



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

## TESIS:

MEJORÍA DE LA CLASE FUNCIONAL Y FUNCIÓN SISTÓLICA DEL  
VENTRÍCULO DERECHO TRAS LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO  
PARA INSUFICIENCIA CARDIACA DE FEVI REDUCIDA EN PACIENTES  
ADULTOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y DISFUNCIÓN  
SISTÓLICA BIVENTRICULAR CON SEGUIMIENTO EN LA CLÍNICA DE  
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE LA UMAE HC CMN SXXI

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:  
CARDIOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. PAOLA MARISOL OCHOA MARQUEZ

TUTORES:  
DRA. LUCELLI YÁÑEZ GUTIÉRREZ  
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ  
DRA. SHEILA VANIA SÁNCHEZ LÓPEZ



Ciudad de México, 29 febrero 2024.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **GRACIAS.....**

Claudia y Bernardo, en mis palabras padres, por darme la vida y guiarme a través de ella con su amor y dedicación cada día, por cuidarme desde la tierra o paraíso, por convertirme en la persona que soy.

Andrea, Bernardo y Juan Pablo, por siempre impulsarme a mejorar, ser mis compañeros de juegos y aventuras, la vida sería tan vacía sin ustedes, son los mejores maestros, es incomparable la felicidad y paz de tenerlos conmigo hermanos.

A mi pilar más cercano cada vez que sentía que no podía un minuto más en esta complicada y tan satisfactoria etapa profesional, has estado junto a mí con verdades crudas pero necesarias, con fuego en el alma y un hambre que me motiva cada día, con espontaneidad, muchas risas y sobre todo cariño. Marco, esta aventura apenas empieza.

Ya que no estar cerca pero siempre estarlo no es fácil, el cariño que tienen por esta familia tan pequeña pero unida es inigualable padrinos, siempre han estado pendientes de mi bienestar y felicidad. Carla y Alberto Velasco, son uno de los mejores regalos que me ha dado esta vida.

Blanca (Delia), Alejandro, Martha y Gaspar gracias por enseñarme y amarme tanto (aunque no siempre sabían que lo hacían), cada uno con una personalidad tan distinta como la siguiente, con valores únicos y una tenacidad a su manera que deseo se quede conmigo para toda la vida.

Maestros, a cada uno de ustedes, pero especialmente a los que han apoyado y guiado los pasos para concretar esta etapa, Dr. Eduardo Almeida por su exigencia y paciencia; Dra. Karina Lupercio por su incuestionable apoyo y comprensión; Dra. Lucelli Yañez por inspirarme con sus pasos; Dra. Sheila Sánchez por su dedicación, empatía y aliento; Dr. Horacio Marquez por su disposición y temple.

A mi querida casa (UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI) espero haber cumplido mi promesa de aportarte un poco más de lo que tú y tu gente me han dado (pacientes, maestros, compañeros de especialidad). Gracias por enseñarme persistencia, disciplina y liderazgo, pero también humildad, comprensión y paciencia, pues todo ello ha llevado a poner las piedras angulares para consolidarme como Cardióloga.

**MEJORÍA DE LA CLASE FUNCIONAL Y FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO TRAS LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA INSUFICIENCIA CARDIACA DE FEVI REDUCIDA EN PACIENTES ADULTOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y DISFUNCIÓN SISTÓLICA BIVENTRICULAR CON SEGUIMIENTO EN LA CLÍNICA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE LA UMAE HC CMN SXXI**

---

**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 GUTIERREZ**

Director de Educación e Investigación en Salud  
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 YAÑEZ GUTIERREZ**

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

---

**DR. HORACIO MARQUEZ GONZALEZ**

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

---

**DRA. SHEILA VANIA SANCHEZ LOPEZ**

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

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

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

FECHA **Lunes, 17 de julio de 2023**

**Doctor (a) LUCELLI YAÑEZ GUTIERREZ**

### PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Mejoría de la clase funcional y función sistólica del ventrículo derecho tras la optimización del tratamiento para insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en pacientes adultos con cardiopatías congénitas y disfunción sistólica biventricular con seguimiento en la clínica de cardiopatía congénita de la UMAE HC CMN SXXI**, 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 **APROBADO**:

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**  
**U.M.A.E HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Título:** Mejoría de la clase funcional y función sistólica del ventrículo derecho tras la optimización del tratamiento para insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en pacientes adultos con cardiopatías congénitas y disfunción sistólica biventricular con seguimiento en la clínica de cardiopatías congénitas de la UMAE HC CMN SXXI.

**Tesista:**

Dra. Paola Marisol Ochoa Marquez

Médico residente del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Teléfono: (55) 56 27 69 00 Extensión 22009

Correo electrónico: [paola.marsol.ochoa@gmail.com](mailto:paola.marsol.ochoa@gmail.com)

**Tutores de Tesis:**

Dra. Lucelli Yañez Gutiérrez

Jefa de servicio de Cardiopatías Congénitas Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Teléfono: (55) 27 37 41 63 Extensión 22203

Correo electrónico: [cardioluce@gmail.com](mailto:cardioluce@gmail.com)

Dr. Horacio Márquez González

Médico Adscrito del servicio de Cardiopatías Congénitas. Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Teléfono: (55) 27 37 41 63. Extensión4404.

Correo electrónico: [horacioinvestigacion@hotmail.com](mailto:horacioinvestigacion@hotmail.com)

Dra. Sheila Vania Sánchez López

Médico Adscrito del servicio de Cardiopatías Congénitas. Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Avenida Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono:

(55) 27 37 41 63 Extensión 22007

Correo electrónico: [sheilasanchez.cardiologia@gmail.com](mailto:sheilasanchez.cardiologia@gmail.com)

## Índice

I. Resumen.....	7
II. Marco Teórico.....	8
A. Introducción .....	8
B. Antecedentes .....	8
C. Marco conceptual .....	10
III. Justificación.....	13
IV. Planteamiento del problema.....	13
V. Pregunta de Investigación.....	14
VI. Objetivos.....	14
A. Objetivo principal .....	14
B. Objetivos secundarios.....	15
VII. Hipótesis .....	15
VIII. Material y métodos .....	15
A. Diseño del estudio .....	15
B. Fuentes de información .....	15
C. Criterios de selección .....	16
D. Descripción de variables del estudio .....	17
E. Proceso de obtención de datos .....	21
F. Análisis estadístico .....	21
G. Cálculo de tamaño de muestra.....	21
H. Recursos y financiamiento .....	22
I. Consideraciones éticas .....	22
IX. Resultados .....	23
A. Análisis descriptivo.....	24
B. Análisis inferencial.....	26
X. Discusión .....	27
XI. Conclusiones .....	28
XII. Anexos.....	29
A. Hoja de recolección de datos .....	29
B. Consentimiento informado .....	30
C. Cronograma de actividades .....	32
XIII. Referencias bibliográficas .....	33

## I. Resumen

**Antecedentes:** A pesar de la amplia investigación que se ha realizado en el tratamiento de Insuficiencia cardíaca (IC) y de ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en los adultos con Cardiopatías Congénitas (CC) existen muy pocos estudios para su manejo; sobre todo en la disfunción sistólica biventricular aunque es más prevalente en esta población y es vital para la consideración de tratamientos correctivos o paliativos.

**Objetivo:** Comparar si existe mejoría de la función sistólica ventricular derecha, evaluada por Resonancia Magnética nuclear y/o Ecocardiograma transtorácico, y clase funcional, valorada por medio de caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo, antes y después de al menos 3 meses de recibir tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida en pacientes adultos con CC e IC con disfunción sistólica biventricular atendidos en el servicio de CC de la UMAE HC CMN SXXI.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte intervenida ambielectiva analítica de carácter observacional que incluyó pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con CC con Ventrículo sistémico morfológicamente izquierdo y ventrículo subpulmonar morfológicamente derecho con IC y disfunción sistólica biventricular.

**Análisis estadístico:** Análisis descriptivo: las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. En las variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad, aquellas que presentaron una distribución normal fueron mostradas en promedios y desviación estándar, y las no paramétricas en medianas y rangos intercuartílicos. Análisis inferencial: se realizó análisis para variables cuantitativas continuas con distribución no paramétrica de 2 grupos relacionados con prueba de Wilcoxon.

**Factibilidad:** La UMAE HC CMN SXXI, es uno de los principales centros de referencia de pacientes con cardiopatía congénita compleja, por lo que la presente investigación es factible.

**Recursos:** En la UMAE HC CMN SXXI, se atienden pacientes con diagnósticos catalogados como CC complejas, dentro de los cuales se encuentra nuestro universo de estudio. Dichos pacientes reciben la atención médica de acuerdo con las guías internacionales de tratamiento, por lo que no se destinarán recursos económicos extraordinarios para la presente investigación.

**Fortalezas del grupo:** Participaron investigadores con las capacidades administrativas y académicas para garantizar la plausibilidad biológica de los resultados.

**Resultados:** Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de la Función biventricular por FEVI y CAF/FEVD con un valor de  $p < 0.0001$  y TAPSE de 0.001, la Onda S con  $p > 0.05$  y la clase funcional con valor de  $p$  no significativo.

**Conclusiones:** En pacientes adultos portadores de CC con IC y función sistólica del VD reducida, se demostró mejoría de la función sistólica biventricular tras al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida evidenciada por Ecocardiograma y/o RMN, en cambio no se evidenció mejoría de la clase funcional por la NYHA.

**Palabras claves:** Adultos, Congénitos, Insuficiencia cardíaca, Tratamiento.

## **II. Marco teórico**

### ***A. Introducción***

Las cardiopatías congénitas (CC) en la población adulta son cada vez más prevalentes, desde la instauración de técnicas quirúrgicas que permitieran aumentar la sobrevivencia de los niños, desde los años 70s en nuestro país y en el mundo desde los años 50s, ha llevado a este paulatino cambio demográfico. En México no existen bases de datos en las que se registre la frecuencia de CC de manera sistematizada, por lo que el cálculo se basa en una prevalencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos <sup>1</sup>.

Esto toma relevancia para las y los especialistas en cardiología debido a que gracias a los avances en el tratamiento tanto médico como quirúrgico la sobrevivencia actual a 45 años es del 85%, por lo que el cambio en la evolución de estas enfermedades nos lleva a enfrentarnos a ellas de manera más frecuente en la etapa de adultez de los pacientes. La transición demográfica que estamos viviendo demanda soluciones a los retos detrás del curso de las enfermedades de estos pacientes, y en respuesta a esta necesidad se han creado las clínicas de CC del niño y el adulto <sup>1</sup>. Dentro de los objetivos de estas clínicas se encuentra el realizar mayor investigación respecto al tratamiento médico que deben recibir estos pacientes siempre basado en evidencia científica, sin embargo, esto no deja de ser complejo puesto que, aunque se ha dado este cambio demográfico, la población general sigue siendo poca y los centros que cuentan con estas clínicas en nuestro país igualmente son pocos y se ubican en las ciudades más desarrolladas del país.

### ***B. Antecedentes***

A pesar de la amplia investigación que se ha realizado en el tratamiento de Insuficiencia cardíaca (IC) y de ser la causa de morbilidad más importante en los adultos con Cardiopatías Congénitas tal como se menciona en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de CC en adultos 2020<sup>5</sup>, existen muy pocos estudios para el manejo de la IC en esta población, por lo que la mayor parte de este se ha basado en los estudios realizados en pacientes con IC de otras etiologías.

A partir de la guía de la ESC en 2021 sobre diagnóstico y tratamiento de IC aguda y crónica<sup>6</sup>, se delimitan conceptos importantes para la clasificación de los pacientes de acuerdo a la Función de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI),  $\geq 50\%$  Función preservada, 41-49% Función levemente disminuida,  $\leq 40\%$  Función reducida, así mismo se han realizado varios estudios que llevaron a la aceptación de nuevas moléculas para tratamiento médico de IC centrada en la Función izquierda, dejando de lado la función derecha, pues en esta guía no se menciona en particular el tratamiento para disfunción sistólica biventricular. Dentro de los nuevos fármacos que se han desarrollado para

el tratamiento de esta patología, específicamente en la etapa crónica, se incluyen los iSGLT-2 y los ARNi, el primer grupo llamó la atención para el manejo de estos pacientes posterior al estudio DAPA-HF para el fármaco Dapagliflozina, publicado en 2019 para pacientes específicamente con FEVI reducida <sup>7</sup> así mismo el estudio EMPA-REG OUTCOME, publicado en 2016, se llevó a cabo en pacientes con Diabetes mellitus con enfermedad cardiovascular de tipo isquémico <sup>8</sup> y fue hasta 2021 que se publicó el estudio EMPEROR-Reduced, en el que se tomaron pacientes con IC de FEVI reducida<sup>9</sup>, todos estos estudios mostrando mejoría en mortalidad y rehospitalizaciones por IC principalmente. Del segundo grupo de fármacos únicamente se ha desarrollado una molecular, el Sacubitril (LCZ696), que dentro del estudio PARADIGM-HF publicado en 2014, se analizó el impacto en pacientes con FEVI reducida, se combinó con el ARA-II Valsartán <sup>10</sup>, contra el tratamiento estándar (Enalapril) en el que se demostró su superioridad en reducción de la mortalidad y hospitalización por IC.

Sobre el resto del tratamiento para IC crónica se continuaron las recomendaciones con IECA, Beta-bloqueadores y Antagonistas del receptor de mineralocorticoides establecidas en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología en 2016 sobre diagnóstico y tratamiento de IC aguda y crónica<sup>11</sup>.

Existen dos estudios en los que se basan las actuales recomendaciones para el tratamiento de la IC respecto a los Antagonistas del receptor de mineralocorticoides, el de mayor antigüedad siendo el estudio RALES, realizado en 1999 con Espironolactona en dosis de 12.5-25 mg, el cual analizó la mortalidad de los pacientes con IC de FEVI menor del 35% que resultó en reducción en el riesgo de muerte por causas cardíacas del 31% en pacientes bajo tratamiento con Espironolactona, con Riesgo Relativo de 0.69, un intervalo con confianza de 0.58 a 0.82 y un valor de  $p < 0.001$ , sin embargo en este estudio se menciona dentro de los criterios de exclusión a los pacientes con CC<sup>12</sup> Fue hasta el año 2011 que se publicó el estudio EMPHASIS-HF llevado a cabo en pacientes con IC de FEVI reducida administrando tratamiento con Eplerenona hasta 50 mg/día contra placebo, que demostró dentro del desenlace primario, compuesto por la muerte de causas cardiovasculares u hospitalización por IC, mayor beneficio a los paciente bajo tratamiento con Eplerenona con un Hazard ratio de 0.63, un intervalo de confianza de 0.54-0.74 y valor de  $p < 0.001$ . <sup>9</sup><sup>13</sup>.

El grupo de fármacos Beta-bloqueadores ha sido estudiado en distintos escenarios ganando interés desde finales de la década de los 90's, dentro de los estudios considerados de mayor importancia y bases para el tratamiento de la IC Crónica de FEVI reducida encontramos el CIBIS-II que estudio los efectos del Bisoprolol<sup>14</sup>, el MERIT-HF que estudio los del Metoprolol succinato<sup>15</sup>, COPERNICUS que estudio los del Carvedilol<sup>16</sup> y el SENIORS donde se utilizó Nebivolol<sup>17</sup>, cada uno de estos estudios con características particulares en su población de inclusión y todos mostrando un claro beneficios en los desenlaces primarios evaluados. En los estudios CIBIS-II se incluyeron pacientes con FEVI reducida con menos del 35%<sup>14</sup>, MERIT-HF pacientes con FEVI DE 40% o menor<sup>15</sup>, COPERNICUS pacientes con FEVI menor al 25%<sup>16</sup> y SENIORS se enfocó en la edad de los pacientes con un corte para la edad de 70 años o más<sup>17</sup>. En ninguno de estos estudios se consideró como criterios de exclusión el ser portador de cardiopatía congénita no corregida, sin

embargo, en los estudios CIBIS-II y COPERNICUS si se menciona el ser portador de alguna valvulopatía primaria no corregida, así tampoco nos fue posible comprobar la inclusión específica al estudio nuestra población de interés.

Es de importancia mencionar que todos los pacientes tomados en estos estudios contaban ya con un tratamiento de base establecido pues como criterios de inclusión se consideraba el llevar tratamiento estable con IECA o ARA-II, así como en algunos se mencionaba el uso de diuréticos y se permitía (no era obligatorio) el uso de Digoxina, entre otros fármacos.

Dentro de estos estudios se analizó primariamente el efecto de los medicamentos en la mortalidad, el estudio CIBIS-II nos mostró un 32% de reducción de riesgo de mortalidad y admisión a hospital por todas las causas en los pacientes bajo tratamiento con Bisoprolol <sup>14</sup>, el estudio MERIT-HF se detuvo tempranamente debido a que se observó una reducción de riesgo relativo de muerte del 32% en los pacientes en tratamiento con Metoprolol succinato <sup>15</sup>, el estudio COPERNICUS publicado en 2001 evidenció una reducción de riesgo relativo de muerte del 35% en los pacientes que recibieron Carvedilol por lo que también se detuvo tempranamente <sup>16</sup>, así mismo se realizó un subanálisis enfocado en morbilidad, este siendo publicado en 2002, donde se demostró una reducción relativa de eventos de hospitalizaciones por cualquier causa del 20% y por causas cardiovasculares del 28%<sup>18</sup> y por último el estudio SENIORS publicado en 2005 donde se demostró que el tratamiento con Nebivolol llevó a una reducción relativa del 15% en mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones de causas cardiovasculares<sup>17</sup>.

Dentro de estos estudios tanto la IC con disfunción sistólica biventricular como los pacientes portadores de CC son infra evaluados, únicamente este último grupo se menciona como criterio de exclusión en el estudio EMPHASIS-HF, es así como no se han realizado estudios que evalúen los fármacos antes mencionados en estas poblaciones en específico.

### ***C. Marco Conceptual***

En el mundo la esperanza de vida al nacer ha mejorado, factor que favorece a los adultos con cardiopatías, ya que se ven influenciados por este cambio general

Los adultos con CC forman una población en constante crecimiento; se estima que crecerá a un ritmo del 6% anual en los países desarrollados<sup>19</sup>. Solo en los Estados Unidos, se estima que hay aproximadamente 1,4 millones de personas que padecen alguna CC. Esto se debe a que el tratamiento de las CC ha evolucionado en los últimos años de manera espectacular y actualmente más del 90% de los niños con cardiopatía congénita alcanzan la edad adulta<sup>20</sup>. Esto se explica por la disponibilidad de mejores y más oportunos métodos diagnósticos, especialmente en diagnóstico prenatal con ecocardiografía fetal, óptimos resultados quirúrgicos e intervencionistas, cuidados intensivos cardiovasculares especializados y la experiencia de centros de referencia de alto volumen

que brindan un manejo integral con menor mortalidad postoperatoria, lo que conlleva una mayor supervivencia a medio y largo plazo.

De acuerdo con varios estudios se ha dilucidado el mecanismo de muerte en pacientes adultos con cardiopatía congénita, con la siguiente proporción identificada en una población total de 24,694: Perioperatoria 8.9% (n=141), Otra causa cardiovascular 15.6% (n=246), Muerte súbita /Arritmia 16% (n=251), IC 28.6% (n=450), No cardiovascular 30.9% (n=485). Siendo la IC el mecanismo de muerte cardiovascular más importante<sup>2</sup>.

La IC se define dentro del perfil de pacientes con Cardiopatía Congénita como un “síndrome caracterizado por congestión y/o entrega periférica inadecuada de oxígeno ya sea pulmonar, sistémica o ambas, al reposo o durante estrés, causada por disfunción cardíaca”. Este puede encontrarse estable, progresar o descompensarse y en consideración resulta la necesidad de una terapia para prevenir y tratar progresión, descompensación o muerte<sup>3</sup>.

Dentro de la población con CC existe un mayor porcentaje de pacientes con IC derecha<sup>2</sup> respecto a la población con IC de otras etiologías.

Esta se define como un síndrome clínico con signos y síntomas de IC resultantes de la evidencia de anormalidad funcional o estructural del ventrículo derecho. La IC derecha está causada por la inhabilidad del ventrículo derecho para soportar una circulación óptima en presencia de una precarga adecuada<sup>2</sup>.

El desarrollo de IC derecha crónica puede ser secundaria a aumento de la poscarga más frecuentemente, sin embargo, también se puede presentar por aumento de la precarga. En general los cambios que se presentan en los miocitos de estos pacientes son hipertrofia compensatoria y posteriormente fibrosis<sup>4</sup>.

La relación que existe entre ambos ventrículos es importante, específicamente en la interacción sistólica debido a que se estima que del 20-40% de la presión sistólica del Ventrículo derecho se da por la contracción del Ventrículo izquierdo<sup>4</sup> sin embargo, ha pasado a ser olvidada por la mayoría de los estudios que estudian esta patología. Una gran proporción de los pacientes con CC tienen involucro del corazón derecho, y aunque el pronóstico no es generalizable puesto que depende de la severidad de las anormalidades hemodinámicas residuales y defectos asociados<sup>4</sup> se ha visto que la relación existente entre la función izquierda y derecha y como el involucro del empeoramiento de la segunda afecta al pronóstico de los pacientes con función izquierda deteriorada de manera inicial.

Dentro de las condiciones que se asocian mayormente con congestión derecha se encuentran los cortos circuitos de izquierda a derecha, anomalía de Ebstein con insuficiencia tricúspidea severa y la Tetralogía de Fallot con anormalidades de la válvula pulmonar, arterias y del tracto de salida del ventrículo derecho. Es de considerar que igualmente estos pacientes pueden a largo plazo desarrollar disfunción ventricular izquierda<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta la evolución de los pacientes, a pesar de los amplios avances en técnicas quirúrgicas o por intervención, el tratamiento de la IC con disfunción sistólica biventricular

en pacientes portadores de CC, siendo la principal comorbilidad de este grupo a largo plazo, debe atenderse y sistematizarse de manera urgente, por lo que a continuación recapitularemos la evidencia actual de relevancia para este fin.

### Estudios que han evaluado tratamiento de Insuficiencia Cardíaca derecha

En el año 2022 se publicó un estudio realizado en un solo centro de Francia, el cual observó los cambios a la función tanto del ventrículo izquierdo como derecho por medio de Ecocardiograma tras 12 meses de tratamiento con Sacubitril/Valsartan. Dentro de la población estudiada se incluyeron pacientes con promedio de edad de 66 años, el 48.1% era conocido con Enfermedad arterial coronaria, se encontraban bajo tratamiento con B-bloqueador, diurético de asa y Antagonista del receptor de mineralocorticoides en un porcentaje de 96%, 79% y 60% respectivamente. Dentro de los criterios de exclusión o inclusión no se mencionan pacientes con CC, por lo que no se conoce si se tomaron pacientes con alguna patología de esta índole. Se midieron varios parámetros ecocardiográficos para evaluación de la función ventricular izquierda y derecha, se observó mejoría en todos los parámetros siendo igualmente todos estadísticamente significativos, destacaremos los siguientes, FEVI con mejoría del  $29 \pm 9$  a  $39 \pm 12$ , TAPSE  $18 \pm 5$  a  $21 \pm 5$ , Strain de la pared libre del VD  $-20 \pm 6$  a  $-22 \pm 9$ , Onda S tricuspídea  $10 \pm 2$  a  $11 \pm 2$ , FAC VD  $35 \pm 10$  a  $39 \pm 10$ , anillo tricuspídeo  $38 \pm 7$  a  $33 \pm 8$ . Con lo anterior se concluyó que existe una mejoría de la función, así como remodelado inverso tanto del Ventrículo derecho como del Ventrículo izquierdo tras 12 meses de tratamiento con Sacubitril/Valsartán. Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño muestral y que sea Unicentro, sin embargo, cuenta con un tiempo de seguimiento adecuado, una evaluación y correlación de múltiples parámetros ecocardiográficos que evidencian la importancia del tratamiento con este fármaco <sup>21</sup>.

En el año 2022 se publicó un estudio que buscó evaluar los efectos del iSGLT-2 en la función sistólica del ventrículo derecho en paciente con IC de FEVI reducida. Se incluyeron 168 pacientes mayores de 18 años con FEVI reducida (menor o igual a 40%) y clase funcional II-IV por la NYHA a pesar de tratamiento médico óptimo (IECA o ARA + Inhibidor de neprilisina/Beta-bloqueador/ ARM/ iSGLT2), el 58.3% de los pacientes eran conocidos con cardiopatía isquémica. A los 6 meses se evaluaron varios parámetros ecocardiográficos, dentro de los más relevantes encontramos mejoría de la FAC del VD de  $33.8\% \pm 6.4\%$  a  $39.2\% \pm 7.3\%$ , con una  $p < 0.001$ , de la TAPSE de  $18.4 \pm 3.8$  mm a  $19.6 \pm 3.6$  mm con una  $p < 0.001$ , así mismo se documentó también mejoría de la FEVI del  $27.5 \pm 4.7$  a  $29.2 \pm 4.2$ , con una  $p < 0.001$  <sup>22</sup>.

En el año 2022 se publicó un estudio piloto que busca evaluar los efectos de los iSGLT2 en la función ventricular derecha en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. En este estudio se incluyeron pacientes de 18-75 años con más de 1 año de diagnóstico de Diabetes, con tratamiento médico para dicha patología y en caso de ser pertinente tratamiento antihipertensivo, así

como alguna indicación para tratamiento con iSGLT2 (Dapagliflozina o Empagliflozina). El desenlace inicial evaluado fue el cambio en la TAPSE (excursión sistólica del plano anular Tricuspídeo), este demostró tras 6 meses de seguimiento una mejoría significativa de 20.1 mm (2.3 mm) a 21.2 mm (1.5 mm) en paciente con cardiopatía conocida. Es de importancia mencionar que dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el tamaño de muestra, puesto que únicamente se incluyeron 20 pacientes y de estos solamente 1 paciente con diagnóstico previo de IC <sup>23</sup>.

### **III. Justificación**

La inclusión de los pacientes con CC en el tratamiento óptimo de IC de FEVI reducida, posterior a evidenciar disfunción sistólica biventricular por medio de parámetros objetivos y su revaloración con métodos de imagen (RMN y/o ECOTT) y de estudio de clase funcional (caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo), permitirá evaluar la eficacia de dicho tratamiento tras al menos 3 meses de su inicio. Con el proceso de esta investigación se obtendrán los siguientes beneficios:

- a) Demostrar el beneficio del tratamiento óptimo de IC de FEVI reducida para pacientes con insuficiencia cardíaca derecha concomitante.
- b) Beneficiar a la población intervenida con los resultados obtenidos al mejorar la calidad de vida
- c) Reconsideración de tratamiento quirúrgico (correctivo o paliativo) previamente descartado por disfunción ventricular izquierda y/o derecha.

### **IV. Planteamiento del problema**

Una de las complicaciones tardías comunes en los pacientes con alguna cardiopatía congénita de moderada a severa, es la insuficiencia cardíaca. Se dice que dos tercios de los adultos con CC morirán prematuramente de una "muerte relacionada con la CC". Sin duda la mayoría de estas muertes se pueden atribuir a la IC. En la guía del año 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología respecto al manejo de pacientes adultos con CC se menciona que la poca evidencia que existe en este tema proviene de cohortes pequeñas que generalmente no son concluyentes. Un año después de la publicación de esta guía, la misma Sociedad dio a conocer la guía para el manejo de la IC crónica y aguda, en la que hace la observación de que la extrapolación del tratamiento de IC de etiologías secundarias no siempre es apropiada, lo anterior ha llevado a que la mayoría de las recomendaciones específicas en esta población sean basadas en experiencia clínica o posicionamientos, por lo que en esta guía no se emiten recomendaciones basadas en evidencia para esta población.

En nuestro centro se cuenta con múltiples estudios en pacientes adultos y pediátricos sobre la distribución demográfica de las CC atendidas por el servicio de Cardiopatía congénitas del niño y

del adulto, así como la necesidad de la instauración de acompañamiento de los pacientes a lo largo de su vida como personas portadoras de CC. Hasta el año 2017 la población portadora de cardiopatía congénita mayor a 17 años tratada por nuestro centro era de 893 pacientes. Sin embargo, nunca se ha realizado un estudio que evalúe el tratamiento médico óptimo en pacientes de estas características en nuestro centro.

De acuerdo con la información proporcionada por los distintos estudios revisados, es necesario realizar un análisis específico en esta población de pacientes cardiovasculares sobre los efectos obtenidos al instaurar el tratamiento para IC de FEVI reducida (detallado en las guías Internacionales del tratamiento para la IC) a través de la siguiente pregunta de investigación.

## V. Pregunta de investigación

Pacientes	Intervención	Comparador	Desenlace
Pacientes adultos con Cardiopatías congénitas y disfunción sistólica biventricular	Optimización del tratamiento para insuficiencia cardíaca de FEVI reducida (iSGLT-2, ARNi, ARM, Beta-bloqueador)	Clase funcional (caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo) y función sistólica del ventrículo derecho (RMN y/o ECOTT) previa a la intervención.	Clase funcional (caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo) y función sistólica del ventrículo derecho (RMN y/o ECOTT) tras al menos 3 meses de la intervención.
¿Cuál será la mejoría de la clase funcional y función sistólica del ventrículo derecho tras al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para insuficiencia cardíaca de FEVI reducida en pacientes adultos con Cardiopatías Congénitas y disfunción sistólica biventricular en seguimiento en la clínica de Cardiopatías Congénitas de la UMAE HC CMN SXXI?			

## VI. Objetivos

### A. Principal

En pacientes adultos con CC e IC con disfunción sistólica biventricular atendidos en el servicio de CC de la UMAE HC CMN SXXI. Conocer si existe mejoría de la función sistólica ventricular derecha, evaluada por Resonancia Magnética nuclear y/o Ecocardiograma transtorácico, y clase funcional, valorada por medio de caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo, posterior a al menos 3 meses de recibir tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida.

## **B. Secundarios**

Identificar qué factores pueden intervenir en la no mejora de la función sistólica biventricular y la clase funcional de los pacientes tras al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida.

Cuantificar la cantidad de hospitalizaciones tras al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida.

## **VII. Hipótesis**

Existirá mejoría de la función sistólica ventricular derecha (evaluada por resonancia magnética cardíaca y/o ecocardiograma transtorácico) y clase funcional (valorada por caminata de 6 minutos y/o prueba de esfuerzo) posterior a al menos 3 meses de recibir tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida en pacientes adultos con CC e IC con disfunción sistólica biventricular atendidos en el servicio de CC de la UMAE HC CMN Siglo XXI.

## **VIII. Material y métodos**

### **A. Diseño del estudio**

**Métodos:** Se contestará la pregunta de investigación mediante la realización de un estudio de cohorte intervenida ambielectiva analítica de carácter observacional. Algunos de los pacientes en estudio contarán con resultado de los desenlaces posterior al inicio del seguimiento.

**Población diana:** pacientes adultos con CC e IC con disfunción sistólica biventricular.

**Población accesible:** pacientes atendidos en el servicio de Cardiopatías Congénitas de la UMAE HC CMN SXXI.

**Ubicación temporoespacial del estudio:** UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI. Servicio de cardiopatías congénitas.

**Duración:** Enero de 2023 a Julio de 2023

### **B. Fuentes de información**

Archivo clínico de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI

Expediente clínico físico: Expediente que se encuentra bajo el resguardo del área de Archivo localizado dentro de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

ECE: Expediente clínico eléctrico al cual se puede acceder mediante la red interna instalada en los equipos de conmutación de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI con un usuario y contraseña que serán proporcionados por los médicos involucrados en este protocolo.

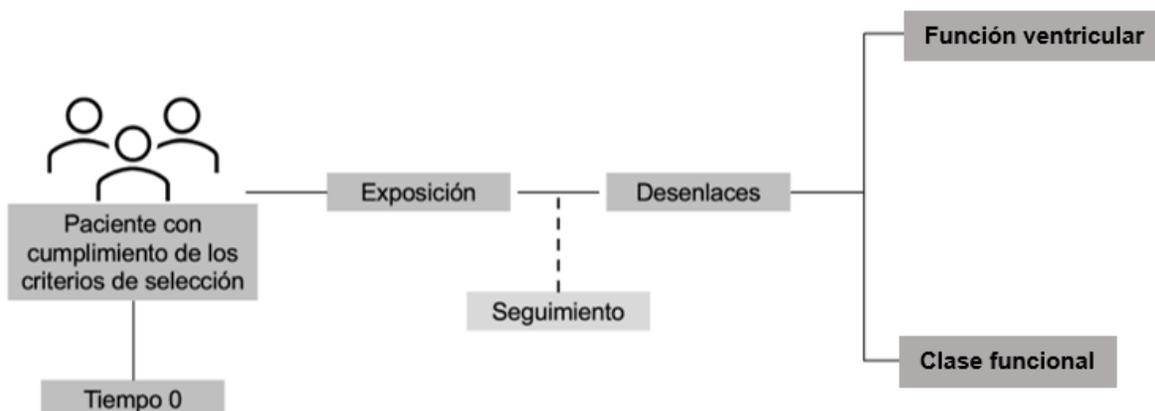
De estos dos tipos de expedientes se obtendrá la siguiente información: Fecha de nacimiento, edad, género, CURP (Clave Única de Registro de Población), registro de caminatas de 6 minutos,

ecocardiogramas realizados por el servicio de Cardiopatías congénitas y notas del servicio de Cardiopatías congénitas.

Sistema del servicio de Imagenología (Vue-Pacs): Sistema electrónico e interno de la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI al cual se puede obtener acceso a través de cualquier equipo de cómputo dentro del nosocomio, desde el que se obtendrá la información necesaria de los estudios de Resonancia Magnética nuclear.

### C. Criterios de selección

Inclusión	Exclusión	Eliminación
-Ambos sexos -Mayores de 18 años -Cardiopatías Congénitas con las siguientes características: - FEVI $\leq$ 40% por ECOTT y/o RMN - TAPSE $<$ 17 mm, CAF VD $<$ 35% y Onda S $<$ 9.5 cm/seg por ECOTT o FEVD $<$ 37% por RMN -Sin cortocircuitos -Ventrículo sistémico morfológicamente izquierdo y ventrículo subpulmonar morfológicamente derecho que condiciona disfunción sistólica biventricular	- Realización de alguna intervención posterior a la primera medición de variables de función biventricular o clase funcional. - Que no cuenten con expediente clínico electrónico o físico	-Falta de apego a las maniobras de seguimiento



### Diagrama operacional.

Características en común: Cardiopatías congénitas sin cortocircuitos y ventrículo sistémico morfológicamente izquierdo que condiciona IC con disfunción sistólica biventricular (FEVI  $\leq 40\%$  por ECOTT + TAPSE  $< 17$  mm, CAF VD  $< 35\%$  y Onda S  $< 9.5$  cm/seg por ECOTT o FEVD  $< 37\%$  por RMN).

Tiempo 0: Diagnostico de IC con disfunción sistólica biventricular

Exposición: Inicio del tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida (iSGLT-2, ARNi, B-bloqueador, ARM)

Seguimiento: Tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida (iSGLT-2, ARNi, B-bloqueador, ARM) durante al menos 3 meses.

Desenlaces: Función sistólica ventricular derecha y clase funcional, después de al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo.

### D. Descripción de variables del estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Variables independientes</b>					
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la exposición.	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer en los seres humanos	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer en los seres humanos de acuerdo con el número de seguridad social consignado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Cardiopatía Congénita	Alteración estructural y funcional del corazón que existe antes del nacimiento.	Alteración estructural y funcional del corazón que existe antes del nacimiento y se encuentra registrado en el expediente clínico electrónico.	Cualitativa	Nominal	-Anomalía de Ebstein -Transposición de grandes arterias -Prolapso de válvula mitral -Estenosis / insuficiencia aortica -Estenosis/ insuficiencia pulmonar -Estenosis/ insuficiencia mitral -Estenosis/ insuficiencia tricúspidea, etc.

Complejidad de la Cardiopatía congénita	Clasificación de la complejidad de las cardiopatías congénitas referida en la Tabla 4 de la Guía ESC 2020 para el tratamiento de las cardiopatías congénitas del adulto	Clasificación de la complejidad de las cardiopatías congénitas referida en la Tabla 4 de la Guía ESC 2020 para el tratamiento de las cardiopatías congénitas del adulto	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderada Grave
Estatus actual de la CC	Procedimiento quirúrgico ó percutáneo para reparar o paliar una cardiopatía congénita	Presencia o ausencia de procedimiento quirúrgico ó percutáneo para reparar o paliar una cardiopatía congénita de acuerdo con lo registrado en el expediente clínico electrónico.	Cualitativa	Nominal	Ninguna Curativa Paliativa
Comorbilidades asociadas	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Presencia de otra u otras enfermedades excluyendo a la CC.	Cualitativa	Nominal	-Diabetes tipo 2 -Hipertensión arterial sistémica -Hiperuricemia -Enfermedad renal crónica -Dislipidemia Sobrepeso/ Obesidad, etc.
Arritmia	Ritmo cardíaco diferente del ritmo sinusal normal	Ritmo no sinusal registrado en los Electrocardiogramas descritos en el expediente clínico electrónico.	Cualitativa	Nominal	-Síndrome de preexcitación -Fibrilación auricular -Flutter auricular -Taquicardia ventricular, etc.
Marcapaso definitivo	Portador de dispositivo tipo Marcapaso (epicárdico o endocárdico)	Portador de dispositivo tipo Marcapaso (epicárdico o endocárdico) uni o bicameral registrado en el expediente clínico electrónico.	Cualitativa	Nominal	Si No
Fármacos	Sustancia con composición química exactamente conocida y que es capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad	Sustancia consumida por el paciente e indicada por algún médico ya sea de nuestro servicio o no y registradas en el expediente clínico electrónico además de iSGLT-2, ARNi, ARM, Beta-bloqueador	Cualitativa	Nominal	Antagonista del receptor de vitamina K, Amiodarona, Digoxina, IECA, ARA, etc.

	fisiológica de quien lo consume				
Tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida	Dosis optima de iSGLT-2, ARNi, ARM, Beta-bloqueador acuerdo a la guía ESC.	Dapagliflozina $\geq 10$ mg cada 24 horas Sacubitril/Valsartan $\geq 49/51$ mg cada 12 horas. Bisoprolol $\geq 1.25$ mg cada 24 horas. Carvedilol $\geq 3.125$ mg cada 12 horas. Metoprolol succinato $\geq 12.5$ a 25 mg cada 24 horas. Nebivolol $\geq 1.25$ mg cada 24 horas Espironolactona $\geq 25$ mg cada 24 horas	Cualitativa	Nominal	iSGLT-2, ARNi, ARM, Beta-bloqueador documentada en el expediente clínico electrónico.
<b>Variables dependientes</b>					
Clase funcional	Capacidad de ejecutar tareas y desempeñar roles en la vida diaria.	Evaluación realizada mediante la escala NYHA (New York Heart Association) y registrada en el expediente clínico al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento médico óptimo.	Cualitativa	Ordinal	I II III IV
FEVI (Fraccion de eyeccion del Ventrículo Izquierdo)	Porcentaje de sangre que el ventrículo sistémico expulsa en cada latido.	Porcentaje de sangre que el ventrículo sistémico (morfológicamente izquierdo) expulsa en cada latido medido mediante Ecografía con método de Simpson biplanar o Resonancia Magnética al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento médico óptimo.	Cuantitativa	Continua	$\geq 50\%$ 41-49% $\leq 40\%$
CAF VD (Cambio de área fraccional Ventrículo Derecho)	Porcentaje de cambio del área del Ventrículo Derecho durante la sístole.	Porcentaje de cambio del área del Ventrículo Derecho durante la sístole medido a través de Ecocardiogramas registrados en el servicio al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento	Cuantitativa	Continua	$<35\%$

		médico óptimo			
TAPSE (Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo)	Desplazamiento del plano anular tricuspídeo durante la sístole.	Desplazamiento del plano anular tricuspídeo durante la sístole medida por medio de Ecografía (modo M), expresada en mm y registrado en el expediente clínico al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento médico óptimo.	Cuantitativa	Continua	<17 mm
Onda S (Velocidad pico sistólica del anillo tricuspídeo)	Velocidad del anillo tricuspídeo alcanzada durante la sístole.	Velocidad del anillo tricuspídeo alcanzada durante la sístole medida por Ecografía (DTI onda pulsada), expresada en cm/seg. y registrado en el expediente clínico al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento médico óptimo.	Cuantitativa	Continua	<9.5 cm/seg
FEVD (Fracción de eyección del Ventrículo derecho)	Porcentaje de sangre que el ventrículo de la circulación pulmonar (morfológicamente derecho) expulsa en cada latido.	Porcentaje de sangre que el ventrículo de la circulación pulmonar (morfológicamente derecho) expulsa en cada latido medido mediante Resonancia Magnética registrada en el expediente clínico al menos 3 meses posteriores al inicio de tratamiento médico óptimo.	Cuantitativa	Continua	<37%
Hospitalizaciones	Es el servicio destinado al internamiento de pacientes para establecer un diagnóstico, recibir tratamiento y dar seguimiento a su padecimiento	Numero de internamientos por descompensación de IC tras el inicio del tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida registrado en el expediente clínico registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa	Discreta	≥ 0

### **E. Proceso de obtención de datos**

Una vez contando con la información de los pacientes con requerimiento de tratamiento de insuficiencia cardiaca por función biventricular disminuida en la clínica de CC, se realizará búsqueda de su información mediante el Expediente clínico electrónico (ECE) del IMSS y expedientes físicos; esto con el fin de garantizar el llenado de la información.

Registro de datos: Una vez que se realice la selección de pacientes, de acuerdo con las variables de interés para el presente estudio, se hará el llenado de la base de datos de forma electrónica mediante la plataforma de encuestas SurveyMonkey. Exclusivamente el investigador responsable podrá conocer los datos en caso de ser necesario a través de la identificación del CURP.

Verificación de la integridad y validez de los datos: los datos obtenidos serán vaciados a una base en SPSS versión 25 donde se realizará un proceso de verificación de los datos, eliminación de registros duplicados, impugnación y revisión específica de valores extremos o incoherentes.

### **F. Análisis estadístico**

Se realizará primero análisis exploratorio para identificar datos perdidos o incongruentes.

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. En las variables cuantitativas se realizarán pruebas de normalidad, aquellas que presenten una distribución normal serán mostradas en promedios y desviación estándar, y las no paramétricas en medianas y rangos intercuartílicos.

Se realizará análisis estadístico inferencial para variables cuantitativas con distribución no paramétrica de 2 grupos relacionados con prueba de Wilcoxon.

El programa estadístico empleado será SPSS de IBM versión 25 para Mac.

### **G. Cálculo del tamaño de muestra**

La estimación del tamaño de la muestra para una población conocida y utilizando los siguientes parámetros:

-Se pretende comparar si las medias son diferentes:

$$n = \frac{\left(\frac{z\alpha}{2} + z\beta\right)^2 x^{2s^2}}{d^2}$$

En donde se asume de  $\alpha$  bilateral 5%

Nivel de confianza (1- $\alpha$ )	95%
Poder estadístico	90%
Precisión (d)	15
Varianza ( $S^2$ )	478
Tamaño muestral (n)	45

Se realiza ajuste por pérdidas

Proporción esperada de pérdidas (R) 15%

Tamaño muestral ajustado a pérdidas 53

## ***H. Recursos y financiamiento***

### **Recursos financieros.**

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atienden pacientes con diagnósticos catalogados como CC complejas, dentro de los cuales se encuentra nuestro universo de estudio. Dichos pacientes recibirán la atención médica de acuerdo con las guías internacionales de tratamiento, por lo que no se destinarán recursos económicos extraordinarios para la presente investigación.

Se emplearán los siguientes **recursos materiales**:

- Expedientes clínicos.
- Censos de hospitalización.

### **Recursos humanos:**

- Investigadores Principales: Dra. Lucelli Yáñez Gutiérrez, Dr. Horacio Márquez González, Dra. Sheila Vania Sánchez López
- Tesista: Dra. Paola Marisol Ochoa Márquez.

### **Factibilidad.**

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es uno de los principales centros de referencia de pacientes con CC compleja, ya que es centro de referencia a nivel local y regional de del IMSS, la presente investigación es factible.

### **Bioseguridad**

No hay implicaciones de bioseguridad para este trabajo.

## ***I. Consideraciones éticas***

- Riesgo para el sujeto de estudio
  - **Mayor al mínimo** (según Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación) ya que se someterá a los pacientes con seguimiento prospectivo a estudios extraordinarios (RMN y/o ECOTT y caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo) para valorar los desenlaces únicamente si se cumplieron el mínimo de 3 meses de tratamiento médico óptimo.
- Estrategias: **Mediciones cuantitativas** de función ventricular y clase funcional (RMN y/o ECOTT y caminata de 6 min y/o prueba de esfuerzo).

- Se someterá al Comité de Ética e Investigación de la UMAE HC SXXI (4306)

**Contribuciones y beneficios:** El estudio tiene como finalidad generar conocimiento a través de la investigación e información sobre los beneficios de un tratamiento óptimo de IC en pacientes con función sistólica biventricular disminuida, esta información será recabada de manera ambilectiva, así mismo se genera beneficio para los participantes del presente estudio tras mejorar la clase funcional y la función biventricular.

**Confidencialidad:** Los investigadores garantizamos que la información obtenida de las hojas de recolección sea anónima y no vinculable a los individuos a los cuales pertenecen, para lo cual a cada sujeto incluido se le otorgará un número de folio seriado.

**Forma de selección:** Se seleccionarán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión de manera consecutiva

Según el principalísimo médico:

**Respeto a la Autonomía:** Debido a que la información se obtendrá de expedientes no precisa carta de consentimiento informado, para garantizar el anonimato entre ambas instituciones, los pacientes no serán identificados con nombre, sino por CURP, inmediatamente se asignará una clave Alfa-numérica que representará la institución, fecha de ingreso y número subsecuente ( HC- 20XX-número subsecuente); la única persona que conocerá el CURP será el investigador responsable del análisis con el fin de evitar la duplicación de los pacientes.

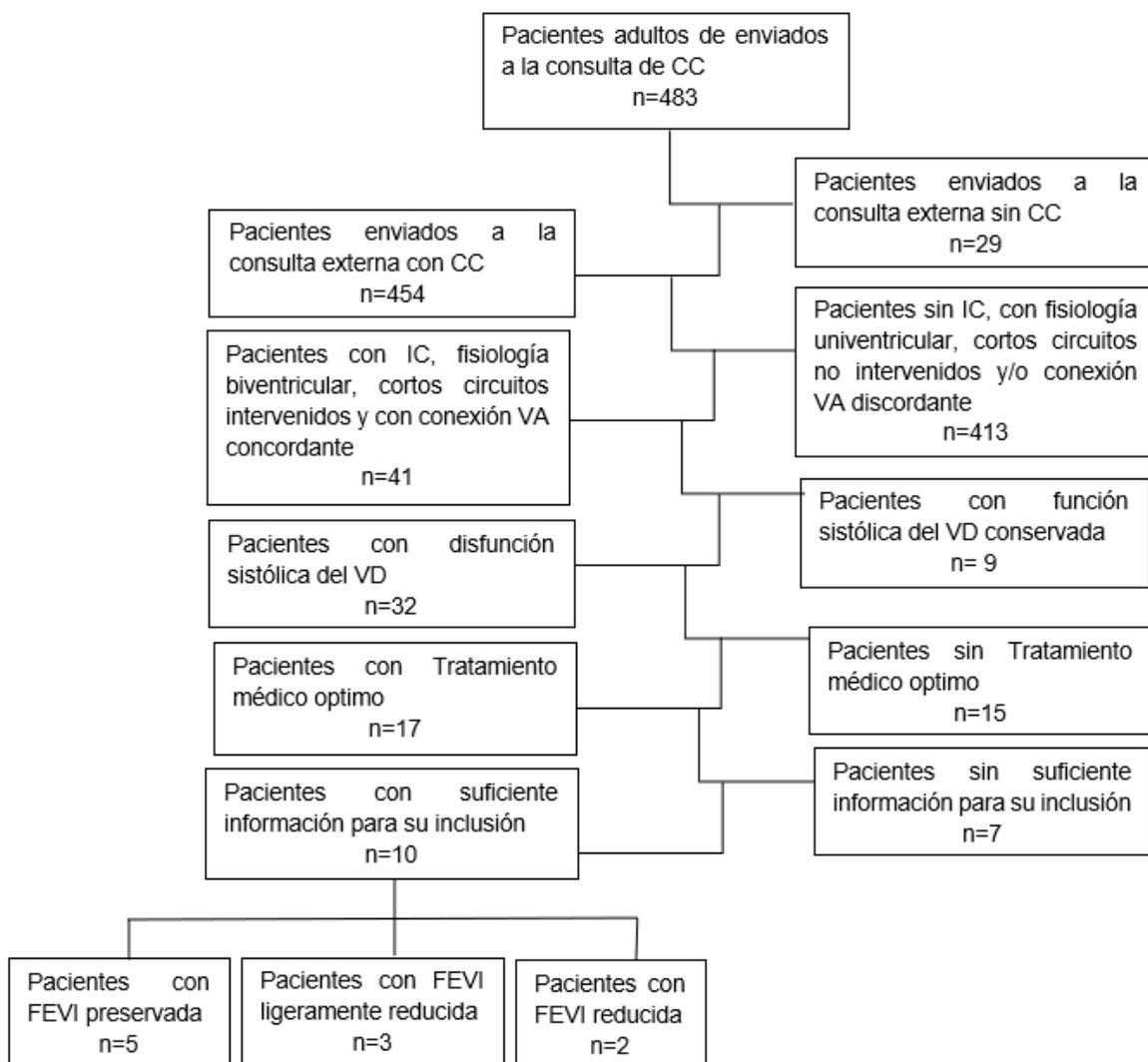
**Justicia:** no hay un proceso de aleatorización para la selección de los sujetos de investigación, cada paciente atendido que reúna los criterios de selección es susceptible a ser incluido.

**No maleficencia y beneficencia:** los resultados tendrán un beneficio directo en los participantes, y los resultados permitirán realizar cambios en beneficio de los pacientes.

## IX. Resultados

Se recopiló información de los meses de Marzo de 2022 a Agosto de 2023 y en caso de información faltante se citó a los pacientes que tuvieran disponibilidad para concluir con las mediciones necesarias para ser incluidos, la selección de la población de realizo como se ejemplifica en el Esquema 1. En total se identificaron 483 pacientes adultos enviados a la consulta de CC, de los cuales 454 contaban con el diagnostico de alguna CC, de estos se descartaron a los pacientes sin IC, con fisiología univentricular, cortos circuitos no reparados y/o conexión VA discordante por lo que descartamos 413 pacientes, de los restantes 41 solo 32 presentaban disfunción sistólica del VD , de

los cuales 17 poseían Tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida y únicamente 10 contaban con la información suficiente para ser incluidos en el análisis.



Esquema 1. Población de estudio

### A. Análisis descriptivo

Las características basales de nuestra población se refieren en la Tabla 1, donde podemos observar que el 60% pertenecen al sexo masculino, la mediana de la edad fue de 41 años, el 90% de las CC de esto pacientes se catalogan como complejidad moderada y únicamente 1 paciente con complejidad severa, el 60% son portadores de Tetralogía de Fallot, donde la totalidad de ellos fueron sometidos a Cirugía correctiva, correspondiendo así al 66.6% del 88.9% de pacientes que fueron intervenidos para reparación total, el resto correspondientes a pacientes con Anomalía de Ebstein y

1 paciente con patología del Arco aórtico (PCA, CoAo y Ao bivalva), sumando así 9 pacientes

<i>Tabla 1. Características basales de los pacientes</i>			
		n	%
<b>Sexo</b>			
	Hombre	6	60.00%
	Mujer	4	40.00%
	Edad (años)	41	26-53
<b>Tipo de CC</b>			
	PCA	1	10.00%
	Tetralogía de Fallot	6	60.00%
	Anomalía de Ebstein	3	30.00%
	Coartación aórtica	1	10.00%
	Aorta bivalva	1	10.00%
<b>Complejidad de la CC</b>			
	leve	0	0.00%
	moderada	9	90.00%
	severa	1	10.00%
<b>Estatus actual de la CC</b>			
	Reparación total	8	88.90%
	Cirugía paliativa	1	11.10%
<b>Tipo de intervención</b>			
	Vigilancia	1	10.00%
	Quirúrgica	9	90.00%
	Cateterismo intervencionista	0	0.00%
<b>Comorbilidades</b>			
	HTA	1	10.00%
	Hipotiroidismo	2	20.00%
	Dislipidemia	2	20.00%
	ERC	3	30.00%
	Ansiedad/depresión	1	10.00%
	Hiperuricemia	1	10.00%
<b>Arritmias</b>			
	Taquicardias auriculares	5	50.00%
<b>El paciente tiene alguna de los siguientes dispositivos</b>			
	Implantes valvulares biológicos	3	30.00%
	Implantes valvulares mecánicos	5	50.00%
	marcapasos	3	30.00%
<b>Tipo de tratamiento farmacológico</b>			
	Betabloqueador no selectivo	7	70.00%
	Betabloqueador selectivo	3	30.00%
	ARNi más ARA II	10	100.00%
	i-SGLT2	10	100.00%
	Diruético de asa	4	40.00%
	ARM	10	100.00%
	Anticoagulantes antagonistas de vitamina K	5	50.00%
	ASA	1	10.00%
	Amiodarona	2	20.00%
	Propafenona	1	10.00%
	NACOs	2	20%
	lbravadina	1	10%

intervenidos quirúrgicamente que corresponde al 90% de nuestra población y 1 paciente con Anomalía de Ebstein en Vigilancia. La totalidad de los pacientes incluidos cuentan con Tratamiento médico óptimo (i-SGLT2, ARNi, ARM y Beta-bloqueadores), sin embargo, el 70% de los pacientes se encontraban en manejo con Beta-bloqueador no selectivo. El 50% de los pacientes siendo portadores de Implantes valvulares mecánicos por lo que se encuentran en manejo con Anticoagulantes antagonistas de Vitamina K.

Dada la importancia del control del resto de factores de riesgo cardiovasculares en estos pacientes adultos no podemos omitir la presencia de comorbilidades dentro de las cuales la ERC (Enfermedad renal crónica) es la más frecuente en el 30% de los pacientes, seguida del Hipotiroidismo y la Dislipidemia con 20%, el resto con 10% (Hipertensión arterial sistémica, Ansiedad/depresión e Hiperuricemia). Así mismo es de destacar la presencia de Arritmias, siendo el 50% de los pacientes afectados por Taquicardias auriculares (Taquicardia atrial, Aleteo auricular y Fibrilación auricular).

Así también es importante mencionar que la totalidad de los pacientes su encuentran vivos y las hospitalizaciones que tuvieron fueron secundarias a causas cardiovasculares, sin embargo, no por

descompensación de IC, sino para realización de distintos estudios o procedimientos.

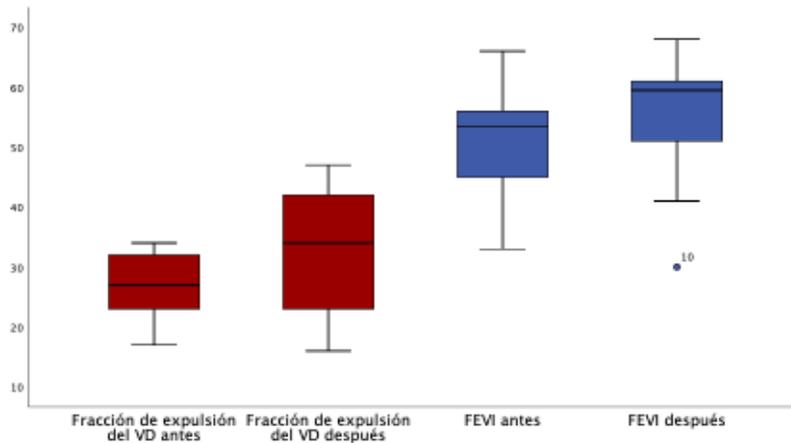


Figura 1. Gráfico de caja-bigote. Cajas rojas Fracción de expulsión del VD. Cajas azules Fracción de expulsión del VI.

**B. Análisis inferencial**

Se realiza el análisis de distribución de los datos por método gráfico concluyéndose no paramétrica por medio del gráfico de caja bigote (Figura 1) donde observamos los rangos intercuartílicos. En la Tabla 2 se exponen los datos que a continuamos comentamos; respecto a la función del Ventrículo

derecho (VD) pudimos observar la fracción de expulsión previo al tratamiento con rangos intercuartílicos (RI) de 23-32% y mediana de 27%, TAPSE con RI de 12-16 mm y mediana de 15 mm, y Onda S de 5-7 cm/seg y mediana de 6 cm/seg; posterior al tratamiento médico optimo por al menos 3 meses se precisa con fracción de expulsión con RI de 23-42% y mediana de 34%, TAPSE con RI de 15-18 mm y mediana de 17 mm, y Onda S con RI de 6-9 cm/seg y mediana de 7 cm/seg. Respecto a la Función sistólica del Ventrículo izquierdo observamos previo al tratamiento RI de 45-56% con mediana de 54% y posterior al tratamiento RI de 51-61% con mediana de 60%.

Al evaluar a clase funcional identificamos previo al tratamiento con RI de I-III de la NYHA con mediana de II y posterior al tratamiento con RI de I-II con mediana de II.

Se realiza el análisis para demostrar diferencia entre variables cuantitativas de distribución no paramétrica de 2 grupos relacionados en el que se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de la Función biventricular por FEVI y CAF/FEVD con un valor de  $p < 0.0001$  y TAPSE de 0.001, la Onda S con  $p > 0.05$  y la clase funcional con valor de  $p$  no significativo.

	Mediana	p25-p75	Mediana	p25-p75	Valor de p
Clase funcional (NYHA)	II	I-III	II	I-II	NS
Onda S (cm/seg)	6	5-7	7	6-9	0.06
TAPSE (mm)	15	12-16	17	15-18	0.001
CAF/FEVD (%)	27	23-32	34	23-42	<0.0001
FEVI (%)	54	45-56	60	51-61	<0.0001

## X. Discusión

En este trabajo se demuestra que existe diferencia estadísticamente significativa con mejoría de la función biventricular, ambas con una  $p < 0.0001$  tras recibir al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida en pacientes con CC, disfunción sistólica ventricular derecha con fisiología biventricular, cortos circuitos intervenidos previamente y con conexión VA concordante. Dentro de la revisión que se realizó para llegar a la población incluida en este análisis todos los pacientes cumplían con disfunción sistólica del ventrículo derecho, sin embargo 5 de estos paciente contaban con FEVI preservada, 3 con FEVI ligeramente reducida y 2 con FEVI reducida, esto lo notamos reflejado en el RI de la FEVI previa al inicio del tratamiento con una función de 45-56%, no obstante es necesario destacar que el RI mejoro a la evaluación de la FEVI posterior al tratamiento, siendo esta de 51-61%, es así que a pesar de no cumplir con  $FEVI \leq 40\%$  en todos los pacientes si logramos documentar una mejoría de la función ventricular izquierda.

Respecto a la función derecha se tomaron distintos valores, la función global fue valorada por CAF medido por Ecocardiograma (con un punto de corte de  $<35\%$ ) y FEVD medida por RMN (con un punto de corte de  $<37\%$ ) observamos RI de 23-32% cumpliendo todos los pacientes con este criterio, posterior al tratamiento observamos RI que van de 23-42%, siendo el cuartil 1 no modificado empero con mejoría en el cuartil 3 y como se mencionó previamente con diferencia estadísticamente significativa. La función longitudinal también fue valorada por medio de TAPSE y Onda S, ambas con un RI previo al inicio de tratamiento que cumplía para disfunción sistólica del VD, posterior al tratamiento la TAPSE se reporta con mejoría estadísticamente significativa, sin embargo no en todos los pacientes se alcanzó un valor  $\geq 17$  mm ; la Onda S se reporta sin diferencia estadísticamente significativa ya que no se logró un valor  $\geq 9.5$  cm/seg en ningún paciente aunque si se reportó mejoría de este parámetro.

En cuanto a la clase funcional evaluada por caminata de 6 minutos y/o prueba de esfuerzo observamos que no se reporta una mejoría estadísticamente significativa con ambas medianas en clase funcional II, sin embargo, es de considerar las potenciales variables de confusión además de la función sistólica que puede generar deterioro de la clase funcional.

Un aspecto clínico básico considerando los métodos de estudio utilizados y la complejidad de la anatomía de estos pacientes es que la Resonancia Magnética es el estándar de oro para la valoración de la función sistólica y volúmenes, siendo ideal la realización de esta previa al inicio del tratamiento, no obstante la aplicación clínica lleva mayor complejidad que acompaña a estos pacientes, puesto que como se demostró en las características de la población la mayoría son portadores de material protésico y considerando el beneficio que existe con el inicio del tratamiento no sería ético esperar a que pasaran al menos 3 meses tras la intervención si el paciente se beneficia de su inicio temprano, por lo que el método de elección para la valoración es el ecocardiograma en estos casos, es así que sería valioso realizar otros parámetros para valorar la función sistólica del

ventrículo derecho como el Índice de performance miocárdico del VD (Índice TEI), Fracción de eyección por 3D y Strain 2D de pared libre del Ventrículo derecho, sin embargo en esta población dichas mediciones no fueron realizadas por lo que lo consideramos como un área de oportunidad a aplicar dentro del protocolo de valoración en pacientes con CC.

Así también existen contextos clínicos distintos que no fueron tomados en cuenta en este estudio como variables de confusión, tales como la presencia de valvulopatías residuales, la necesidad de marcapaso o el ser portadores de alguna arritmia susceptible de tratamiento curativo por medio de ablación que pueden generar igualmente pobre mejoría o deterioro de la clase funcional e igualmente de la función sistólica uni o biventricular.

Dentro de las limitaciones de este trabajo podemos encontrar que debido al tamaño de muestra menor al necesario se puede estar ante un error tipo I, encontrándose diferencia donde no existe en realidad (falso positivo), por lo que será necesario continuar con la inclusión de pacientes y llegar al tamaño de muestra óptimo.

## **XI. Conclusiones**

En pacientes adultos portadores de CC con IC de y función sistólica del VD reducida, con FEVI de preservada a reducida, fisiología biventricular, cortos circuitos intervenidos previamente y con conexión VA concordante existe mejoría de la función sistólica biventricular tras al menos 3 meses de tratamiento médico óptimo para IC de FEVI reducida evidenciada por Ecocardiograma y/o RMN, en cambio no se evidencio mejoría de la clase funcional por la NYHA. Sin embargo, es necesario recabar mayor cantidad de muestra para descartar la presencia de error tipo I debido al deficiente nivel de confianza.

## XII. Anexos

### A. Hoja de recolección de datos

Parámetro	Resultado
Clave alfanumérica	
Edad	
Sexo	
Tipo de Cardiopatía congénita	
Complejidad de Cardiopatía congénita	
Tipo de reparación	
Tipo de intervención	
Comorbilidades asociadas	
Arritmias	
Dispositivos	
Tratamiento	
Valoraciones antes y después del tratamiento	
Clase funcional antes	
Clase funcional después	
Onda S antes	
Onda S después	
TAPSE antes	
TAPSE después	
Fracción de expulsión del VD antes	
Fracción de expulsión del VD después	
FEVI antes	
FEVI después	
Hospitalizaciones en urgencias por falla cardiaca	
Supervivencia	
Fecha de defunción	
Fecha última evaluación	

## B. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

### Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	<b>Mejoría de la clase funcional y función sistólica del ventrículo derecho tras la optimización del tratamiento para insuficiencia cardiaca de FEVI reducida en pacientes adultos con cardiopatías congénitas y disfunción sistólica biventricular con seguimiento en la clínica de cardiopatía congénita de la UMAE HC CMN SXXI</b>
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	Ciudad de México a _____ de _____ del 2023
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo de este estudio es recabar información acerca de la mejoría del funcionamiento de su corazón y la disminución de la sensación de falta de aire, hinchazón, cansancio, fatiga, esto se corroborará mediante estudios de imagen como es resonancia magnética cardiaca, ultrasonido de su corazón y caminata de 6 minutos.
Procedimientos:	Se realizará diagnóstico con estudios de imagen como resonancia magnética cardiaca, ultrasonido de su corazón y caminata de 6 minutos basal para evaluación su capacidad para realización de actividad física y función de su corazón. El ultrasonido de su corazón, para lo que se utiliza un aparato tipo lápiz y gel en el pecho, se obtienen imágenes de su corazón que se miden y analizan. La resonancia magnética es un estudio de imagen como un iman gigante en donde se recuesta el paciente y se toman imágenes de su corazón como rebanadas de pan en donde se definen exactamente los tejidos y se pueden hacer mediciones precisas. Caminata de 6 minutos consiste en caminar a paso, se preguntara que tanta falta le hace y tomará sus signos vitales.
Posibles riesgos y molestias:	Al realizar el estudio, la aplicación de gel en la piel del pecho puede dar la sensación de frío y en algunas ocasiones se requiere ejercer presión en el pecho con ese lápiz para mejorar la calidad de la imagen, lo que puede ser doloroso y dejar moretones en la piel que en el transcurso de los días irán desapareciendo. Cansancio y fatiga a la realización de la caminata.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted recibirá medicación necesaria, atención requerida, además los datos que obtendremos representarán un beneficio para pacientes que tengan enfermedades o una situación de salud similares a las suyas en el futuro.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Todos los datos obtenidos en el estudio serán incluidos en su expediente clínico donde su médico tratante tendrá acceso a los mismos. Si durante el estudio se encuentra alguna situación clínica que deba ser de notificación inmediata a su tratante, así se hará.
Participación o retiro:	En el caso de que usted acepte o rechace participar en este estudio, esa decisión no interfiere con su atención médica, usted puede rechazar participar o continuar en cualquier momento del estudio. La atención médica y tratamientos que requiere(n) su (s) enfermedad (es) no dependerán de su decisión acerca de participar o no en este estudio.

Privacidad y confidencialidad:

---

Toda su información confidencial será resguardada por el investigador principal y su grupo de apoyo, no se divulgará en ningún momento su nombre, razón social, ni tampoco su número telefónico

---

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la información solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la información para este estudio y estudios futuros.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable: Lucelli Yañez Gutiérrez/Horacio Márquez González/ Sheila Vania Sánchez López  
56276900 extensión 22007

---

Tesista: Paola Marisol Ochoa Márquez  
56276900 extensión 22007

---

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SIGLO XXI IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Telé fono (55) 56 27 69 00 extensión 20932

---

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**C. Cronograma de actividades**

	06.23	07.23	08.23	09.23	10.23
Diseño del Protocolo	■	■			
Aprobación del Comité local de Investigación		■			
Recolección de Datos		■	■		
Análisis de la Base de Datos			■	■	
Interpretación de resultados				■	
Integración del escrito final				■	
Envió a publicación					■

### XIII. Referencias bibliográficas

1. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May JL, López-Gallegos D, Almeida-Gutiérrez E. Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. *Archivos de Cardiología de México*. 2018 Dec;88(5):360–8.
2. Leusveld EM, Kauling RM, Geenen LW, Roos-Hesselink JW. Heart failure in congenital heart disease: management options and clinical challenges. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2020 Aug 2;18(8):503–16.
3. Tompkins R, Romfh A. General principles of heart failure management in adult congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. 2020 Jul;25(4):555-567. doi: 10.1007/s10741-019-09895-x. PMID: 31788738.
4. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, Kociol RD, Lewis EF, Mehra MR, Pagani FD, Raval AN, Ward C; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650544.
5. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):563-645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554. PMID: 32860028.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart

- Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
8. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728. Epub 2016 Jan 26. Erratum for: *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1535-7. PMID: 26819227; PMCID: PMC4872285.
  9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. Epub 2020 Oct 21. Erratum in: *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):e30. PMID: 33081531; PMCID: PMC7834905.
  10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
  11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016 May 20;37(27):2129–200.
  12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
  13. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
  14. Dargie H J , Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. PMID: 10023943
  15. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial

- in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295-302. doi: 10.1001/jama.283.10.1295. PMID: 10714728.
16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201. PMID: 11386263.
  17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115. Epub 2005 Jan 9. PMID: 15642700.
  18. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf. PMID: 12390947.
  19. Sandoval N. Adults with congenital heart disease: a growing population. Challenges of the present and the future. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017 May;24(3):e9–13.
  20. Mulder BJ. Epidemiology of adult congenital heart disease: demographic variations worldwide. *Neth Heart J*. 2012 Dec;20(12):505-8. doi: 10.1007/s12471-012-0335-1. PMID: 23225563; PMCID: PMC3515732
  21. Bouali Y, Galli E, Paven E, Laurin C, Arnaud H, Oger E, Donal E. Impact of sacubitril/valsartan on systolic heart failure: Right heart location and clustering analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Feb;31(2):109-119. doi: 10.17219/acem/143433. PMID: 34918885.
  22. Çamcı S, Yılmaz E. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on Pulmonary Arterial Stiffness and Right Ventricular Function in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 19;58(8):1128. doi: 10.3390/medicina58081128. PMID: 36013595; PMCID: PMC9415977.
  23. Patoulis D, Toumpourleka M, Katsimardou A, Zografou I, Stavropoulos K, Imprialos K, Karagiannis A, Doumas M, Papadopoulos C. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on right ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *Kardiol Pol*. 2022;80(6):696-698. doi: 10.33963/KP.a2022.0104. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35445742.