“MEJORÍA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR CON SACUBITRILO/VALSARTAN VERSUS IECA
EN PACIENTES CON FISIOLÓGÍA DE CORAZÓN UNIVENTRICULAR E INSUFICIENCIA CARDIACA EN
EL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director de la UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. SERGIO RAFAEL CLAIRE GUZMÁN

Director Médico UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ

Director de la UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

Jefa de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. LUCELLI YÁÑEZ GUTIÉRREZ

Tutor de tesis
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ

Tutor de tesis
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

FEBRERO DEL 2024

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, a mis padres, mis hermanas, a mi novia y a todos los médicos que formaron parte de mi formación.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36048**.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 108**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 011 2018073**

FECHA **Miércoles, 16 de agosto de 2023**

Doctor (a) LUCELLI YAÑEZ GUTIERREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"MEJORÍA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR CON SACUBITRILO/VALSARTAN VS IECA EN PACIENTES CON FISIOLÓGÍA DE CORAZÓN UNIVENTRICULARE INSUFICIENCIA CARDIACA EN EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTROMEDICO NACIONAL SIGLO XXI"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Doctor (a) Horacio Márquez González
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36048

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO	3
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
DISEÑO DEL ESTUDIO	20
1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE.....	21
UBICACIÓN ESPACIAL	21
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	21
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
2. TIEMPO 0.....	22
3. EXPOSICIÓN.....	22
4. SEGUIMIENTO.....	22
5. DESENLACES.....	22
LOGÍSTICA DEL ESTUDIO.....	22
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	23
CONCEPTUALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
LOGÍSTICA	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
RECURSOS HUMANOS	27
RECURSOS FÍSICOS	28
RECURSOS MATERIALES	28
RECURSOS FINANCIEROS	28
DIFUSIÓN	28
PATROCINADORES	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIÓN.....	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS.....	41

RESUMEN

Introducción: Gracias a los avances médicos, la supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita compleja ha incrementado en los últimos años, observándose con ello, un aumento en el número de niños y adultos con cardiopatía congénita, mismos que requieren un seguimiento médico especializado de por vida. **Objetivo:** Determinar la mejoría de la función ventricular en pacientes con fisiología de corazón univentricular con insuficiencia cardíaca con tratamiento con Sacubitril/Valsartan versus IECA, en pacientes de 4 a 18 años en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Métodos:** Estudio observacional de tipo Cohorte intervenida en pacientes pediátricos con diagnóstico de corazón univentricular más insuficiencia cardíaca en tratamiento farmacológico con sacubitrilo/valsartán o IECA entre 4 a 18 años de edad, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se obtuvo la información requerida mediante la revisión del expediente clínico físico y electrónico. **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes para esta investigación, ya que contaban con el diagnóstico de inclusión de fisiología univentricular más insuficiencia cardíaca, además se encontraban con tratamiento médico para insuficiencia cardíaca. Del total de la muestra (n=13), 4 pacientes correspondían al sexo femenino (30.8%) y 9 pacientes correspondían al sexo masculino (69.2%). Todos los pacientes contaban como tratamiento paliativo cirugía de Fontan, la cual presentó un promedio de edad al momento de realizarse de 8 años (8-10 años) y la edad promedio actual de los pacientes fue de 17 años con un intervalo de 16 a 18 años. **Conclusión:** El 50% de pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica con diagnóstico de fisiología univentricular, en tratamiento con Sacubitrilo/Valsartán presentarán mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo único, además todos los pacientes en tratamiento médico para insuficiencia cardíaca presentarán mejoría en la clase funcional.

ANTECEDENTES

Una cardiopatía congénita (CC) se define como malformaciones cardíacas o de sus grandes vasos presentes al nacimiento y que se originan en las primeras semanas de gestación por factores que actúan alterando o deteniendo el desarrollo embriológico del sistema cardiovascular.¹

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo la incidencia estimada de CC es de 4-5 por cada 1000 nacimientos². En México, no existen bases de datos que registren de forma sistematizada su frecuencia, por lo que el cálculo se basa en una prevalencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos y extrapolado a la natalidad, se esperan 18,000 a 20,000 casos nuevos por año³.

Las CC se consideran la primera causa de hospitalización en recién nacidos con malformaciones congénitas. De acuerdo con el reporte del Instituto nacional de Estadística y Geografía (INEGI) 2013 representan la segunda causa de muerte en niños mexicanos menores de 5 años¹.

Un análisis de 2257 pacientes con cardiopatía congénita realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mostró que la persistencia del conducto arterioso representó 20% de los casos, situación muy explicable por la altura a la que, con respecto al nivel del mar, está la Ciudad de México y zonas conurbadas; le siguió la comunicación interatrial (16.8%), comunicación interventricular (11%), tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con comunicación interventricular (9.3%), coartación aórtica y estenosis pulmonar (3.6%) respectivamente y la conexión anómala total de venas pulmonares (3%). Es evidente que, si se comparan los dos reportes sobre frecuencias de cardiopatías congénitas, aquellas que son secundarias a un defecto troncoconal, como la tetralogía de Fallot, son más frecuentes (9.3% vs 3.3%) y que la incidencia de conexión anómala total de venas pulmonares es también en forma significativa mayor (3% vs 0.8%). Ha sido mencionado que las cardiopatías por alteraciones troncoconales son más frecuentes en Japón con respecto a los Estados Unidos. Una situación similar es la encontrada en diversos estudios realizados en pacientes de países asiáticos, incluida

India y países africanos, en los que la frecuencia de la tetralogía de Fallot, se da en el rango de 12% a 21%; asimismo, la frecuencia de la conexión anómala total de venas pulmonares es mayor con variaciones de 2.1% a 14.9%. Se ha establecido la posible similitud genética con los nativos de Asia lo que, en parte, podría explicar esta parecida frecuencia en tipos de cardiopatías congénitas.⁴

La cardiopatía congénita funcionalmente univentricular, en la que solo un ventrículo está completamente desarrollado, plantea un problema clínico complejo. Las estimaciones de la incidencia de esta entidad de la enfermedad oscilan entre 0.08 y 0.4%, por cada 1000 nacimientos. Este tipo de cardiopatía congénita funcionalmente univentricular implica diferentes diagnósticos morfológicos, los más comunes de los cuales son el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (25 a 67% de corazones univentriculares), atresia tricuspídea (15-24%) y el ventrículo izquierdo de doble entrada (14-18%). Se estima que actualmente hay alrededor de 22.000 pacientes en Europa y alrededor de 50.000 en los Estados Unidos.⁵

ETIOLOGÍA

Estudios epidemiológicos han sugerido que hasta en un 20 a 30% de los casos de cardiopatía congénita se puede identificar una causa genética o ambiental responsable, con la siguiente distribución:

- Trastornos de un único gen: 3-5%
- Aneuploidías o anomalías cromosómicas: 8-10%
- Variación en el número de copias: 3-25% como parte de un síndrome o 3-10% como cardiopatía aislada.
- Causa ambiental: es identificable en un 2% de los casos.

El resto de las cardiopatías congénitas, de causa inexplicada, se asume que se deben a un conjunto de causas oligogenéticas o que combinan factores genéticos y ambientales.⁶ Entre las causas no genéticas identificadas, se encuentran los teratógenos (pesticidas, dioxinas), la exposición materna a fármacos teratotóxicos como la talidomida o la isotretinoína o las infecciones del grupo TORCH, fundamentalmente la rubeola. Además,

cada día se van sumando otros factores del entorno identificados como posibles responsables de defectos cardiacos congénitos como determinados fenotipos de diabetes mellitus, la hipercolesterolemia o la obesidad.⁷

CLASIFICACIÓN DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La EUROCAT define 16 subgrupos estándar de cardiopatía congénita, ellos utilizan una clasificación de gravedad jerárquica previamente definida, basada en la tasa de mortalidad perinatal para cada uno de estos subgrupos, con 3 clases, de I (Alta mortalidad perinatal) a III (baja mortalidad perinatal):

-Alta mortalidad (grupo I): Ventrículo único, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, corazón derecho hipoplásico, anomalía de Ebstein y atresia tricuspídea.

-Mortalidad intermedia (grupo II): Atresia pulmonar, tronco arterioso común, canal AV, transposición de grandes arterias, atresia/estenosis de la válvula aórtica, tetralogía de Fallot, coartación aórtica, conexión anómala parcial de venas pulmonares, doble salida del ventrículo derecho o izquierdo, Conexión atriventricular discordante, isomorfismo auricular, ventana aortopulmonar, cor triatriatum.

-Baja mortalidad (grupo III): CIV, CIA, estenosis pulmonar, sin otras cardiopatías adicionales clasificadas como de intermedia o alta mortalidad.⁸

Sin embargo, estas cardiopatías se podrían clasificar en cardiopatías reparables (CIV, CIA, Coartación aórtica, etc), que mantendrán una fisiología biventricular y cardiopatías no reparables (entre las que se incluyen todas las clasificadas según EUROCAT como de alta mortalidad), que serán llevadas a una fisiología univentricular. En esta situación, o bien existe una anatomía tan compleja que hace imposible la reparación o bien existe un hipodesarrollo de alguno de los ventrículos, que condiciona *per se* la fisiología univentricular.

Es en la atresia tricuspídea, en el año de 1971, en la que Fontan, Kreutzer y sus colegas establecieron por primera vez la posibilidad de una cirugía “reparadora” (en realidad paliativa).⁹

Hoy en día, la paliación de estas cardiopatías hacia la circulación de Fontan definitiva se realiza en 3 estadios.

Primer estadio

La anatomía de base condiciona el camino, de tal manera que en determinadas cardiopatías será necesaria una intervención en periodo neonatal, denominándose ésta, primer estadio de la fisiología univentricular. Posteriormente todos los pacientes serán sometidos a una segunda (en algunos casos primera) cirugía de derivación cavopulmonar superior o segundo estadio de fisiología univentricular, en el que se realiza una conexión de la vena cava superior (VCS) a la arteria pulmonar. Y finalmente se realizará el tercer estadio o cirugía de derivación cavopulmonar total o cirugía de Fontan.

Así, podemos clasificar las cardiopatías que irán dirigidos a fisiología univentricular en los siguientes grupos:

- Cardiopatías congénitas con hipoplasia del ventriculo derecho (VD).
- Cardiopatías congénitas con hipoplasia del ventrículo izquierdo (VI).

Las cardiopatías congénitas con hipoplasia del VD son:

- a. Atresia tricuspídea, atresia pulmonar con septum íntegro y circulación coronaria dependiente del ventriculo derecho.
- c. Anomalía de Ebstein grave.
- d. Canal AV desbalanceado con hipoplasia/estenosis del componente derecho e hipoplasia del ventrículo derecho.
- e. Doble entrada a ventrículo único de morfología izquierda.

En todos estos pacientes el resultado final es la presencia de un VD hipoplásico, un VI con morfología normal, aunque generalmente dilatado e hipertrófico, y de una aurícula derecha (AD) dilatada. No son cardiopatías susceptibles de reparación y por tanto la intervención será paliativa siendo el objetivo final la operación de Fontan.

En función de la anatomía y flujo pulmonar pueden dividirse en tres grandes grupos:

- a. Flujo pulmonar disminuido
- b. Flujo pulmonar normal
- c. Flujo pulmonar aumentado.

Las cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar disminuido desde el nacimiento hasta la intervención, el objetivo del tratamiento será asegurar el flujo pulmonar, que se hará a través del conducto arterioso, manteniendo este abierto mediante infusión de prostaglandinas (PGE). La intervención quirúrgica va destinada a establecer una fuente segura y equilibrada de flujo pulmonar, es decir, establecer un adecuado equilibrio entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico.

Puede realizarse de forma quirúrgica, mediante la colocación de una fístula sistémico pulmonar, o, más recientemente, se han desarrollado técnicas de forma percutánea, mediante el implante de un stent en el conducto arterioso.

Las cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar aumentado, son aquellas cardiopatías que precisarán intervención para controlar el hiperflujo pulmonar que condiciona sobrecarga de volumen cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se consigue con la colocación de un bandaje en la arteria pulmonar.

Las cardiopatías con hipoplasia del VD y flujo pulmonar normal, son cardiopatías que probablemente no precisen de ninguna intervención neonatal y se hará directamente el segundo estadio de derivación cavopulmonar superior.

Las cardiopatías con hipoplasia de VI

Se diferencian tres grandes grupos:

- a. Síndrome de VI hipoplásico (SVIH), que es una cardiopatía cianógena que consiste en la presencia de un VI hipodesarrollado con hipoplasia/atresia de la válvula aórtica y mitral, así como hipoplasia de la aorta ascendente.
- b. Doble salida del ventrículo derecho con atresia, hipoplasia u obstrucción mitral y vasos normorelacionados o transpuestos.
- c. Canal AV desbalanceado con hipoplasia, estenosis o atresia mitral e hipodesarrollo del VI.

El día de hoy existen dos opciones de tratamiento de este grupo de cardiopatías:

- Paliación hasta la circulación de Fontan, a través de 3 estadios
- Transplante cardíaco.

Primer estadio en las cardiopatías tipo SVIH:

En los pacientes con SVIH, el flujo sistémico depende de la presencia del ductus arterioso, que desde el nacimiento hasta que se realiza la primera intervención debe mantenerse abierto con perfusión de PGE. La cirugía va destinada a establecer una fuente segura de flujo pulmonar y reconstruir la aorta para asegurar el gasto sistémico.¹⁰ Existen 3 opciones quirúrgicas como primer estadio, que se realizan en torno a la primera semana de vida:

-Cirugía de Norwood clásico: consiste en la reconstrucción de la aorta ascendente con parche y anastomosis de AP y Ao estableciendo continuidad con el arco aórtico, ampliación de la CIA, ligadura del ductus y colocación de shunt sistémico- pulmonar como fuente de flujo pulmonar (habitualmente se utiliza la fístula de Blalock Taussig).¹¹

-Cirugía de Norwood-Sano: en esta cirugía se realiza la reconstrucción de la aorta ascendente al igual que en la cirugía de Norwood clásico y se establece como fuente de flujo pulmonar un conducto directamente desde el ventrículo derecho a la rama izquierda de la arteria pulmonar, de tal manera que se mantiene un flujo pulsátil desde el corazón a las pulmonares y no se produce robo diastólico del flujo aórtico (y por tanto de la perfusión coronaria), pero como inconveniente presenta una ventriculotomía del ventrículo único derecho.¹²

-Cirugía de Norwood híbrido: se trata de un procedimiento paliativo en el que se implanta por vía percutánea un stent en el conducto arterioso y se realiza por vía quirúrgica un bandaje de las ramas pulmonares con objetivo de controlar el flujo pulmonar. Igualmente, el equilibrio del flujo pulmonar y sistémico dependerá de las resistencias pulmonares/sistémicas y del grado de obstrucción de los bandajes en ramas pulmonares.¹³

Segundo estadio

El segundo estadio en este tipo de cardiopatías consiste en desconectar la VCS (o las dos VCS derecha e izquierda si es el caso) de la AD y conectarla directamente a la arteria pulmonar derecha (o derecha e izquierda si es el caso) y cierre del shunt sistémico-pulmonar creado en el primer estadio. De esta manera el flujo pulmonar llegará desde la VCS de forma pasiva y a favor de gravedad, a las arterias pulmonares.

Tercer estadio

El tercer estadio consiste en realizar la derivación cavopulmonar total o circulación de Fontan, en la que el ventrículo único queda para bombear la sangre al territorio sistémico, llegando la sangre al territorio pulmonar de forma pasiva desde las venas cavas.

El motivo de la realización del circuito de Fontan en estadios es la adaptación de la circulación al crecimiento y fisiología del niño, de tal manera que en el periodo de neonato las presiones y las resistencias vasculares pulmonares son elevadas y aún en el lactante (<2 años) el retorno venoso superior es más predominante y el árbol pulmonar aún es pequeño e inmaduro y es a partir de los 2-3 años cuando aumenta progresivamente el retorno venoso inferior y el árbol pulmonar se considera de un tamaño y desarrollo suficiente para completar el circuito.¹⁰

FISIOLOGÍA UNIVENTRICULAR DEFINITIVA O CIRCULACIÓN DE FONTAN

La supervivencia de los pacientes en fisiología univentricular ha aumentado de manera importante en las últimas décadas. Kverneland et al, lo representan así en su revisión publicada en 2018, en la que se puede ver como en la era 1990-2009 la supervivencia de los pacientes en estadio de Fontan a 15 años se estima en el 90%.¹⁴

El grupo de la clínica Mayo, reporta una supervivencia global a 10, 20 y 30 años del 74, 61 y 43% respectivamente, pero reseñando una importante mejoría de la supervivencia en la era quirúrgica más reciente, a partir de 2001, en la que obtienen una supervivencia a 10 años del 95%.¹⁵

El principio de Fontan establece que la sangre del retorno venoso sistémico puede llegar a las arterias pulmonares sin ser impulsada por una bomba.

El sistema cardiovascular normal consiste en la presencia de dos circuitos conectados en serie, el circuito pulmonar y el circuito sistémico, que son impulsados por dos bombas que funcionan de manera sincronizada.

En esta situación el gasto cardiaco sistémico depende de varios factores como son la frecuencia cardiaca (FC), la contractilidad del ventrículo, la precarga y la poscarga, de tal manera que un aumento de FC o contractilidad o una caída de la poscarga pueden aumentar el gasto cardiaco sistémico. Es importante señalar que el incremento del gasto cardiaco es muy dependiente de la reserva de precarga.

En la circulación de Fontan existe un único ventrículo funcional que bombea la sangre al territorio sistémico, y no existe bomba para impulsar la sangre hacia las arterias pulmonares, ya que las venas sistémicas están directamente conectadas a las arterias pulmonares, de tal manera que la sangre se dirige a los pulmones desde el territorio sistémico de manera pasiva.

El seguimiento del paciente en circulación de Fontan incluye el control clínico periódico, acompañado de analítica con evaluación del estado nutricional, perfil de hierro, electrolítico, hepático y renal, hemograma, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografía abdominal y ergoespirometría. La periodicidad de las pruebas es variable según cada centro, y debe además individualizarse en función de la situación clínica del paciente.¹⁰

Las guías europeas/americanas de 2018 de manejo del adulto con circulación de Fontan establecen el seguimiento con ecocardiograma o Resonancia Magnética cardiaca anualmente tras la instauración del Fontan.¹⁶

Complicaciones del sistema de Fontan.

La circulación de Fontan es frágil, y a pesar del aumento de supervivencia de estos pacientes está bien documentado que a largo plazo existe un riesgo continuado de fracaso. Se describe un fallo del Fontan en aproximadamente el 30% de los pacientes a 20 años del seguimiento.¹⁷

El fracaso del Fontan se define como aquella situación en la que la circulación de Fontan no es capaz de mantener las demandas metabólicas del organismo o mantener un efectivo retorno venoso sistémico y/o linfático. Esta situación conlleva finalmente la necesidad o indicación de trasplante cardíaco, de “takedown” del Fontan o produce la muerte.¹⁸

Se trata de una situación compleja, que se produce por múltiples factores:

-Factores estructurales: La presencia de insuficiencia de la válvula AV o de la/las sigmoidea/s suponen una sobrecarga de volumen que deteriora el ventrículo.

- Trastornos del ritmo.

- Disfunción ventricular sistólica: la disfunción ventricular del ventrículo único sistémico en esta situación condiciona la aparición de los síntomas clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva con disminución de la fracción de eyección y precisa del mismo tratamiento médico, si bien en este grupo de pacientes la evidencia existente es más bien limitada.¹⁷
- Elevación progresiva de las resistencias vasculares pulmonares
- Aparición de cianosis en relación con el desarrollo de fístulas arteriovenosas, colaterales veno-venosas que aparecen en respuesta a presión venosa elevada, o mantener la fenestración realizada en el momento de la cirugía, lo que supone además una sobrecarga de volumen.

De acuerdo con esto, la clínica del paciente con Fontan fracasado incluye el deterioro de la clase funcional con la incapacidad para realizar esfuerzos progresivamente menores, aparición de congestión hepática, ascitis o edemas periféricos.¹⁸

Además derivado de la situación crónica de la presión venosa central elevada y bajo gasto cardiaco, que tendrá efecto en todos los órganos, se pueden presentar las siguientes complicaciones:

- Disfunción del sistema linfático: Enteropatía perdedora de proteínas y bronquitis plástica.
- Enfermedad hepática asociada a fallo de Fontan.
- Enfermedad renal crónica.
- Fenómenos tromboembólicos.

Evaluación del paciente con falla de Fontan

La evaluación del paciente con sospecha de fracaso del Fontan incluye la realización de un estudio completo, clínico, analítico, estudio de imagen, cateterismo cardiaco y evaluación de la función de otros órganos.

Deberá realizarse:

- Historia clínica detallada: interrogar síntomas, tiempo de evolución.
- Exploración física en busca de signos sugerentes de fallo: edemas, cianosis, ascitis, hepatomegalia.
- Ecocardiograma: Evaluación de la función ventricular, presencia o no de insuficiencias valvulares, presencia o no de fenestración, velocidad y permeabilidad del conducto de

Fontan, lesiones residuales intracardiacas (obstrucción al tracto de salida) o extracardiacas (coartación de aorta, estenosis de ramas).

- Electrocardiograma: Detección de trastornos del ritmo.
- Ergoespirometría: Evaluación de la capacidad funcional y del VO₂.
- Pruebas de laboratorio: Hemograma, perfil hepático (transaminasas y GGT) y renal (Cr, Cistatina C, urea), albúmina y proteínas totales, péptidos natriuréticos, estudio tiroideo, alfa-1 antitripsina fecal.
- Resonancia magnética cardiaca: Estudio de función ventricular, estimación de Qp/Qs y de presencia de colaterales. Considerar estudio del sistema linfático.
- Cateterismo cardiaco: estudio hemodinámico con registro de presiones y oximetrías, estudio anatómico del circuito de Fontan. Puede incluir, si procede, el tratamiento de lesiones susceptibles de manejo percutáneo.
- Evaluación multidisciplinar por otros especialistas: Digestivo, Nefrología.¹⁸

INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca (IC) en los Estados Unidos es bien reconocida como un importante problema de salud pública, con más de 900.000 ingresos hospitalarios anuales en los Estados Unidos y más de 250 000 muertes al año. La gran mayoría de la insuficiencia cardíaca ocurre en adultos. En los niños, el alcance del problema está menos definido, pero los datos recientes del Registro de Miocardiopatía Pediátrica sugieren una incidencia anual de 1,13 casos de miocardiopatía por cada 100.000 niños.¹⁹

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico complejo que resulta de diversas causas primarias y secundarias, y de vías compartidas de progresión de la enfermedad, que se correlacionan con una mortalidad, morbilidad y costo sustanciales.

La Sociedad de Internacional para el Trasplante de Corazón y Pulmón define la insuficiencia cardíaca pediátrica (IC) como “un síndrome clínico y fisiopatológico que resulta de la disfunción ventricular, el volumen o la sobrecarga de presión, solo o en combinación. En los niños, conduce a signos y síntomas característicos, como un crecimiento deficiente, dificultades para alimentarse, dificultad respiratoria, intolerancia al ejercicio y fatiga, y se asocia con anomalías circulatorias, neurohormonales y moleculares”.²⁰

La cardiopatía congénita se asocia con frecuencia con disfunción ventricular, volumen o sobrecarga de presión. La insuficiencia cardiaca en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita tiene varias causas, algunas de las cuales se superponen con las causas de la miocardiopatía, lo que resulta en mecanismos distintos y compartidos que conducen a la disfunción ventricular y a la manifestación clínica de la insuficiencia cardiaca.²¹

La Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología define a la insuficiencia cardiaca como un “síndrome clínico complejo que puede resultar de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional que perjudique la capacidad del ventrículo para llenar o expulsar sangre”.

Los criterios para el diagnóstico de la IC son en gran medida clínicos, y se han propuesto varios sistemas de clasificación de diagnóstico estandarizados.²² La IC pediátrica abarca una gama más amplia de hallazgos que la IC en adultos, en parte debido a la variedad de edades de presentación. La conocida clasificación de insuficiencia cardiaca de la Asociación del Corazón de Nueva York no se aplica bien a los niños y, a nivel práctico, se cree que carece de la sensibilidad necesaria para evaluar y capturar la progresión de la gravedad de la IC en los niños. Por esta razón la Clasificación de Insuficiencia Cardiaca de Ross se desarrolló para la evaluación de bebés con insuficiencia cardiaca, y se desarrolló una Clasificación de Ross modificada para aplicarse a rangos de edad adicionales de los niños.²³ (Tabla 1).

Tabla 1	
Clasificación de Ross (Ross et al., 1987)	
Clase	Asintomático
Clase I	Asintomático.
Clase II	Taquipnea leve o diaforesis con la alimentación en bebés. Disnea por esfuerzo en niños mayores.
Clase III	Taquipnea marcada o diaforesis con la alimentación en bebés. Tiempos de alimentación prolongados con retraso del crecimiento debido a insuficiencia cardiaca. En niños mayores, disnea marcada por esfuerzo.
Clase IV	Síntomas como taquipnea, retracciones, gruñidos o diaforesis en reposo.
Ross R, Daniels S, Schwartz D, Hannon D, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. Am J Cardiol. 1987; 59: 911-914	

Tratamiento de insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca pediátrica incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA), beta bloqueadores, diuréticos, antagonistas de los receptores de aldosterona, digoxina y anticoagulantes, todos los cuales se basan en estudios clínicos de insuficiencia cardiaca en adultos.²⁴

El primer gran ensayo aleatorizado de farmacoterapia en insuficiencia cardiaca pediátrica se publicó en 2007, en el que el carvedilol, un bloqueador beta y alfa bloqueador no selectivo, no cumplió con el criterio de valoración principal de empeorar la insuficiencia cardiaca y mortalidad en pacientes de 8 meses a 14 años, a pesar de que el fármaco mostró beneficios en poblaciones adultas con insuficiencia cardiaca.

Sacubitrilo/Valsartán (también conocido por la designación de Novartis LCZ696) es un inhibidor de neprilisina y bloquea el sistema renina angiotensina aldosterona. Después de la administración oral, el sacubitrilo/valsartán se disuelve rápidamente y produce

sacubitrilo y valsartán. El valsartán es un bloqueador del receptor de angiotensina II tipo 1, que previamente ha demostrado ser beneficioso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos. Sacubitrilo es un profármaco que se hidroliza más a través de las esterasas a sacubitrilato, un inhibidor potente y selectivo de la neprilisina. El nivel de péptidos natriuréticos fisiológicamente activos circulantes aumenta debido a la inhibición de la neprilisina, lo que da como resultado una mejora de las acciones natriurética, diurética y vasodilatadora. Esta inhibición simultánea de ambos mecanismos (Sistema renina angiotensina aldosterona y neprilisina), corrige el desequilibrio de los factores neurohumorales en la insuficiencia cardíaca y es considerado el mecanismo por el cual el sacubitrilo/valsartán beneficia en la insuficiencia cardíaca.²⁵

El ensayo Comparación prospectiva del antagonista del receptor de angiotensina (Valsartan) y el inhibidor de neprilisina (Sacubitril) con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Enalapril) para determinar el impacto en la mortalidad y morbilidad global en insuficiencia cardíaca (PARADIGM-HF) se realizó en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca de 2009 a 2014 e incluyó 8399 pacientes en 47 países. Los resultados del ensayo han demostrado que el sacubitrilo/valsartán es superior al enalapril en la reducción de los riesgos tanto de muerte súbita cardíaca como de muerte por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; también se ha demostrado que reduce el riesgo de hospitalización y progresión de la insuficiencia cardíaca.²⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las malformaciones congénitas representan la mayor parte de causa de insuficiencia cardíaca en niños, que ocurre en 8 de cada 1000 nacidos vivos de los cuales 1-2 de cada 1000 desarrollan insuficiencia cardíaca. Casi el 40% de los niños en norteamérica con insuficiencia cardíaca por cardiopatía se someten a trasplante de corazón o mueren dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico. A diferencia de la insuficiencia cardíaca en adultos, ha habido pocos resultados en ensayos clínicos realizados en niños con insuficiencia cardíaca. Como resultado, las recomendaciones de tratamiento actuales para niños se deducen principalmente de datos clínicos de adultos.

En pacientes con fisiología de corazón univentricular con insuficiencia cardíaca la elección del tratamiento médico muestra a veces un reto, por lo que este estudio intentará determinar si el tratamiento con Sacubitril/Valsartán ofrece mejor beneficio clínico en comparación con el tratamiento con Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina en estos pacientes.

Por todo lo anterior que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Existirá mejoría de la función ventricular con Sacubitril/Valsartan versus IECA en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardíaca dentro del HC CMN SXXI?

- Acrónimo PICO

P: Pacientes con fisiología univentricular en tratamiento con sacubitril/valsartan vs IECA con falla cardíaca.

I: Observar si mejorará la función ventricular solicitando resonancia magnética basal y posterior a 6 meses o más con tratamiento con sacubitril/valsartan vs IECA y falla cardíaca

C: Ver el antes y después del tratamiento con sacubitril/valsartan vs IECA en pacientes con fisiología univentricular y falla cardíaca.

O: Determinar si la respuesta será adecuada en estos pacientes con fisiología univentricular.

- Acrónimo FINER:

F: Puede realizarse en el centro donde va a realizarse el estudio.

I: Es una pregunta en la cual se desconoce si el tratamiento con sacubitril/valsartan vs IECA para falla cardiaca ayuda a mejorar la calidad de vida y la función ventricular.

N: Es novedoso, no se ha realizado en el HC CMN SXXI.

E: Se realizarán resonancias magnéticas cardiacas para valorar función ventricular de control posterior a los 6 meses de iniciar el tratamiento para falla cardiaca, previo consentimiento de familiar.

R: Relevante porque los resultados pueden ayudarnos a establecer o realizar ajuste de tratamiento en estos pacientes en especial.

JUSTIFICACIÓN

En México, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca pediátrica incluye el uso de IECA, bloqueadores de receptores de angiotensina, beta bloqueadores, diuréticos, antagonistas de los receptores de aldosterona y digoxina, los cuales se basan en estudios clínicos de insuficiencia cardiaca en adultos.

Además en el Hospital de Cardiología CMN SXXI no se cuenta con información que nos sustente la mejoría clínica de pacientes con tratamiento a base de Sacubitrilo/valsartán o tratamiento con IECA, por lo que contar con esta información nos ayudará a tomar decisiones en base al tratamiento en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardiaca.

OBJETIVOS

GENERAL

1.- Determinar si presentarán mejoría de la función ventricular en pacientes con fisiología de corazón univentricular con insuficiencia cardiaca con tratamiento con Sacubitril/Valsartan versus IECA, en pacientes de 4 a 18 años en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ESPECÍFICOS

1.- Se determinará el género más frecuente en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardiaca en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

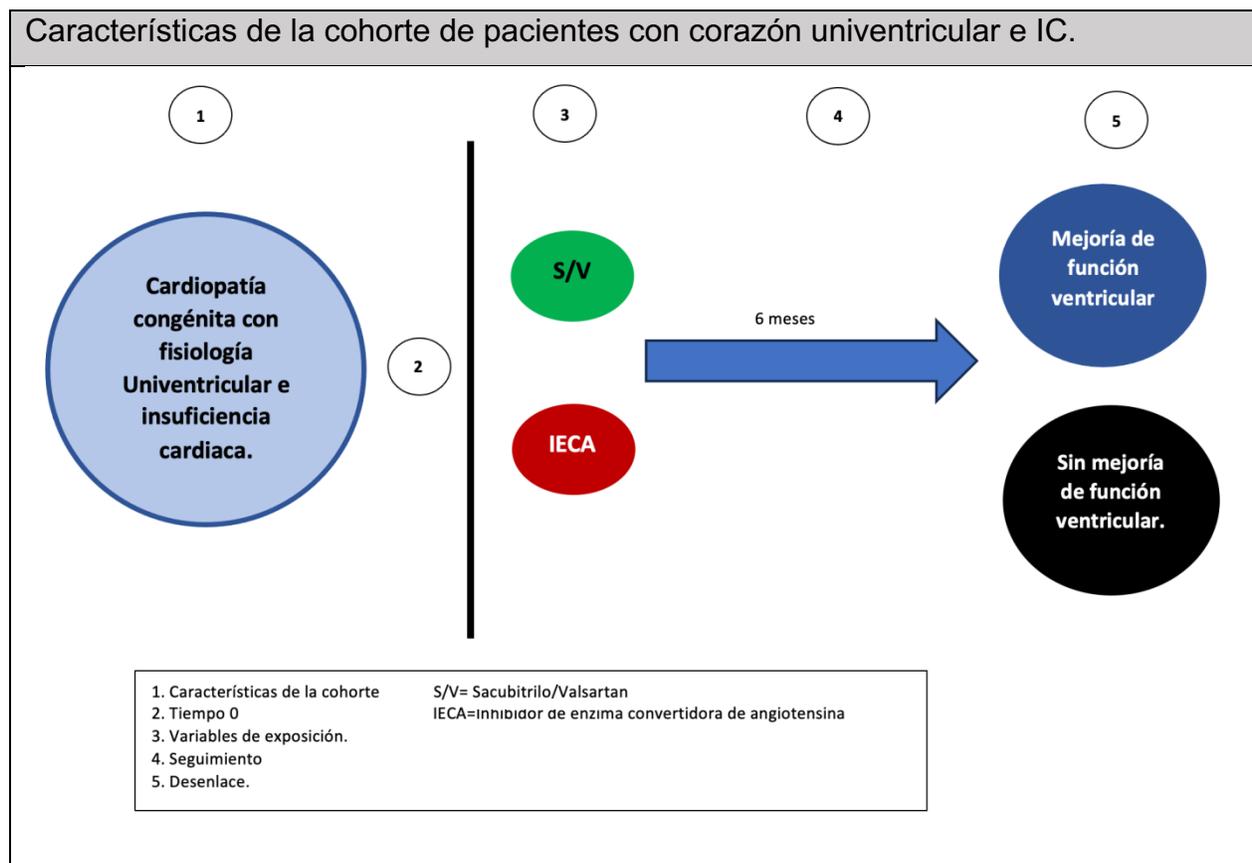
2.- Se establecerá la edad más frecuente en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardiaca en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para contestar la pregunta de investigación se realizó un estudio observacional de tipo Cohorte intervenida en pacientes pediátricos con diagnóstico de corazón univentricular más insuficiencia cardiaca en tratamiento farmacológico con sacubitrilo/valsartán o IECA entre 4 a 18 años de edad, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- A) Por intervención del investigador: Observacional.
- B) Por relación causal: de la causa el efecto.
- C) Por el tipo de análisis: Cohorte



1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

UBICACIÓN ESPACIAL

Pacientes del servicio de cardiología pediátrica del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de corazón univentricular más insuficiencia cardiaca en tratamiento farmacológico con sacubitrilo/valsartán o IECA entre 4 a 18 años de edad, que cuenten con resonancia magnética previo al inicio de tratamiento con sacubitril/valsartán o IECA y 6 meses posterior al tratamiento en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN ELEGIBLE O DIANA:** Pacientes pediátricos derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acuden al servicio de Cardiopatías congénitas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **POBLACIÓN MUESTRA:** se seleccionaron mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, de acuerdo al cumplimiento de los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

-Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de cuatro años, atendidos en el servicio de Cardiopatías Congénitas, con fisiología univentricular, seguidos en la clínica de Corazón Univentricular, que cuenten con resonancia magnética previa al inicio de tratamiento y por lo menos 6 meses posterior al tratamiento con sacubitril/valsartan o IECA, en el Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

-Pacientes que no cumplan con el diagnóstico establecido.

-Pacientes que a pesar de presentar fisiología univentricular e insuficiencia cardiaca, no se encuentren en tratamiento con sacubitrilo/valsartán o IECA.

2. TIEMPO 0

Se definió como tiempo inicial al momento del inicio del tratamiento con Sacubitrilo/Valsartan o IECA en pacientes con fisiología univentricular e insuficiencia cardiaca.

3. EXPOSICIÓN

Mejoría o deterioro de función ventricular medida por fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

4. SEGUIMIENTO

El seguimiento de la variable dependiente se garantizó mediante la información proporcionada en la clínica de corazón univentricular en periodo de inicio de tratamiento y 6 meses posterior a su inicio.

5. DESENLACES

Mejoría o deterioro de función ventricular medida por fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posterior a 6 meses de tratamiento.

LOGÍSTICA DEL ESTUDIO

1. Se revisaron los censos de todos los pacientes candidatos y con criterios de elegibilidad de ingreso a la cohorte.
2. Fuentes primarias de investigación.
3. Análisis intermedio sobre la calidad de la información antes de ser llenada la base de datos.
4. Los pacientes que presenten datos incompletos serán revisados sistemáticamente de acuerdo al seguimiento de las consultas de la clínica de corazón univentricular y pudo completarse la información con estudios de actualización
5. Se construirá una base de datos que será analizada.

TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de Medición	Indicador
VARIABLES INDEPENDIENTES					
Edad	La fecha de nacimiento registrada en el expediente hasta el día que se realice el análisis.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo, contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Ordinal	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	La referida en el expediente.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
Cardiopatía congénita	Malformación estructural del corazón o los grandes vasos debido a un desarrollo anormal de éste antes del nacimiento.	Diagnosticadas mediante ecocardiograma -Canal Atrioventricular -Transposición de grandes vasos -Atresia pulmonar con septum íntegro -Atresia pulmonar con CIV -Atresia tricuspídea -Anomalía de Ebstein. Obtenida del ECE.	Cualitativa	Nominal	Acianógena flujo pulmonar normal Acianógena flujo pulmonar aumentado Cianógena flujo pulmonar normal Cianógena flujo pulmonar aumentado
VARIABLES DEPENDIENTES					
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) basal.	Porcentaje de sangre que el ventrículo sistémico expulsa en cada latido medido por ecocardiografía o resonancia magnética.	Medida por ecocardiograma, reportado en ECE antes de iniciar el tratamiento médico.	Cuantitativa	Continua	>50% 40-50% <40%
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) a los 6 meses de iniciado el tratamiento médico.	Porcentaje de sangre que el ventrículo sistémico expulsa en cada latido medido por ecocardiografía o resonancia magnética.	Medida por ecocardiograma, reportado en ECE 6 meses después de haber iniciado el tratamiento médico.	Cuantitativa	Continua	>50% 40-50% <40%
Clasificación NYHA	Método utilizado para la clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca	Obtenido del ECE.	Cualitativa	Ordinal	I II III

					IV
Clasificación de Ross	Método utilizado para la clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca desde recién nacidos hasta los 6 años de edad.	Obtenido del ECE	Cualitativa	Ordinal	I II III IV
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, fármacos que se utilizan en el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica.	De acuerdo a lo consignado en su expediente electrónico (ECE)	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Sacubitrilo / valsartán	Inhibidor de la neprilisina y antagonista del receptor de angiotensina, fármaco que se utilizan en el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica.	De acuerdo a lo consignado en su expediente electrónico (ECE)	Cualitativa	Dicotómica	Si No

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, en el cual describe como:

- Categoría II ó investigación con riesgo mínimo a los estudios prospectivos que empleen el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiograma, extracción de sangre por punción venosa, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, estudio de gabinete sin utilizar contraste (resonancia magnética), investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este reglamento.

Por lo cual el presente estudio se encuentra considerado dentro de la Categoría II, ya que al ser un estudio cohorte intervenida, se realizó, en algunos pacientes, un estudio de gabinete (Resonancia magnética sin contraste), previa firma de consentimiento informado, en aquellos pacientes que no cuenten con dicho estudio, por lo menos 6 meses posterior al inicio del tratamiento, para observar la modificación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posterior al tratamiento médico de falla cardiaca con sacubitrilo/valsartan o IECA.

Respeto de la autonomía: De acuerdo a la Declaración de Helsinki en su reunión 2013, se respetará la confidencialidad de la identidad de los pacientes asignando una contraseña alfa-numérica (que solo los investigadores principales podrán conocer); no se divulgará la identidad bajo ninguna circunstancia durante el proceso de divulgación científica. Se solicitará carta de consentimiento informado a los padres en caso de que el paciente sea menor de edad y asentimiento en mayores de 18 años, a quienes se les solicite autorización para análisis de los datos clínicos con fines de investigación.

- Justicia: Este principio no se ve afectado ya que fueron incluidos los pacientes de la clínica de corazón univentricular.
- Beneficiencia y no Maleficiencia: Los sujetos de investigación no obtuvieron beneficios directos de su participación, hacia el interior del servicio de Cardiopatías Congénitas los resultados deberán ser dados a conocer para modificar conductas terapéuticas o de los procesos de atención para mejoras en la calidad de atención.

Motivo

Proceso de solicitud de carta de consentimiento informado: Se solicitaró a los responsables legales que leyeran y firmaran la carta de consentimiento informado para que conozcan que la información que fue empleada, se hizo con fines de investigación, esta situación se realizará por cita (específicamente con este fin), los días sábado en la oficina de Cardiopatías Congénitas con los responsables del proyecto que a continuación se mencionan: Dr. Raymundo Daniel Reyes Zúñiga investigador responsable, Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez, tutora de la investigación, Dr. Horacio Márquez González tutor de la investigación. Una vez que las dudas quedaron aclaradas se guardaron los datos personales (en resguardo en la Jefatura del Servicio) en una base de datos.

El protocolo fué enviado a evaluación del Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

LOGÍSTICA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
Autorización del protocolo	X						
Recolección de datos		X	X				
Procesamiento de los datos				X			
Análisis de datos					X		
Discusión de resultados					X		
Integración de la tesis						X	
Presentación de tesis							X

RECURSOS HUMANOS

- Dra. Lucelli Yañez Gutierrez

Cardióloga, especialista en Cardiopatías Congénitas, Jefa del servicio de Cardiología pediátrica del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI.

Matrícula: 11232765; Correo: cardioluce@gmail.com; Teléfono (55)56276900 ext. 22203.

- Dr. Horacio Márquez González

Cardiólogo Pediatra. Titular del área de enseñanza de Cardiología Pediátrica, adscrito al servicio de Cardiología pediátrica del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI.

Matrícula: 97370512; Correo: Horaciomarquez84@hotmail.com; Teléfono (55)56276900 ext. 22203

- Dr. Raymundo Daniel Reyes Zúñiga

Residente de Cardiología Pediátrica de segundo año del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

RECURSOS FÍSICOS

Instalaciones del Hospital de Cardiología, Centro Medico Nacional Siglo XXI

RECURSOS MATERIALES

- Hojas de papel blanco
- Lápices y/o plumas
- Computadora
- Impresora

RECURSOS FINANCIEROS

El presente estudio se realizó mediante el respaldo financiero del Hospital, Centro Medico Nacional Siglo XXI.

DIFUSIÓN

Estudio para Tesis de posgrado para obtener el título de la especialidad en Cardiología Pediátrica.

PATROCINADORES

Instituto Mexicano del Seguro Social

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de pacientes con fisiología univentricular en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, se encontraron 37 pacientes de los cuales se incluyeron 13 pacientes para esta investigación, ya que contaban con el diagnóstico de inclusión de fisiología univentricular más insuficiencia cardiaca, además se encontraban con tratamiento médico para insuficiencia cardiaca. Del total de la muestra (n=13), 4 pacientes correspondían al sexo femenino (30.8%) y 9 pacientes correspondían al sexo masculino (69.2%). Todos los pacientes contaban como tratamiento paliativo cirugía de Fontan, la cual presentó un promedio de edad al momento de realizarse de 8 años (8-10 años) y la edad promedio actual de los pacientes fue de 17 años con un intervalo de 16 a 18 años.

El diagnóstico más frecuente de los pacientes seleccionados fue Atresia Tricuspidéa con 6 pacientes (46.2%), seguido de Doble vía de salida del ventrículo derecho con 3 pacientes (23.1%), Doble entrada a ventrículo con dos pacientes (15.4%), Atresia pulmonar con septum íntegro en un paciente (7.7%) e isomorfismo izquierdo como diagnóstico en un paciente (7.7%).

El tratamiento más frecuente en los pacientes fue espirolactona en 11 pacientes (84.6%), seguido de Dapagliflozina en 8 pacientes (61.5%), Sacubitrilo/valsartán en 6 pacientes (46.2%), betabloqueador selectivo con 5 pacientes (38.5%), betabloqueador no selectivo y anticoagulantes orales con 4 pacientes (30.8%), cada uno de éstos últimos dos tratamientos. Debido a que estos pacientes contaban con cirugía de Fontan, se realizó la detección de falla o complicaciones derivadas de la cirugía de Fontan, donde la falla ventricular fue la más frecuente con 5 pacientes (38.5%), la disminución de saturación en 1 paciente (7.7%), el resto de los 7 pacientes no presentaban fallas derivadas de la cirugía y corresponde al 53.8%. Tabla 1.

La mayoría los pacientes contaban con resonancia antes del inicio del tratamiento, si no contaban con ella, se realizaba la resonancia magnética para determinar la fracción de expulsión del ventrículo sistémico al inicio del tratamiento, posteriormente en el

seguimiento, solo a 4 pacientes se les realizó resonancia magnética de control por lo menos 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con sacubitrilo/valsartán o IECA, al resto de los pacientes (9 pacientes), no se les realizó la resonancia magnética de control debido a que el medicamento había sido suspendido, no se logró realizar la comunicación con el paciente para programar nuevamente el estudio ó no cumplían con el tiempo de por lo menos 6 meses con el tratamiento médico.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con fisiología univentricular.		
	n	%
	13	
Sexo		
Hombre	9	69.2%
Mujer	4	30.8%
Edad al momento de la Cirugía de Fontan (años)		
	8	6 - 10
Edad actual (años)		
	17	16 - 18
Tipo de cardiopatía		
Atresia tricuspídea	6	46.2%
Doble vía de salida del VD	3	23.1%
Doble entrada	2	15.4%
Atresia pulmonar con septum íntegro	1	7.7%
Isomorfismo izquierdo	1	7.7%
Tratamiento		
Espironolactona	11	84.6%
Dapagliflozina	8	61.5%
Sacubitrilo/valsartán	6	46.2%
Betabloqueador selectivo	5	38.5%
Betabloqueador no selectivo	4	30.8%
Anticoagulantes orales	4	30.8%
IECA	3	23.1%
Furosemida	2	15.4%
Ácido acetil salicílico	2	15.4%
ARA II	1	7.7%
Presencia de fallas por sistema de Fontan		
Falla ventricular	5	38.5%
Desaturación	1	7.7%
Enteropatía perdedora de proteínas	0	0%
Bronquitis plástica	0	0%
Enfermedad renal crónica	0	0%

Los pacientes que contaban con resonancia magnética antes de iniciar tratamiento médico de insuficiencia cardiaca con sacubitrilo/valsartán o IECA tuvieron una mediana de fracción de expulsión del ventrículo sistémico de 42% con percentil 25 de 34% y percentil 75 de 51%. Posterior a 6 meses de tratamiento médico de insuficiencia cardiaca los pacientes con resonancia magnética de control, 2 pacientes presentaron disminución

de la fracción de expulsión del ventrículo sistémico, con una mediana de 37%, (Percentil 25 de 27% y Percentil 75 46%). Tabla 2

Tabla 2.	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Edad en años al momento de realizar el Fontan	8	6	10
Edad en años al momento de la evaluación de RMN	17	16	18
Fracción de expulsión inicial	42	34	51
Fracción de expulsión 6 meses después	37	27	46

La distribución de los pacientes en cuando a las variables sexo, diagnóstico de cardiopatía congénita y tratamiento médico se muestran en el diagrama siguiente:

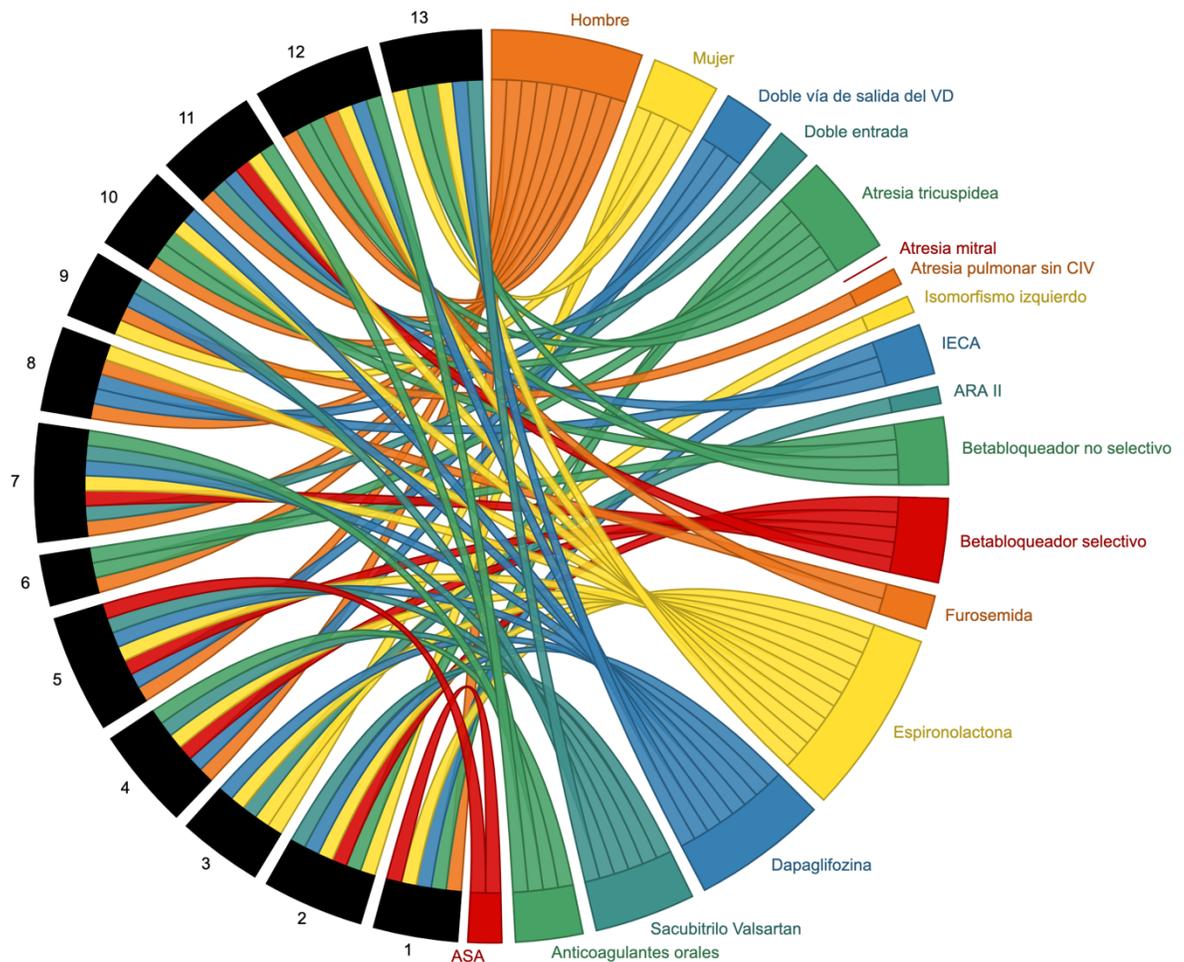


Figura 1. Diagrama de cuerdas. Se observa la distribución de los pacientes de acuerdo al sexo, cardiopatía congénita de base y tratamiento médico.

En esta investigación se realizó el análisis Bayesiano, éste análisis comprueba hipótesis, por lo que los enunciados se escriben a priori., los resultados son los siguientes:

" La probabilidad de incrementar más de 5% la función del ventrículo sistémico medida por RMN a seis meses del tratamiento farmacológico con INRA+BB+bloqueador de aldosterona en pacientes con cardiopatías univentriculares con cirugía de Fontan es de 50%".

" La probabilidad de incrementar más de 5% la función del ventrículo sistémico medida por RMN a seis meses del tratamiento farmacológico con INRA+BB+bloqueador de aldosterona en pacientes con cardiopatías univentriculares con cirugía de Fontan en presencia de alguna falla del sistema de Fontan es de 50%".

" La probabilidad de mejorar la clase funcional (por disnea) a seis meses del inicio del tratamiento con INRA+BB+bloqueador de aldosterona es de 100% en pacientes con cirugía de Fontan". Figura 2.

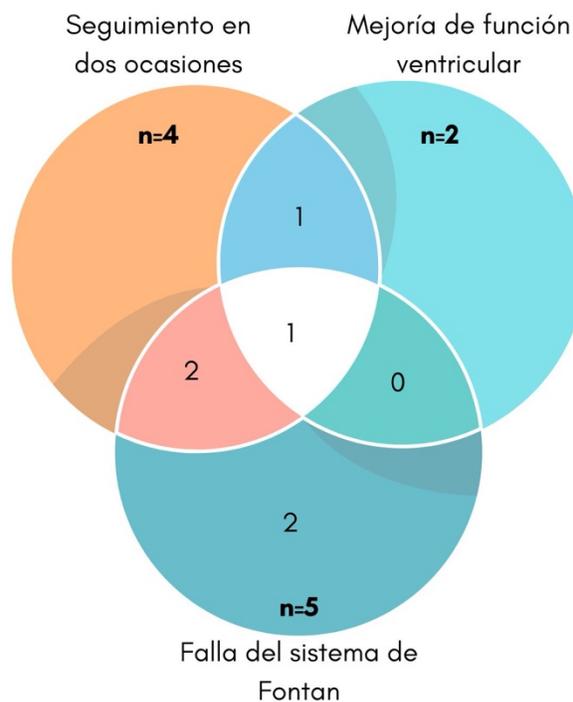


Figura 2. Diagrama de Venn, análisis Bayesiano.

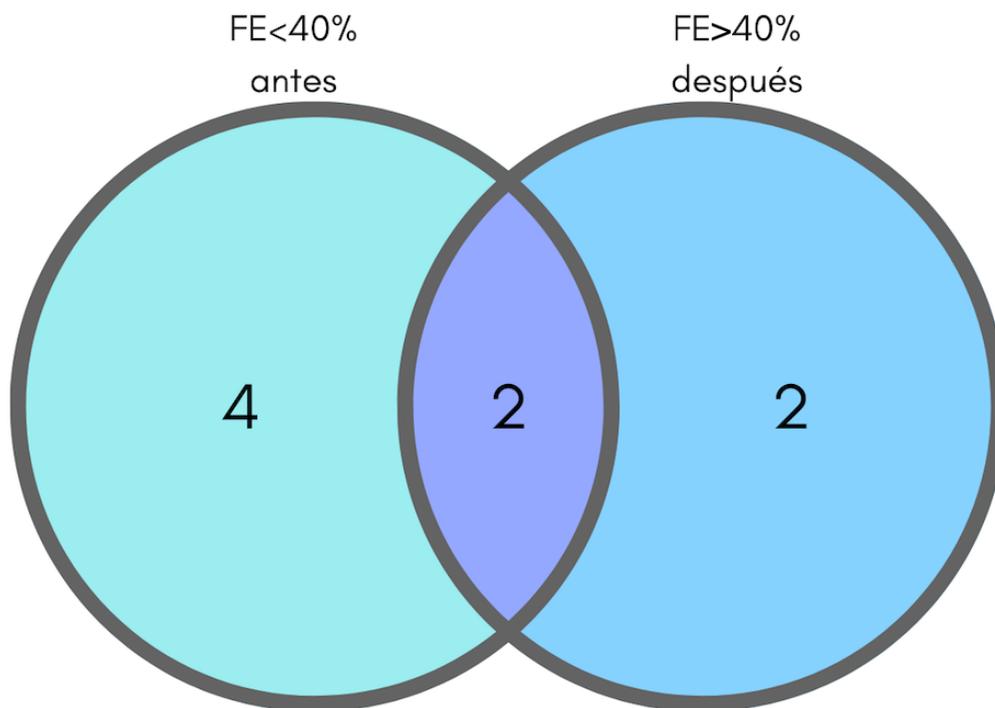


Figura 3. Fracción de expulsión en pacientes con RMN antes y 6 meses después del tratamiento médico.

DISCUSIÓN

Se trata del primer trabajo de un solo centro que evalúa la evolución de la función ventricular en pacientes con fisiología univentricular más insuficiencia cardiaca, que se encontraran en tratamiento con Sacubitrilo/Valsartán versus IECA. Se descubrió que la hipótesis nula no se comprueba, esto porque no hay diferencia entre los dos medicamentos (sacubitrilo/valsartán o IECA) para mejorar la función ventricular medida por fracción de expulsión.

Con respecto a la cardiopatía de base, la más frecuente fue la atresia tricuspídea, seguida de la doble vía de salida del ventrículo derecho. En la serie Pundi y cols, en la cual reportan un seguimiento 40 años después de la cirugía de Fontan con una muestra de 1052 pacientes, reportan que el diagnóstico más frecuente es la atresia tricuspídea y como segundo lugar la doble entrada a ventrículo izquierdo¹⁵, aunque solamente es similar la frecuencia de la atresia tricuspídea como diagnóstico más frecuente en nuestros pacientes, es necesario tener una muestra más grande de pacientes para una adecuada comparación.

La población de la serie fue predominantemente masculinos con 69.2% y 30.8% para pacientes femeninos, comparando con la serie de Sasaki y cols.²⁷ Se observa que igualmente la mayoría fue para pacientes masculinos (57%) y el resto para pacientes femeninos, por lo que la distribución es casi equiparable.

La edad de realización del Fontan ha ido modificándose a lo largo de las diferentes eras quirúrgicas y con la evolución de la técnica²⁸. En nuestra serie, el promedio de edad de realización del Fontan fue de 8 años, algo superior a la reportada en series más modernas^{29,30}. De hecho, en los estudios iniciales, la realización del Fontan a menor edad era uno de los principales factores de mortalidad, probablemente en relación con las fases iniciales de la técnica quirúrgica³¹. Sin embargo en la serie de Khairy y cols, la edad a la cual se realizó la cirugía de Fontan fue de 7.9 años, similar a esta investigación.³²

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 46.2% presentaba una complicación secundaria a la falla del sistema de Fontan, la más frecuente fue la falla ventricular en el 38.5% de los pacientes. En la revisión sistemática de Alsaied T y cols, describen a la insuficiencia cardiaca como la causa más común de mortalidad a largo plazo³³, lo que concuerda con nuestra serie.

El efecto del tratamiento farmacológico para falla cardiaca en los pacientes que contaban con resonancia magnética antes del inicio del tratamiento y con control 6 meses posteriores, se presentó con un aumento mayor al 5% en dos pacientes y en los dos pacientes restantes se mantuvo o disminuyó. Sin embargo, el tratamiento médico logró una mejora en los síntomas de los pacientes, manteniéndose en clase funcional I de la NYHA.

Entre las fortalezas de esta serie es que sirve como punta de lanza para otras investigaciones, al contar con más pacientes con control de resonancia magnética se puede determinar, con mayor número de población, el porcentaje en que los medicamentos de falla cardiaca ayudan o no a mejorar la función ventricular y con esto se realiza la optimización del tratamiento en el seguimiento.

Las debilidades que se presentan en esta investigación es que la causa de la insuficiencia cardiaca en cardiopatía congénita con fisiología univentricular es heterogénea y tiene diferentes etiologías, ya que esta fisiología univentricular puede estar dada tanto por un ventriculo de morfología derecha, izquierda o indeterminada y el tratamiento médico para determinados pacientes puede ser diferente para lograr una mejora de la función ventricular. Dentro de los sesgos que pueden presentarse son las comorbilidades extras de cada paciente, el número de pacientes elegibles para el estudio. Además juega un papel muy importante las dosis de medicamentos administrados, ya que en nuestro estudio no se tomaron en cuenta las dosis a las que se administraban los medicamentos para insuficiencia cardiaca. Por lo tanto se necesitan más estudios personalizados para el tratamiento de insuficiencia cardiaca en niños.

CONCLUSIÓN

El 50% de pacientes atendidos en el servicio de cardiología pediátrica con diagnóstico de fisiología univentricular, en tratamiento con Sacubitrilo/Valsartán presentarán mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo único, además todos los pacientes en tratamiento médico para insuficiencia cardiaca presentarán mejoría en la clase funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendieta G, Santiago E, Mendieta H, Dorantes R, Ortiz de Zárate G, Otero G. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del estado de México. *Gaceta médica de México*. 2013;149: p 617-23.
2. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *JACC*. 2002; 39: 1890-900.
3. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May JL, López-Gallegos D, Almeida-Gutiérrez E. Demographic analysis of a congenital heart disease clinic of the Mexican Institute of Social Security, with special interest in the adult. *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(5):360-368. doi:10.1016/j.acmx.2017.09.003
4. Quintero L, Cajero A, Carpio J, Juárez M, Rea B, Galindo M, et al. Diagnóstico ecocardiográfico de las cardiopatías congénitas. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13 (4): p171-173.
5. Helbing, W. A., van der Ven, J. P. G., van den Bosch, E. & Bogers, A. J. C. C. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. *F1000Research* 7, 1–14 (2018).
6. Pierpont M, Brueckner M, Chung W, Garg V, Lacro R, McGuire A, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(21): e653-e711.
7. Fahed, A. C., Gelb, B. D., Seidman, J. G. & Seidman, C. E. Genetics of Congenital Heart Disease. *Circ. Res.* 112, 707–720 (2013).
8. Dolk H, Loane M, Garne E. & European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011; 123(8), 841–849.

9. Fontan, F. & Baudet, E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26, 240–8 (1971).
10. Albert L. Circulación univentricular. Estudio de los factores pronósticos de la evolución clínica y estudio comparativo de la evolución postoperatoria de los pacientes con o sin hipertensión pulmonar. Tesis Doctoral. España. 2021. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/66856/>. Última visita en Abril 2023.
11. Norwood, W. I., Lang, P., Castaneda, A. R. & Campbell, D. N. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 82, 511–519 (1981).
12. Sano, S. et al. Sano shunt in Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 5223, 247–253 (2003).
13. Gibbs, J. L. et al. Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia. *Br Heart J* 67, 240–5 (1992).
14. Kverneland, L. S., Kramer, P. & Ovroutski, S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenital Heart Disease* 13, 181–193 (2018).
15. Pundi, K. N. et al. 40-Year Follow-Up after the Fontan Operation Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 66, 1700–1710 (2015).
16. Stout K. et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139, e698–e800 (2019).

17. Oldenburger, N, Mank A, Etnel J, Takkenberg J, & Helbing W. Drug therapy in the prevention of failure of the Fontan circulation: A systematic review. *Cardiology in the Young* 26, 842–850 (2016).
18. Broda C, Downing T, John A. Diagnosis and management of the adult patient with a failing Fontan circulation. *Heart Failure Reviews* 25, 633–646 (2020).
19. Lipshultz S, Sleeper L, Towbin J, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1647-1655.
20. Kirk R, Dipchand A, Rosenthal D, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary [corrected]. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:888–909.
21. Hinton RB, Ware SM. Heart Failure in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):978-994.
22. Roger V. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013; 113:646–659. [PubMed: 23989710].
23. Ross R, Daniels S, Schwartz D, Hannon D, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1987; 59:911–914. [PubMed: 3825955].
24. Kantor P, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentación, diagnóstico y tratamiento medico de la insuficiencia cardiaca en niños. *Directrices de la Sociedad Cardiovascular Canadiense*. *Can J Cardiol*. 2013; 29(12): 1535-52.
25. Shaddy R, Canter C, Halnon N, Kochilas L, Rossano J, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ969) compared with enalapril study of pediatric patients with heart

failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J.* 2017 Nov;193:23-34.

26. Das B, Scholl F, Vandale B, Chrisant M. (2018) Sacubitril/Valsartan: potential treatment for paediatric heart failure. *Cardiology in the Young* 28: 1077–1081.

27. Sasaki J, Dykes J, Sosa L, Salvaggio J, Tablante, M, Ojito J, et al. Risk Factors for Longer Hospital Stay Following the Fontan Operation. *Pediatric Critical Care M.* 2016; 15(5): 411-419.

28. Gentles T, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 376–391.

29. Kim, G. et al. Risk Factors for Prolonged Pleural Effusion After Extracardiac Fontan Operation. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40, 1545–1552.

30. Salvin J. et al. Factors Associated With Prolonged Recovery After the Fontan Operation. *Circulation.* 2008; 118. S171–S176.

31. Gentles T. et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 376–391.

32. Khairy, P. et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation.* 2008; 117: 85–92.

33. Alsaied T. et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: A systematic review. *Heart.* 2017; 103: 104–110.

ANEXOS.



INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Mejoría de la función ventricular con Sacubitrilo/Valsartan versus IECA en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardiaca en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Lugar y fecha:	UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se evaluará si existe mejoría del trabajo del corazón con los medicamentos que actualmente está tomando.
Procedimientos:	Revisión de notas de seguimiento que se encuentran dentro del expediente físico, así como la realización de estudios de laboratorio y gabinete de acuerdo al seguimiento de cada paciente.
Procedimientos, riesgos y molestias del estudio:	Se realizará estudio en el Hospital de Cardiología, servicio de Radiología (primer piso). Paciente con ropa cómoda, sin objetos metálicos. Al no ser estudio contrastado no requiere ayuno y no se realizará acceso intravenoso, solo se requiere la cooperación del paciente para una adecuada obtención de imágenes.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se valorará el estado actual de cada uno de los pacientes, así como la modificación del tratamiento médico para mejora de la insuficiencia cardiaca.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará al paciente o en caso de ser menor de edad al familiar sobre resultados del estudio y se le entregará personalmente impreso en caso de solicitarlo. Este trabajo implica tratamiento para falla cardiaca y podrá modificarse para beneficio del paciente.
Participación o retiro:	El paciente o familiar tiene el derecho de aceptar ingresar al estudio o retirarse en el momento que desee.
Privacidad y confidencialidad:	Se informa que sus datos serán resguardados de acuerdo a las políticas de privacidad y confidencialidad.
En caso de colección de material biológico (si aplica);	
	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra.
	<input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
	<input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Disponible.
Beneficios al término del estudio:	Se podrá determinar si mejora la función del corazón en pacientes con cardiopatía congénita, en tratamiento farmacológico para insuficiencia cardiaca, comparando la función del corazón antes de iniciar el tratamiento y 6 meses después.
EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRÁ DIRIGIRSE A:	
Investigador Responsable:	Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez, Jefa del servicio de Cardiopatías Congénitas, Tutora de la investigación, Matrícula 11232765, Teléfono: 56276900 Ext. 22203.
Colaboradores:	Dr. Horacio Márquez González, Médico adscrito al servicio de Cardiopatías Congénitas, Tutor de la investigación, Matrícula 97370512, Teléfono: 56276900 Ext. 22203.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI con dirección en: Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México. CP 06720. Teléfono 5556276900 Extensión 20932, correo electrónico: clei.cardiologiacmnsxxi@gmail.com
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal.	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento.
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma.	Nombre, dirección, relación y firma.

Ciudad de México, a ____ de ____ de 20__

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación: Mejoría de la función ventricular con Sacubitrilo/Valsartan versus IECA en pacientes con fisiología de corazón univentricular e insuficiencia cardiaca en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Nombre del Investigador Principal:

-Dr. Raymundo Daniel Reyes Zúñiga, residente de Cardiología Pediátrica de Segundo año del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, investigador principal, Matrícula 96371245m Teléfono 56276900 Ext. 22203.

-Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez, Jefa del servicio de Cardiopatías Congénitas, Tutora de la investigación, Matrícula 11232765, Teléfono: 56276900 Ext. 22203.

¡Hola! Nuestros nombres son Dra. Lucelli, Dr. Raymundo y Dr. Horacio y trabajamos en el Hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, actualmente estamos realizando una investigación para saber si el tratamiento que tomas mejora la función de tu corazón y creemos que esta investigación nos ayudará a poder decir eso y para ello queremos pedirte que nos ayudes.

1. ¿Tengo que hacerlo?

Tu participación en esta investigación es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en la investigación. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar ayudándonos en la investigación, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco tienes porqué hacerlo y te seguirán atendiendo en este Hospital.

2. Tu participación consistirá en:

1. En caso de no tener un estudio de control como la resonancia magnética, se realizará en tiempo y forma.
2. Acudir con ropa cómoda, sin objetos metálicos. Al no ser estudio contrastado no requiere ayuno y tampoco soluciones en la vena, solo se requiere tu cooperación para una adecuada obtención de imágenes
3. Además también observaremos las notas de tu expediente y tomaremos datos para la investigación.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de investigadores y tus papás.

3. ¿Me va a doler?

No dolerá, ya que el estudio que necesitamos es simple, sin contraste y solo requiere tu cooperación para mantenerse en una cama mientras un aparato toma imágenes de tu corazón.

4. ¿Obtengo algo por participar en la investigación?

Los resultados se los diremos a tus papás y pueden ayudarte a que se modifique el medicamento que tomas y mejorar la función de tu corazón.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, señala con una (✓), en el cuadrado donde dice No quiero participar y no escribas tu nombre,

Sí quiero participar

No quiero participar

Nombre: _____

“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Se me ha leído la información y entiendo de qué se trata. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier situación importante que se presente durante la investigación se platicará conmigo.

Nombre, cargo y firma de la persona que obtiene el asentimiento: Dr. Raymundo Daniel Reyes Zúñiga, Residente de Cardiología Pediátrica de Segundo año del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI

Declaro que le he explicado al menor de edad de nombre _____ y edad de _____ años, la naturaleza y el objetivo de la investigación, y que él o ella entiende en qué consiste su participación, los posibles riesgos y beneficios implicados.

Todas las preguntas que el **menor de edad** ha hecho le han sido contestadas en forma adecuada. Así mismo, he leído y explicado adecuadamente las partes del asentimiento. Hago constar con mi firma.

Nombre del investigador: Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez, Jefa del servicio de Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

Firma _____

Nombre y firma del Padre o Tutor/ los Padres o Tutores: _____

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA

PARENTESCO
DOMICILIO

NOMBRE Y FIRMA

PARENTESCO
DOMICILIO