



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSTGRADO

STRAIN AURICULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON FALLA  
CARDIACA AGUDA Y CRÓNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHAVEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN: CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. OSCAR ARIEL MONDACA GARCIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. NILDA GLADYS ESPINOLA ZAVALA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA

México, D.F. Julio-2019





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS

**STRAIN AURICULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON FALLA  
CARDIACA AGUDA Y CRÓNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHAVEZ**

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

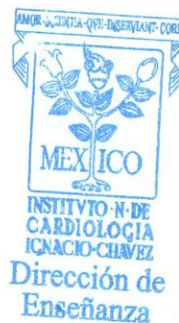
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández  
Director de Enseñanza

Tutor de Tesis

Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta

Tesista

Dr. Oscar Ariel Mondaca García



## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Yadira García y Oscar Mondaca por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

A mis hermanas, Itzel y Carolina, por sus muestras de apoyo y cariño durante este trayecto.

Al Instituto Hospital General de Occidente de Zapopan, por ayudarme a madurar como persona y como médico.

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez y a todos los pacientes que me permitieron aprender y crecer como médico y como persona.

A los doctores Gabriela Alanis Estrada, Gyselle Camacho Camacho y Diego Oregel Camacho que con su apoyo contribuyeron a la elaboración de este trabajo. .

A la doctora Nilda Espinola quien brindó su conocimiento en investigación y en ecocardiografía, los cuales permitieron el desarrollo y conclusión de este trabajo.

## INDICE

ANTECEDENTES	_____	5
MARCO TEORICO	_____	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	_____	10
JUSTIFICACION	_____	10
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	_____	10
METODOLOGIA	_____	11
RESULTADOS	_____	16
DISCUSION	_____	27
CONCLUSIONES	_____	28
BIBLIOGRAFIA	_____	29

## ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, ortopnea y fatiga) que se acompañan de signos (ingurgitación yugular, estertores pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional, resultando en un gasto cardiaco reducido y/o elevación en las presiones intracardiacas en reposo y durante el esfuerzo [1]. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca depende de la definición aplicada, aproximadamente del 1 al 2% de la población adulta en países desarrollados, alcanzando >10% en pacientes mayores de los 70 años [1]. Uno de cada seis pacientes mayores de 65 años que acuden al primer contacto médico por disnea tiene insuficiencia cardiaca no reconocida (principalmente ICfEp). El riesgo de insuficiencia cardiaca a los 55 años es del 33% en hombres y 28% en mujeres [1]. La proporción de pacientes con ICfEp varía entre 22 hasta 73% de la población [1].

En las últimas guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicadas en el 2016 se definen tres grupos de estudio:

1. Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión reducida (ICfEr), definida por la presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión menor al 40%.
2. Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión moderadamente reducida (ICfEmr), definida por la presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, fracción de eyección entre el 40 y 49%, elevación de péptidos natriuréticos (BNP>35pg/ml y/o NT-proBNP >125pg/ml) y al menos un criterio: a) Daño cardiaco estructural relevante (Hipertrofia del ventrículo izquierdo, dilatación de aurícula izquierda), b) disfunción diastólica.
3. Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión preservada (ICfEp), definida por la presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca, fracción de eyección mayor al 50%, elevación de péptidos natriuréticos y al menos un criterio: a) Daño cardiaco estructural relevante, b) disfunción diastólica.

En dichas guías se recomienda como tratamiento inicial en pacientes sintomáticos (estadio C AHA) con ICfEr los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta bloqueadores (BB) a dosis máximas toleradas, en caso de persistencia de sintomatología (clase funcional II-IV NYHA con TFG >30ml/min/1.73m<sup>2</sup> y K<sup>+</sup> <5.0mEq/dl) iniciar antagonistas de la aldosterona (MRA) [1,3], sin embargo en diversas publicaciones se ha observado la tendencia mundial al tratamiento no óptimo, por ejemplo el uso subóptimo de IECA y BB alcanza el 80 a

90% de pacientes con ICFeR asociándose a mayor mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca [2]. Además, datos extraídos del ESC HF Long Term Registry sugieren que los MRA se utilizan en solo dos tercios de los pacientes con ICFeR vs el non selective Swedish HF Registry en donde solo se indican en un tercio de la población con ICFeR [2]. El siguiente paso en el algoritmo del tratamiento de la ICFeR en pacientes con síntomas persistentes (clase funcional II-III NYHA, nivel de evidencia IB) a pesar de tratamiento médico óptimo es el inhibidor del receptor de angiotensina, neprilisina (ARNI) sacubitril/valsartán e ivabradina si se encuentra en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca mayor a 70 latidos por minuto [1]. Se ha descrito que en la práctica clínica dicha indicación se ha diferido por inercia clínica, así como por sus altos costos a pesar de que se ha demostrado el beneficio en la morbi-mortalidad por insuficiencia cardiaca independientemente del tiempo de evolución de la misma.

## MARCO TEÓRICO

### Introducción.

La aurícula izquierda regula el llenado del ventrículo izquierdo actuando como reservorio elástico, conducto pasivo y como bomba activa, también funciona como cuenca entre la circulación pulmonar y el ventrículo izquierdo amortiguando los cambios de presión y de flujo ocasionados por la naturaleza del ciclo cardiaco.

En la práctica clínica la función de la aurícula izquierda puede ser evaluada por ecocardiografía 2D, para ello se han utilizado la medición de flujo venoso pulmonar, flujo transmitral por ecocardiografía doppler, así mismo la medición de velocidades en la aurícula izquierda a través de doppler tisular, a pesar de ello, la medición de estos parámetros puede resultar un reto. La medición de la función auricular a través del STRAIN 2D ha cobrado relevancia en años recientes, esto debido a su factibilidad y reproducibilidad, gracias a ello se ha podido detectar de manera prematura alteraciones en la función en múltiples padecimientos incluida insuficiencia cardiaca [19].

De acuerdo a lo descrito en la literatura, en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, se ha encontrado anomalías en la función de la aurícula izquierda. Morris y colaboradores evaluaron el strain de la aurícula izquierda (AI) en pacientes con criterios indeterminados para DDVI, y elevación en las presiones de llenado determinadas por PCWP calculada por fórmula de Nagueh ( $PCWP=2+1.3 \times \text{relación E mitral/e' lateral}$ ), encontrando que el strain AI se altera más que el LAVI (62.4% vs 33.6%,  $p<0.01$ ), demostrando que el strain AI anormal definido como

strain de AI <23% (sensibilidad 73%, especificidad 76%, precisión diagnóstica 76% y AUC 0.8) asociado a LAVI en la evaluación de DDVI incrementa la detección de DDVI (13.5% vs. 23.4%:  $p < 0.01$ ). Además, se encontró que el strain AI <23% tiene mayor sensibilidad y menor especificidad (62 y 75%) vs LAVI (25 Y 85%) para elevación de presiones de llenado) [11]. La alteración del strain de AI se asoció de manera significativa al empeoramiento de la clase funcional de la NYHA, disnea y tasa de hospitalizaciones a dos años [11]. Recientemente se publicó un meta-análisis para definir los rangos de normalidad de los tres componentes de la función sistólica de la aurícula izquierda [13]:

- *Strain de reservorio* ( $\epsilon_R$  = pico máximo de strain longitudinal). Corresponde a la contracción isovolumétrica, eyección y relajación isovolumétrica. Modulada por la función sistólica del VI, tamaño de AI y complianza. Valor normal >39% (IC 95%).
- *Strain contráctil* ( $\epsilon_{CT}$  = strain longitudinal medido entre el inicio de P e inicio del QRS). Corresponde a la onda A del flujo transmitral y es modulada por la reserva contráctil auricular dependiendo del retorno venoso, la presión telediastólica del VI y reserva sistólica del VI. Valor normal 17% (IC 95%).
- *Strain de conducto* ( $\epsilon_{CD}$  = strain reservorio - strain booster). Corresponde a la onda E del flujo transmitral es modulada por la complianza auricular y relajación y complianza del VI. Valor normal 23% (IC 95%).

En cuanto a la manera de obtener los valores de la función de reservorio, función de conducción y función de bomba de la aurícula izquierda, Al Saikhan utilizaron la siguiente ecuación para realizar sus cuantificaciones.

FUNCION DE RESERVORIO:

$(\text{Volumen auricular máximo} - \text{Volumen auricular mínimo}) / \text{volumen auricular máximo} \times 100$

FUNCION DE CONDUCCION:

$(\text{Volumen auricular máximo} - \text{volumen auricular PRE-A}) / \text{volumen auricular máximo} \times 100$

FUNCION DE BOMBA:

$(\text{Volumen auricular PRE-A} - \text{volumen auricular mínimo}) / \text{volumen auricular PRE-A} \times 100$

Freed y colaboradores evaluaron los tres componentes de la función de AI (strain) en pacientes con ICfEp, además se calculó el índice de rigidez auricular (relación  $E/e'$ /strain reservorio AI), el strain longitudinal del ventrículo izquierdo y de la pared libre del ventrículo derecho. Se demostró que la disminución en el strain de reservorio de la AI se relacionó con incremento en



la resistencia vascular pulmonar ( $p < 0.0001$ ) e incremento en el consumo de oxígeno ( $p = 0.0001$ ), además tuvo la mayor correlación con eventos adversos y asociación independiente con el respaldo compuesto de mortalidad cardiovascular o muerte (HR por 1 DS disminuida de 1.54; IC 95%;  $p = 0.006$ ) [12].

Cameli y colaboradores evaluaron la deformidad de aurícula izquierda como predictor de eventos cardiovasculares, de una población de 312 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, 61 presentaron eventos (16 fibrilación auricular, 4 evento cerebrovascular, 3 ataques isquémicos transitorios, 9 infartos, 11 insuficiencia cardiaca congestiva, 15 requirieron revascularización coronaria y 3 eventos de muerte cardiovascular), en dichos pacientes se encontró disminución del pico longitudinal del strain auricular, disminución de la fracción de eyección auricular e incremento del tamaño de aurícula izquierda. De todos los parámetros analizados, el pico longitudinal del strain auricular fue el que demostró mayor exactitud para prevenir eventos cardiovasculares con un corte de -19%. [16].

Ersboll y colaboradores encontraron que una reducción del pico longitudinal del strain auricular esta significativamente relacionada con la presencia de comorbilidades, deterioro progresivo de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y predice eventos adversos [17].

Antoni y colaboradores encontraron que en pacientes post infarto agudo al miocardio presentaban un volumen auricular máximo elevado ( $25 \pm 7$  vs  $22 \pm 6$ ) y una menor fracción de eyección de la aurícula izquierda ( $56 \pm 11$  vs  $61 \pm 5$ ) comparado con el grupo control. La función de reservorio de la aurícula izquierda se encontró significativamente reducida en pacientes post infarto agudo al miocardio ( $140 \pm 65$  vs  $164 \pm 41\%$ ,  $P = 0.03$ ). En el mismo estudio se encontró que la incidencia de eventos adversos a 3 años era del 26% en pacientes con strain  $< 19\%$  y del 12% en pacientes con strain  $> 19\%$  ( $p = 0.001$ ) [18].

Recientemente ha sido reportado que el encontrar disfunción auricular por Strain 2D juega un papel importante en la fisiopatología de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y que a su vez puede predecir eventos adversos en la población en general [19]. Al Saikhan y colaboradores midieron la función de la aurícula izquierda en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (FEVI  $> 50\%$ ) vs fracción de eyección ligeramente reducida (FEVI 40-49%), en dicho estudio encontraron que la función de reservorio, función de bomba y función de conducción se encuentran alteradas en ambos grupos cuando se compararon con el grupo control (pacientes sanos), y estos se encontraban

mayormente alterados en los pacientes con fracción de eyección ligeramente reducida. De estos mismos parámetros la función de conducción era menor en los pacientes con insuficiencia cardiaca ligeramente reducida en comparación con fracción de eyección preservada pero no se encontró significancia estadística. También se encontró que los peores valores del pico longitudinal del strain auricular y del pico de contracción del strain auricular se asociaron con mayores niveles de BNP, Volumen auricular indexado, relación E/A, presión de llenado del ventrículo izquierdo( $E/e'$ ), presión sistólica de arteria pulmonar y disfunción diastólica en ambos grupos [19].

Cho y colaboradores midieron el strain global por ecocardiografía en 2D en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda y evaluaron su correlación con re hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda o muerte de origen cardiaco, en dicho estudio encontraron que la edad y el strain circunferencial global son predictores independientes de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca. Principalmente se encontró que un strain circunferencial global disminuido se relaciona con incremento en el número de eventos primarios en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y no isquémico, en cambio la presencia de strain longitudinal global disminuido se asoció con un incremento de eventos cardiacos en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico. En el mismo trabajo se reportó una factibilidad para el strain longitudinal del 88% y para el strain circunferencial del 98.5%. Como conclusión Cho y colaboradores sugieren que la medición del strain circunferencial global puede ser un mejor parámetro como pronóstico en comparación con fracción de eyección y strain longitudinal global [20].

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Insuficiencia cardíaca es la fase terminal de la gran mayoría de las cardiopatías y en nuestro medio existen pocas opciones de tratamiento en fases muy avanzadas de la falla cardíaca como el uso de dispositivos de asistencia ventricular por lo que es importante detectar de manera oportuna aquel grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca que se encuentran en mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Si la medición del strain auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca en población mexicana muestra una correlación con la presencia de re hospitalización y muerte a 90 días, tendríamos una herramienta efectiva para determinar pronóstico en nuestros pacientes.

## JUSTIFICACION

Al demostrar que el uso de la medición del strain de aurícula izquierda como factor pronóstico para re hospitalización y muerte cardiovascular a 90 días en población mexicana con insuficiencia cardíaca es útil, se puede agrupar a estos pacientes como población de riesgo en un momento más oportuno y así buscar nuevas alternativas terapéuticas que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

Demostrar que los valores de corte en el strain de aurícula izquierda, son útiles en población mexicana con insuficiencia cardíaca ya que no se cuenta con estudios en nuestra población.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### A. Objetivo general

Determinar si la medición de Strain de aurícula izquierda es útil para predecir mortalidad y episodios de re hospitalización a 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca.

### B. Objetivos específicos

- 1.-Determinar el valor de corte del strain de aurícula izquierda con el cual se puede predecir mortalidad a 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.
- 2.- Determinar el valor de corte del strain de aurícula izquierda con el cual se puede predecir re hospitalización a 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.
- 3.- Determinar el valor de corte del strain de aurícula izquierda con el cual se puede predecir eventos de hospitalización a 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica a quienes se les inicia terapia con sacubitril/valsartan.

4.- Determinar el valor de corte del strain de aurícula izquierda con el cual se puede predecir mortalidad a 90 días en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica a quienes se les inicia terapia con sacubitril/valsartan.

5.- Determinar si existe correlación entre el valor de ntpoBNP y el strain auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

## METODOLOGIA

### A. Tipo de estudio:

Se realizó un estudio del tipo ensayo clínico controlado (experimental, longitudinal, prolectivo, prospectivo, comparativo).

### B. Descripción

**1.1.1. Población objetivo.** Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida y moderadamente reducida independientemente de la etiología con pobre respuesta a tratamiento de primera línea e indicación de inicio de sacubitril/valsartán y pacientes que acuden al servicio de urgencias por cuadro de insuficiencia cardiaca aguda sin tratamiento previo.

**1.1.2. Población elegible.** Pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida y moderadamente reducida independientemente de la etiología con pobre respuesta a tratamientos de primera línea, que estén dispuestos a participar en el protocolo bajo consentimiento informado, que toleran el medicamento y su incremento hasta las dosis máximas requeridas. Así como pacientes que ingresan al servicio de urgencias por presentar cuadro de insuficiencia cardiaca aguda sin tratamiento previo, independientemente de su etiología.

### 1.1.3. Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Síntomas de insuficiencia cardiaca en 30 días previos: Disnea, ortopnea, fatiga, ingurgitación yugular, estertores pulmonares, edema periférico.
- Clase funcional II a IV de la New York Heart Association.

- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por cualquier método de imagen cardiaca <40% o entre 40-49% en presencia de al menos uno de los siguientes criterios:
  - Hipertrofia del ventrículo izquierdo definida como grosor parietal septal o pared posterior >1.1cm.
  - Dilatación de aurícula izquierda: diámetro transversal>3.8cm o longitudinal >5cm, o área >20cm<sup>2</sup>, o volumen >55 ml o volumen indexado >29ml/m<sup>2</sup>.
- Niveles de BNP>150 pg/ml y/o NT-proBNP >600 pg/ml o en aquellos con antecedente de hospitalización por insuficiencia cardiaca agudizada en los últimos 12 meses BNP>100 pg/ml o NT-proBNP >400 pg/ml.

#### **1.1.4. Criterios de exclusión**

- TAS <100 mmHg al screening.
- TFG <30ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de ASC o reducción de al menos 25% del basal.
- K<sup>+</sup> >5.0mEq/dl al screening.
- Antecedente de angioedema en pacientes con IECA/ARA II.
- Otras comorbilidades que interfieren en el desempeño miocárdico: distiroidismo, hepatopatía, anemia, patologías autoinmunes, cáncer activo, infecciosas incluyendo VIH, hepatitis, Chagas.
- Valvulopatías hemodinámicamente significativas no resueltas.
- Antecedente de daño tóxico sobre el miocardio (quimioterapias, radioterapia en cáncer de mama, alcoholismo crónico, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos).
- Embarazo o lactancia.

#### **1.1.5. Criterios de eliminación**

- Retirar el consentimiento informado.
- Pérdida de seguimiento.
- Imposibilidad de obtener la determinación de las variables ecocardiográficas y laboratoriales.

## **1.2. TAMAÑO MUESTRAL.**

La tasa anual de hospitalización por insuficiencia cardiaca fue del 14.5% y de muerte por causas cardiovasculares del 7.0% en el grupo de enalapril en estudios previos. Por cuestiones de logística el tamaño de la muestra se tomó por conveniencia.

### ***Validez interna.***

El estudio cuenta con validez interna ya que los criterios de selección serán revisados por un solo investigador y todas las evaluaciones y datos del expediente electrónico son realizados por médicos en formación (residentes en cardiología), la realización del ecocardiograma basal y de control será realizado por un médico cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía con experiencia en medición de strain por técnica de speckle tracking (mínimo 50 estudios previos) para evitar el sesgo y la variabilidad interobservador.

### ***Validez externa.***

El registro de las variables ecocardiográficas se hará de acuerdo a los lineamientos establecidos en las guías internacionales, las variables paraclínicas (objetivas) serán obtenidas por métodos estandarizados según recomendaciones internacionales, las variables subjetivas referentes a la clase funcional se obtendrán a través de instrumentos estandarizados y validados de manera que los resultados serán reproducibles.

## **1.3. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLE(S) DEPENDIENTE(S) E INDEPENDIENTE(S)**

### **1.3.1. Variables explicativa independiente, dura (variable cualitativa):**

Tratamiento con Sacubitril/Valsartán (Entresto<sup>®</sup>).

### **1.3.2. Variables de control o confusores:**

- 1.3.2.1. Edad.
- 1.3.2.2. Hipertensión arterial sistémica.
- 1.3.2.3. Diabetes Mellitus tipo 2.
- 1.3.2.4. Tabaquismo/Neumopatía preexistente.
- 1.3.2.5. IMC.
- 1.3.2.6. Enfermedad arterial conocida/cardiopatía isquémica.
- 1.3.2.7. Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

1.3.2.8. Tratamiento previo: diuréticos, digitálicos, beta bloqueadores, antagonistas de mineralocorticoides, DAI, TRC.

1.3.2.9. Etiología de la insuficiencia cardiaca: isquémica, miocardiopatía dilatada, valvular, arrítmica, congénitos, otras.

1.3.2.10. Clase funcional NYHA al inicio del tratamiento (II-IV).

### **1.3.3. Variables dependientes duras:**

**1.3.3.1.** Strain longitudinal global, radial y circunferencial del ventrículo izquierdo.

**1.3.3.2.** Tasa de strain sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo.

**1.3.3.3.** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**1.3.3.4.** Strain de la aurícula izquierda en sus tres fases: reservorio, contráctil y de conducto.

**1.3.3.5.** Dispersión segmentaria en 17 segmentos por ecocardiografía 3D.

## **1.4. TÉCNICA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Una vez que los pacientes cumplan los criterios de inclusión se solicitará su ingreso al protocolo con la firma de consentimiento informado. Al ingreso al protocolo se determinarán las siguientes variables clínicas:

- Historia clínica completa: Antecedentes personales patológicos, clase funcional y tratamiento previo.
- Exámenes de laboratorio recientes (Máximo 1 semana previa a su ingreso al protocolo), en donde se incluirán: Biometría hemática, química sanguínea, sodio, potasio, Pro-BNP, PCR, troponina I.

### ***Obtención de ecocardiograma transtorácico:***

Se requiere un Ecocardiógrafo con posibilidad de desarrollar mecánica ventricular, con Speckle tracking 2D, tridimensional y una estación de trabajo para post-proceso de las imágenes. Se realizará 2 ecocardiogramas transtorácicos (uno previo al tratamiento y otro al final del tratamiento) por paciente, siguiendo las guías actuales. En ambos ecocardiogramas se tomarán imágenes para análisis post- proceso, en donde se evaluará la mecánica ventricular siguiendo las guías actuales para este fin. Para la medición de la FEVI usaremos el método de Simpson biplano modificado. El volumen diastólico final LV (LVEDV) y el volumen sistólico final LV (LVESV) también serán

evaluados en 4 y 2 cámaras. Se evaluará la medición regional actualmente aceptada de 17 segmentos, en donde la movilidad normal corresponde a 1, hipocinesia= 2, ascinesia= 3, discinesia o aneurisma = 4.

Para la evaluación del remodelado ventricular usaremos: El índice de esfericidad que es la relación entre la longitud (anillo mitral hasta el ápice en la vista apical) y Diámetro (nivel medio de la cavidad en la vista de eje corto) del ventrículo izquierdo y predice capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se determinará la función diastólica del ventrículo evaluándolo con eco-Doppler convencional el patrón de llenado transmitral, el tipo de llenado del ventrículo de acuerdo a las guías de práctica clínica. Se calcularán variables hemodinámicas como el Índice cardiaco, volumen latido con base en la integral de flujo en el tracto de salida del Vi y el área sectorial del tracto de salida del VI en sístole. En el postproceso las imágenes serán seleccionadas para evaluar deformación longitudinal global, cuyo valor normal es (-20%), deformación radial global (valor normal +45%), deformación circunferencial global (valor normal (-25%). Se evaluará la rotación de la base y la punta en grados, para determinar el Twist y la torsión (Valores normales. Rotación basal -5 grados, apical +10 grados. Twist  $11 \pm 3$  grados, Torsión: 1.3 grados/cm). Búsqueda de mecanismos compensadores. Gradiente apico-basal, y gradiente endo-epicárdico. Y finalmente se determinará el strain de la aurícula izquierda con sus tres fases de conducto como datos de disfunción diastólica.

Se realizará un ecocardiograma basal por parte de un médico certificado en ecocardiografía con experiencia en mecánica ventricular para obtención de los parámetros previamente mencionados.

## **2. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, y dependiendo de su normalidad, corroborada por la prueba de Shapiro-Wilk, se describieron con media y desviación estándar, en caso de ser paramétricas, o con mediana y rangos intercuantiles, en caso de ser



no paramétricas. De igual manera, tomando en cuenta la normalidad, se hizo un análisis bivariado para las variables cuantitativas por medio de t de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera.

Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes, mientras que para su análisis bivariado se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de eventos recopilados.

Se construyeron modelos de regresión logística para encontrar los factores de riesgo asociados a las rehospitalizaciones (variable dependiente) en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Esta población se encontró constituida por 34 pacientes, de los cuales la mayoría fueron hombres, con una media de edad de 56.2 años. Dentro de las comorbilidades más frecuentemente encontradas, estuvieron la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad. Dentro de los pacientes estudiados se encontró que casi la mitad (47%) tuvieron ingresos por descompensación de insuficiencia cardiaca previo al inicio del estudio. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" durante 2019.

Variable	Total n=34	
	n	%
Hombres	24	70.6
Mujeres	10	29.4

Diabetes mellitus	8	23.5
Hipertensión arterial	12	35.3
Obesidad	9	26.5
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	16	47.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6	18.2
Enfermedad arterial coronaria	4	11.8
Fibrilación atrial	5	14.7
	n	Media±DE
Edad (años)	34	56.2±15.2
Peso (kg)	34	72.7±13.9
Superficie corporal	34	1.76±0.19
Índice de masa corporal	34	26.3±4.5
	n	Mediana(RIC)
Talla	34	1.65(1.54- 1.75)
Días de estancia intrahospitalaria	34	0(0-13)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil.

En la comparación entre el grupo con tratamiento convencional y los tratados con sacubitril/valsartán, se encontraron similitudes entre la gran mayoría de las variables. Sin embargo, hubo diferencias significativas entre la frecuencia de rehospitalizaciones, las cuales fueron más frecuentes en el grupo de sacubitril/valsartán, al igual que una mayor estancia intrahospitalaria en el grupo de tratamiento convencional. El resto de las comparaciones se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características demográficas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tratados con tratamiento convencional y sacubitril/valsartán en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" durante 2019.

Variable	Convencional n=22		Sacubitril/valsartan n=12		p
	n	%	n	%	
Hombres	15	68.2	9	75	0.49
Mujeres	7	31.8	3	25	
Diabetes mellitus	6	27.3	2	16.7	0.4
Hipertensión arterial	9	40.9	3	25	0.29
Obesidad	5	22.7	4	33.3	0.39
Ingreso previo por insuficiencia cardiaca	7	31.8	9	75	0.01

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	14.3	3	25	0.37
Enfermedad arterial coronaria	3	13.6	1	8.3	0.55
Fibrilación atrial	3	13.6	2	16.7	0.59
	n	Media±DE	n	Media±DE	p
Edad (años)	22	56.3±14.9	12	56±16.4	0.96
Peso (kg)	22	70.2±13.9	12	77.2±13.3	0.16
Superficie corporal	22	1.74±0.19	12	1.81±0.18	0.31
Índice de masa corporal	22	25.7±4.5	12	27.6±4.3	0.24
	n	Mediana(RIC)	n	Mediana(RIC)	p
Talla	22	1.62(1.56-1.69)	12	1.73(1.56-1.74)	0.15
Días de estancia intrahospitalaria	22	9(0-13)	12	0(0-0)	0.01

Respecto a la etiología de insuficiencia cardiaca, encontramos que el factor más comúnmente encontrado fue la cardiopatía isquémica en ambos grupos, seguido por la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía postinfecciosa. Dentro de la comparación entre ambos grupos se encontró una diferencia significativa entre el grupo con miocardiopatía dilatada, el

cuál tuvo mayor frecuencia en el grupo de sacubitril/valsartan. El desglose completo de las etiologías se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Etiología de la insuficiencia cardiaca en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total		Convencional		Sacubitril/valsartan		p
	n	%	n	%	n	%	
Isquémica	22	64.7	14	63.6	8	66.7	0.58
Dilatada	10	29.4	2	9.1	8	66.7	0.00
Valvular	1	2.9	1	4.6	0	0	0.64
Arritmia	1	2.9	1	4.6	0	0	0.64
Postinfecciosa	3	8.8	3	13.6	0	0	0.25
Etílica	1	2.9	1	4.6	0	0	0.64

Los estudios de laboratorios iniciales mostraron que la mayoría de la población tuvo una función renal conservada, además de adecuados niveles de sodio y potasio entre ambos grupos. Cabe destacar que se encontraron diferencias en cuanto a la proteína C reactiva, la cual fue menor en el grupo de sacubitril/valsartan, mientras que en el resto de los estudios de laboratorios no hubo diferencias, pero se encontraron niveles elevados de NTPROBNP y troponina I, además de fracción de eyección reducida. El resto de la descripción se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de los laboratorios basales en pacientes con insuficiencia cardiaca en el Instituto Nacional de Cardiología

Variable	Total n=34		Convencional n=22		Sacubitril/valsartan n=12		p
	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	
Creatinina (mg/dl)	34	1.06(0.93-1.26)	22	1.01(0.8-1.1)	12	1.2(1.05-1.3)	0.23
Sodio	34	136(134-138)	22	135(134-138)	12	137(135-138)	0.41
Proteína C reactiva	34	12.8(5-30.8)	22	15.9(5.8-52.5)	12	4.9(2.2-13)	0.02
Troponina I	34	0.1(0.02-0.61)	22	0.09(0.02-2.8)	12	0.12(0.03-0.29)	0.54
NTpro BNP	34	2412(899-7404)	22	3245(923-7404)	12	1093(646-4260)	0.35
Variable	n	Media±DE	n	Media±DE	n	Media±DE	p
Potasio	34	4.24±0.47	22	4.19±0.43	12	4.32±0.53	0.44
Fracción de eyección	34	33.8±15.7	22	34.8±17.1	12	31±13.3	0.64

Las variables ecocardiográficas mostraron diferencias en el grosor septal y en el diámetro transversal de la aurícula izquierda. Cabe destacar que los valores de strain

circunferencial, longitudinal y radial se encontraron disminuidos, pero la distribución fue equitativa entre ambos grupos. El resto de las variables se describe en la tabla 5.

Tabla 5. Descripción de las variables ecocardiográficas en pacientes con insuficiencia cardiaca en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total n=34		Convencional n=22		Sacubitril/valsartan n=12		p
	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	n	Mediana (RIC)	
Grosor septal (mm)	34	9.25(1.1-11)	22	10(7-11)	12	3.7(0.8-9.5)	0.02
Grosor pared posterior (mm)	34	8.5(8-9.3)	22	8.5(8-9.2)	12	8.25(7.25-9.9)	0.65
Diámetro transversal de la aurícula izquierda	34	44(35-48)	22	40.7(34.8-47)	12	47.7(41.9-52.5)	0.03
Diámetro longitudinal de la aurícula izquierda	34	54(46-64)	22	55(46-63)	12	51.9(46.5-66.3)	0.95
Área de la aurícula izquierda	34	21.1(16.6-28)	22	19.2(16.4-28)	12	23.4(17.1-31.9)	0.38

Volumen indexado de la aurícula izquierda	34	31.2(26-52)	22	31.7(25.1-52)	12	29.4(28-59.5)	0.81
Strain circunferencial	34	-9.2(-17.3-7.63)	22	-9.2(-17.3-8.1)	12	-9.7(-14.6-6.2)	0.62
Strain de la aurícula izquierda (fase de reservorio)	34	15.5(9-25.6)	22	15.1(8.8-24.5)	12	16.4(10.5-29.5)	0.67
Strain de la aurícula izquierda (fase de conducto)	34	6.6(4.4-18.5)	22	6.5(4.1-18.5)	12	7(4.8-17.7)	0.66
Strain de la aurícula izquierda (fase contráctil)	34	6.5(3.3-11.1)	22	6.5(3.4-9.4)	12	7.2(2.1-12.1)	0.63
DS17F	34	15.8(4.6-37)	22	15.8(4.6-30.2)	12	15.7(5.1-37)	0.88
VTSVI	34	94.5(64-148)	22	86.5(56-128)	12	127(86-167)	0.11
Índice VTSVI	34	55.7(33.7-79.1)	22	52(29.3-78.7)	12	70.3(48-86.2)	0.2
Índice VTDVI	34	87.2(67-100.6)	22	87(51.2-99.4)	12	90.2(75.3-111)	0.26



Variable	n	Media±DE	n	Media±DE	n	Media±DE	p
Strain longitudinal global	34	-10.8±6.2	22	-11.3±6.6	12	-9.9±5.5	0.54
Strain radial	34	16.9±14	22	18.4±9	12	14.1±20.2	0.39
VTDVI	34	154.4±62.4	22	145.7±67.4	12	170.5±67.4	0.27
Strain del ventrículo derecho	34	-20.1±9	22	-18.8±8	12	-22.5±10.5	0.25

En la tabla 6 se describe la clase funcional al inicio del estudio. En este rubro encontramos que la mayoría se encontró en clase funcional II, seguido de clase I, clase III y clase IV, sin encontrarse diferencias significativas entre todas las categorías.

Tabla 6. Descripción de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca en el Instituto Nacional de Cardiología.

Clase funcional	Total		Convencional		Sacubitril/valsartan		p
	n	%	n	%	n	%	
I	9	26.5	5	22.7	4	33.3	0.86
II	19	55.9	12	54.6	7	58.3	

III	5	14.7	4	18.2	1	8.3
IV	1	2.9	1	4.6	0	0

En cuanto a las rehospitalizaciones no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, sí se notó cierta tendencia hacia la disminución de las mismas con el uso de sacubitril/valsartan, ya que este grupo tuvo 0% de rehospitalizaciones contra 13.6% del grupo convencional. (Tabla 7)

Tabla 7. Descripción de las rehospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca en el Instituto Nacional de Cardiología

Rehospitalización	Convencional		Sacubitril/valsartan		p
	n	%	n	%	
No	19	86.4	12	100	0.25
Si	3	13.6	0	0	

Por último, cabe destacar que, en el seguimiento, ninguno de los pacientes tuvo defunción como desenlace, por lo que se construyó un modelo de regresión logística para la predicción de rehospitalizaciones. En este análisis se encontró cierta tendencia de la diabetes mellitus tipo 2 para predecir las rehospitalizaciones, además de mejoría de las rehospitalizaciones con el uso de betabloqueador y espirolactona. El único factor que tuvo significancia estadística para la reducción de hospitalizaciones fue el uso de sacubitril/valsartan (OR 0.15, p 0.00).

Tabla X. Modelo de regresión logística para rehospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca en el Instituto Nacional de Cardiología

Variable	OR	IC 95%	p
Hipertensión arterial sistémica	0.90	0.07-11.19	0.94
Diabetes mellitus tipo 2	8.33	0.64-107.85	0.10
Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	2.42	0.19-29.66	0.48
Uso de betabloqueador	0.27	0.02-3.38	0.31
Uso de espironolactona	0.23	0.01-2.94	0.26
Hospitalización previa	1.39	0.69-2.78	0.34
Uso de sacubitril/valsartan	0.15	0.04-0.53	0.00

## DISCUSIÓN

Se trata de uno de los primeros estudios en población mexicana en el que se evaluó el valor pronóstico del strain auricular en pacientes con insuficiencia cardiaca, se subdividió la población entre pacientes que utilizaban sacubitril/valsartan y pacientes con tratamiento convencional, aunque se trató de una muestra pequeña se lograron obtener resultados interesantes que podrían dar pie a nuevos estudios. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la tasa de rehospitalizaciones si se notó cierta tendencia a la disminución de las mismas con el uso de sacubitril/valsartan en comparación con tratamiento convencional 0 vs 13.6%.

En cuanto a las variables ecocardiográficas la única diferencia significativa fue en cuanto al diámetro transversal de la aurícula izquierda, sin que existieran diferencias en el strain en cualquiera de sus mediciones. Cameli y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en el cual se incluyó 312 pacientes a los cuales se les dio seguimiento para el desarrollo de fibrilación atrial, falla cardiaca, evento cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, infarto agudo al miocardio, revascularización coronaria y muerte por evento cardiovascular, en dicho estudio midieron el strain longitudinal pico de la aurícula izquierda y evaluaron su utilidad como factor pronóstico para predecir eventos cardiovasculares, encontrando de manera significativa su utilidad como predictor independiente en comparación con parámetros convencionales [16]. En nuestro trabajo cabe mencionar que los valores de strain circunferencial, longitudinal y radial se encontraron disminuidos, pero la distribución fue equitativa entre ambos grupos por lo que no se logró determinar su utilidad para predecir mortalidad o re hospitalización.

Antoni y colaboradores estudiaron la relación del strain auricular con la presencia de eventos en pacientes post infarto agudo al miocardio tratados con angioplastia percutánea primaria, con una población de 320 pacientes y un seguimiento de 72 meses en promedio, alcanzaron un 15% de eventos con lo que reportaron el volumen auricular máximo con un HR 1.05 y el strain auricular de 0.94 ambos estadísticamente significativos se asociaron de manera independiente con la presencia de eventos cardiovasculares. Al comparar el strain auricular vs el volumen auricular máximo mostró ser superior para predecir eventos [18].

Una de las principales diferencias que se encontraron fue que el uso de sacubitril valsartán redujo 85% las re hospitalizaciones comparado contra 73% del betabloqueador y 77% de la espironolactona. Como se reportó en el estudio PARADIGM-HF, el uso de sacubitril/valsartan mostró una mortalidad del 17%, mientras que el uso de enalapril presentó una mortalidad del

19.8%, así mismo en cuanto a la tasa de hospitalizaciones al ser comparado con enalapril, el uso de sacubitril/valsartan mostró una reducción del 21% [3]. Con nuestros resultados se puede concluir que podría existir una reducción de eventos de re hospitalización en pacientes mexicanos que utilicen sacubitril/valsartan, lo que da pie a realizar estudios con mayor población y mayor tiempo de seguimiento para confirmar esta tendencia.

Con este trabajo se consiguió encontrar de manera preliminar una diferencia en el número de rehospitalizaciones en los pacientes que utilizan sacubitril/valsartan, sin embargo, lo que se deberá evaluar en las mediciones subsecuentes servirá para ver si el uso de sacubitril mejorará las mediciones ecocardiográficas y los desenlaces cardiovasculares en nuestra población.

### CONCLUSIONES

En los resultados pre eliminares de nuestro trabajo, se encontró una tendencia en población mexicana sobre el uso de sacubitril/valsartan para disminuir la incidencia de rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

El uso del strain auricular como predictor de re hospitalización y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca parece no ser útil en población mexicana.

Es importante mencionar que los resultados reportados son solo pre eliminares, ya que se continuara ingresando mayor población para confirmar los resultados obtenidos hasta el momento y brindar mayor peso a los mismos.

## REFERENCIAS

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
- [2] Lars H. Lund et al. “The year in cardiology 2017: heart failure”. *European heart Journal*. 2018; 0:1-8.
- [3] Mc Murray et al. “Angiotensin- Neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure for the PARADIGM-HF investigators and committees”. *N Engl J Med*. 2014; 371 (11): 993-1004.
- [4] Yancy et al. “2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for optimization of Heart Failure treatment: answer to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction”. *J of American College of Cardiology*. 2017; 11 (25): 2-30.
- [5] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. “Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure”. *J Am Coll Cardiol HF*. 2014; 2: 663-70.
- [6] Olatz Garin et al. “Validación de la versión española del Minnesota living with heart failure questionnaire”. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3):251-9.
- [7] Solomon et al. “Angiotensin Receptor Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. Rationale and design of the PARAGON HF Trial”. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017; 5(7): 472-482.
- [8] Del Castillo et al. “Diastolic function assessment with doppler echocardiography and two dimensional strain”. *Are Bras Cardiol: Imagen cardiovasc* (2017); 30 (2): 46-53.
- [9] ASE/EACVI Guidelines and Standards. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 (29): 277-314.
- [10] Solomon et al. “The angiotensin receptor neprilysin LCZ696 in heart failure with preserved fraction: a phase 2 double blind randomized controlled trial. PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection)”. *The lancet*. 2012 (380): 1387-1395.
- [11] Morris et al. “Potencial usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction”. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2017; 07 (29): 1-11.
- [12] Freed et al. “Prognostic utility and Clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. Importance of left atrial strain”. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 (9):1-22.
- [13] Faraz et al. “Normal ranges of left atrial strain by Speckle-Tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis”. *Journal of American Society of Echocardiography*. 2017; 30 (1): 60-70.
- [14] Sugimoto et al. “Echocardiographic reference range for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study”. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* 2018 (0): 1-9. 1.

- [15] Mornos C, Ruşinaru D, Manolis AJ, Zacharopoulou I, Pittaras A, Ionac A. The value of a new speckle tracking index including left ventricular global longitudinal strain and torsion in patients with dilated cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Jul-Aug;52(4):299-306.
- [16] Cameli M et al. “Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes”. *Am J Cardiol* 2012;110:264 –269
- [17] Ersbøll et al. “The Prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size”. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:26-33
- [18] Antoni et al. “Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention”. *Heart* 2011;97:1332e1337
- [19] Al Saikhan et al. “Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study.” *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2018) 0, 1–12
- [20] Cho et al. “Global 2-Dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart Failure.” *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; Vol. 54, No. 7