



BUAP

**Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
Facultad De Medicina**

**Instituto Mexicano Del Seguro Social
Unidad Médica De Alta Especialidad
Hospital De Especialidades Puebla
CMN General De División Manuel Ávila Camacho**

**“Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en
pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica
reducida evaluada mediante prueba de esfuerzo
Naughton y ecocardiografía en el Hospital de
Especialidades de Puebla”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Medicina Interna



**Presenta Dra. Anali Durán Cordero
Residente de 4° grado de Medicina Interna**

**Asesor metodológico: Dr. Arturo García Galicia.
Pediatra y Maestro en Ciencias de la Salud e investigación**

**Asesor experto: Dr. Ernesto Hernández Jiménez.
Médico Especialista en Cardiología**

Registro SIRELSIS:

Heroica Puebla de Zaragoza. Octubre 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Miércoles, 05 de abril de 2023**

Dr. ERNESTO HERNANDEZ JIMENEZ

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada por clínica, prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

ATENTAMENTE


M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 10 de abril de 2023**

Dr. ERNESTO HERNANDEZ JIMENEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada por clínica, prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-2101-045

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

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 12 FEBRERO 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dr. Arturo García Galicia y el Dr. Ernesto Hernández Jiménez

DE LA TESIS TITULADA: Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/ Valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada mediante prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el hospital de especialidades de Puebla

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Dra. Analí Duran Cordero

DE LA ESPECIALIDAD: Medicina Interna

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-045

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dr. Ernesto Hernández Jiménez
CARDIOLOGÍA
Ced. Esp. 5179219
IMSS Mat. 11444061

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dr. Arturo García Galicia
JEFE DE DIVISION
DE INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMA - AC
IMSS Mat. 10579729

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 23 de enero de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Anceli Durán Cordeiro, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Medicina interna de fecha _____ manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril-Valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica reducida evaluada mediante prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla.

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dr. Ernesto Hernández Jiménez y Dr. Arturo García Craxig en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Anceli Durán Cordeiro

Nombre y firma

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES GENERALES.....	9
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA.....	45
ANEXOS	50

Resumen

Título: Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada mediante prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla. **Autores:** Dr. Ernesto Hernández Jiménez, Dr. Arturo García Galicia, Dra. Anali Durán Cordero. **Antecedentes:** La insuficiencia cardiaca representa un gran problema de salud público con alta incidencia y prevalencia a nivel mundial produciendo miles de muertes al año, lo cual ha propiciado una gran cantidad de investigación para una mejor atención de los pacientes. Las guías internacionales más recientes para el manejo de insuficiencia cardiaca ya recomiendan el uso del inhibidor de neprilisina/angiotensina Sacubitril/Valsartán como primera línea de tratamiento para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida dejando a los IECA como segunda línea para el manejo de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida esto con base en estudios en los que se ha demostrado su superioridad siendo más eficaz en disminuir la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, sin embargo, existen pocos estudios en los que se evalúe su impacto en el remodelado cardiaco y en la función sistólica mediante ecocardiografía y pruebas de esfuerzo, otro aspecto que específicamente en la población mexicana ha llamado la atención son los problemas de tolerabilidad que presentan algunos pacientes, las guías recomiendan iniciar con 25 o 50 mg cada 12 horas y titular la dosis hasta alcanzar 100 mg cada 12 horas puesto que fue la dosis de inicio utilizada en el estudio PARADIGM-HF y de hecho en algunos pacientes logró titularse hasta 200 mg c/12 horas, en cambio, la experiencia con la población mexicana ha sido un tanto diferente pues hemos notado menos tolerabilidad a esas dosis, incluso en muchas ocasiones solo se alcanza el 50% de la dosis mínima recomendada, hasta el momento no hay evidencia tan específica sobre la función sistólica mediante ecocardiografía concretamente mediante strain longitudinal global y pruebas de esfuerzo, por otra parte tampoco contamos con estudios publicados en población mexicana sobre la tolerabilidad a la dosis recomendada en guías internacionales.

Objetivo: Evaluar Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada mediante prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal para evaluar la efectividad y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida para lo cual se captaron pacientes de la consulta

externa de medicina interna y cardiología del Hospital del Especialidades Puebla que cumplieran los criterios de inclusión, se midió el potasio sérico y la creatinina con esta última se determinó la tasa de filtrado glomerular, se realizó un ECOTT y una prueba de esfuerzo mediante protocolo Naughton previo al inicio de tratamiento con sacubitril/valsartán realizando seguimiento para ajuste de dosis e identificación de reacciones adversas, se repitieron dichas pruebas a los 6 meses y con los registros se realizó un análisis de datos utilizando la prueba t de Student pareada para variables cuantitativas y Wilcoxon para variables cualitativas. **Recursos e infraestructura:** Los de los investigadores y la unidad médica. **Experiencia del grupo:** Dr. Ernesto Hernández Jiménez, especialista en cardiología y titular del curso de Cardiología del HE Puebla, Dr. Arturo García Galicia, especialista en Pediatría y maestro en Ciencias e Investigación, Dra. Anali Durán Cordero, residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna. **Tiempo de seguimiento:** 6 meses. **Resultados:** Se incluyeron un total de 69 pacientes 83% hombres y 17% mujeres la dosis de sacubitril/valsartán usada estuvo en un rango de 25 a 200 mg cada 12 horas, con una media de 50.7 ± 21.8 mg, tras el seguimiento ecocardiográfico se registraron los siguientes cambios: FEVI (%) de 29.6 ± 8.5 a 36.6 ± 7 ($p < 0.01$), FAVI de -8.3 ± 4 a -9.7 ± 4.5 ($p < 0.01$), VSF de 114.4 ± 50.1 a 110.1 ± 53 ($p < 0.01$), VDF de 165.7 ± 63.8 a 163.0 ± 63.0 ($p < 0.01$), DSVI de 48.0 ± 10.8 a 46.4 ± 10.7 ($p < 0.04$), DDVI de 57.2 ± 10.1 a 57.5 ± 10 ($p = 0.4$) y SLG de -8.3 ± 4.1 a -9.7 ± 4.5 ($p < 0.01$). Respecto a la clase funcional evaluada mediante prueba de esfuerzo también se encontraron cambios favorables con un incremento de porcentaje de pacientes que clasificaban como clase funcional I de 47.8% a 52.2% y una disminución en el porcentaje de pacientes en CF II, III y IV 52.2% a 47.7%. Conclusión: Sacubitril/valsartán mostró efectividad, pues se observó mejoría en los parámetros de la estructura y función cardíaca mediante ecocardiografía, así como en la clase funcional mediante las pruebas de esfuerzo, siendo estadísticamente significativo, esto aun a pesar de que un gran porcentaje de los pacientes se encontraban utilizando dosis subóptimas, en lo referente a la tolerabilidad encontramos que es distinta a la reportada en el estudio PARADIGM-HF pues solo 2 pacientes de los 69 que se evaluaron toleraron la dosis de 200 mg cada 12 horas, sin embargo, al comparar nuestro estudio con otros encontramos que además de nuestra población otras poblaciones también toleran mejor dosis menores con efectividad similar.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES GENERALES

Definición

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo, con signos y síntomas causados por una alteración cardíaca estructural o funcional del llenado ventricular o de la eyección sanguínea llevando a una elevación de las presiones intracardíacas y/o un gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio. (1)

Clasificación de insuficiencia cardíaca

La American Heart Association (AHA) y el American College of cardiology (ACC) clasifican a la insuficiencia cardíaca en etapas de acuerdo al desarrollo y progresión de la enfermedad. (2)

Clasificación AHA/ACC	
Etapa	Descripción
A	Pacientes en riesgo de presentar falla cardíaca, pero sin signos o síntomas actuales o previos de falla cardíaca y sin enfermedad cardíaca funcional/estructural o elevación de biomarcadores.
B	Pacientes con pre-falla cardíaca. Sin síntomas o signos de falla cardíaca, pero evidencia de enfermedad cardíaca estructural o incremento de presiones de llenado.
C	Pacientes con falla cardíaca sintomática. Síntomas o signos actuales o previos de falla cardíaca.
D	Falla cardíaca avanzada. Síntomas marcados de falla cardíaca que interfieren con la vida diaria, con hospitalizaciones recurrentes a pesar de la optimización del y tratamiento médico

La AHA/ACC también clasifica a los pacientes con insuficiencia cardiaca de acuerdo a la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) debido a que el tratamiento y pronóstico difiere dependiendo el porcentaje de FEVI. (2)

Clasificación de acuerdo a la FEVI	
IC de acuerdo a FEVI	Criterios
HFrEF (IC con FEVI reducida)	FEVI \leq 40%
HFimpEF (IC con FEVI mejorada)	FEVI previa \leq 40% y mejoría durante el seguimiento a FEVI $>$ 40%
HFmrEF (IC con FEVI levemente reducida)	FEVI 41%-49% Evidencia de incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo de forma espontánea o provocada. (BNP elevado o medición hemodinámica invasiva o no invasiva)
HFpEF (IC con FEVI preservada)	FEVI \geq 50% Evidencia de incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo de forma espontánea o provocada. (BNP elevado o medición hemodinámica invasiva o no invasiva)

La New York Heart Association (NYHA) clasifica a los pacientes con insuficiencia cardiaca (etapa C y D) dependiendo de sus síntomas y capacidad funcional, esta es una evaluación subjetiva que realiza el médico pudiendo variar en el tiempo de acuerdo a la evolución del paciente.(2)

Clase funcional NYHA	
Clase funcional	Descripción
Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa problemas indebidos de disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.

Epidemiología

Las tasas globales de incidencia y prevalencia continúan en incremento, lo cual se atribuye en parte a los tratamientos actuales de las enfermedades de origen cardíaco, lo cual prolonga la supervivencia de los pacientes. La IC afecta a aproximadamente 23 millones de personas a nivel mundial. Se estima que en E.U.A. 5.7 millones de estadounidenses padecen insuficiencia cardíaca y se calcula que para 2030 la prevalencia incrementará 25% respecto a la actualidad (3)

En México de acuerdo a la secretaría de salud el 4% de la población adulta y más del 20% de la población mayor de 65 años presentan insuficiencia cardíaca.(4)

Etiología y factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la cardiopatía isquémica, presentando dicha población 65% de riesgo de insuficiencia cardíaca en hombres y 48% en mujeres, siendo más frecuente en este grupo de pacientes la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y levemente reducida. (5)

La cardiopatía hipertensiva es otro factor de riesgo de gran importancia para el desarrollo de insuficiencia cardiaca siendo la causa subyacente en el 17% en pacientes con HFrEF, 22% con HFmrEF y 31% con HFpEF de acuerdo al registro OPTIMIZE-HF. (6)

La cardiopatía reumática y valvular también destacan dentro de los factores de riesgo, contribuyendo esta última al 8% de las causas de insuficiencia cardiaca según el registro ESC-HF-LT siendo relacionada más frecuentemente con HFpEF (20%) vs HFrEF (4%). A nivel mundial la mayor parte de cardiopatía valvular se debe a cardiopatía reumática secundaria a fiebre reumática la cual tiene mayor prevalencia en países de bajos ingresos siendo responsable de hasta 40% de las causas de insuficiencia cardiaca en África subsahariana. (7)

Las miocardiopatías también incrementan el riesgo de presentar este síndrome, incluyendo la miocardiopatía dilatada idiopática la cual se reporta como causa de insuficiencia cardiaca en 20% a 30% de pacientes, la miocardiopatía secundaria a quimioterapia relacionada principalmente con antraciclinas y en menor medida con taxanos, trastuzumab, sunitinib y bevacizumab se ha descrito como causa de insuficiencia cardiaca en 1.6% a 15% de pacientes sometidos a quimioterapia, siendo en algunos casos reversible, la miocardiopatía secundaria a radioterapia puede resultar en insuficiencia cardiaca hasta en 10% de pacientes que reciben radiación en tórax, la miocardiopatía chagásica representa una causa de insuficiencia cardiaca frecuente en América central y del Sur aunque con la inmigración ésta enfermedad también se ha reportado en Estados Unidos y algunos países de Europa. (8)

Por último, pero no menos importante tenemos a las cardiopatías congénitas las cuales se relacionan con insuficiencia cardiaca hasta en el 25% en la edad adulta. (8)

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

La fisiopatología de la insuficiencia cardiaca es compleja ya que hasta el momento no se ha determinado un mecanismo fisiopatológico único que explique de forma

clara el síndrome clínico de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, puede entenderse como una enfermedad progresiva que se inicia posterior a daño miocárdico dado por una variedad de etiologías por ejemplo enfermedad coronaria, hipertensión arterial sistémica, valvulopatías, etc., provocando alteración de la función o pérdida de miocitos la contractilidad cardiaca resulta afectada. (3)El mecanismo predominante que causa la HFrEF es la muerte celular y en el caso de la HFpEF son la fibrosis y la distensibilidad ventricular reducida.(5)

Al inicio la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos debido a la activación de mecanismos compensadores como el sistema nervioso adrenérgico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la producción de citocinas. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo esta activación mantenida lleva al remodelado del ventrículo izquierdo resultando en una transición del estado asintomático al sintomático.(3)

Inmunofisiopatología de la insuficiencia cardiaca

Los niveles elevados de biomarcadores proinflamatorios circulantes en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tanto isquémica como no isquémica se correlacionan con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Los estudios experimentales han demostrado que la activación de los mecanismos de respuesta inmunitaria en el corazón provoca una remodelación cardíaca adversa y disfunción del ventrículo izquierdo. El estrés mecánico continuo por el sobreesfuerzo crónico del músculo cardíaco resulta en una activación inmune y si los mecanismos de reparación no son suficientes, en una remodelación cardíaca. (9)

En la insuficiencia cardiaca isquémica, por ejemplo, la regeneración inicia mediante la infiltración de leucocitos provocada por la isquemia y los cardiomiocitos necróticos, esto ayuda a eliminar las células muertas o dañadas y reparar el área infartada mediante la formación de cicatrices para el mantenimiento de la integridad cardiaca, particularmente las células de respuesta inmune innata participan en la remodelación después de un infarto. Los miocitos responden a los estímulos secretando citoquinas inflamatorias, quimioquinas y patrones moleculares asociados al daño (DAMP), estos inducen activación y expansión de las células

inmunitarias residentes y reclutan células inmunitarias derivadas de la médula ósea de la circulación, lo que contribuye aún más a la respuesta inflamatoria. Las señales en respuesta a los DAMP se aceptan a través de los receptores tipo toll (TLR) que activan el inflamasoma de la proteína 3 que contiene el dominio de pirina de la familia de receptores tipo NOD (NLRP3) provocando la liberación de citocinas inflamatorias. Las células inmunitarias activadas, las citocinas y los fibroblastos promueven la señalización prohipertrófica y profibrótica, lo que induce la hipertrofia cardíaca y desencadena la fibrosis y la remodelación cardíacas. (9)

Respecto a la respuesta inmune adaptativa, las células dendríticas (CD) son reclutadas de la circulación al tejido inflamado, en este contexto las CD pueden progresar a un estado maduro con capacidades mejoradas de procesamiento y presentación de antígenos y regular al alza su producción de citocinas y moléculas estimuladoras, además las CD maduras pueden inducir a las células T vírgenes a diferenciarse en diferentes tipos de células T CD4+, lo que aumenta la respuesta inmunitaria adaptativa. La persistencia de la inflamación más allá de la fase de reparación inicial puede extenderse posteriormente al miocardio sin infarto produciendo remodelación ventricular a largo plazo. (9)

La mayoría de los ensayos clínicos dirigidos a elementos de la respuesta inmunitaria en la insuficiencia cardíaca han intentado modular la respuesta inflamatoria, sin embargo, los resultados han sido neutrales y algunos incluso han dado como resultado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Actualmente contamos con una mayor comprensión de los mediadores inmunitarios y su función en la lesión y reparación cardíacas, sin embargo, nuestro conocimiento aún es escaso, se espera que en un futuro el mayor conocimiento pueda conducir a mejores resultados funcionales en pacientes con insuficiencia cardíaca.(10)

Manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca

Los síntomas de insuficiencia cardíaca son variados y no todos se presentan en el mismo paciente, sin embargo, existen síntomas típicos los cuales son muy sugestivos de insuficiencia cardíaca como son disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, poca tolerancia al ejercicio, fatiga o cansancio, aumento en el tiempo de

recuperación tras alguna actividad que requiera esfuerzo, otros síntomas menos frecuentes que pueden presentar los pacientes son tos nocturna, sibilancias, pérdida de apetito, confusión, depresión, palpitaciones, mareo, síncope y bendopnea, de todos ellos la disnea es el principal síntoma de insuficiencia cardiaca y se relaciona con aumento de las presiones de llenado y la restricción del gasto cardiaco. (3)

La exploración física debe ir dirigida a buscar signos típicos como son ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular, debido al incremento en la presión venosa yugular, tercer ruido cardiaco o desplazamiento (ritmo de galope) y lateralización del impulso apical lo cual nos hablaría de dilatación ventricular izquierda, otros signos menos frecuentes pero que también nos pueden hacer sospechar de insuficiencia cardiaca son aumento de peso >2kg/semana o por el contrario en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada los pacientes pueden presentar pérdida de peso incluso llegando a la caquexia, la taquipnea es también un signo que suele relacionarse con falla cardiaca, durante la auscultación podemos encontrar también soplos cardiacos, crepitantes pulmonares, disminución de ruidos respiratorios por derrame pleural, a la palpación podemos encontrar edema con fóvea, pulso irregular, hepatomegalia y disminución de la temperatura a nivel distal de las extremidades, mediante maniobras de percusión se puede identificar ascitis o derrame pleural. (3)

Los datos clínicos del paciente nos son de gran ayuda para sospechar de insuficiencia cardiaca crónica, los que daría la pauta para iniciar un protocolo diagnóstico, con el fin de evidenciar datos objetivos que confirmen o descarten el diagnóstico. (1)

Diagnóstico de insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca como en otras enfermedades requiere de una historia clínica adecuada tomando en cuenta los factores de riesgo que presenta el paciente para sospechar en esta patología como son antecedente de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial sistémica, antecedente de uso de fármacos cardiotóxicos, etcétera, requerimos además de signos y síntomas sugerentes de insuficiencia como disnea, edema de miembros, regurgitación

yugular, entre otros, requerimos además exámenes paraclínicos adicionales con el fin de encontrar datos objetivos que apoyen el diagnóstico como por ejemplo un electrocardiograma que nos oriente a alguna alteración funcional o estructural como fibrilación auricular, ondas Q patológicas, hipertrofia del ventrículo izquierdo o prolongación del complejo QRS. (3)

De acuerdo a última actualización de las guías, tanto la Sociedad Europea de Cardiología como la Sociedad Americana del Corazón recomiendan que tras historia clínica y/o un electrocardiograma sugerente de insuficiencia cardíaca, el siguiente paso es medir niveles BNP y NT-proBNP, si existe alteración en alguno de estos marcadores bioquímicos (BNP>35 pg/ml o NT-proBNP>125 pg/ml, se deberá continuar la evaluación con un ecocardiograma con el cual podremos evidenciar la presencia de alteraciones en la función sistólica, diastólica o ambas, así como alteraciones estructurales por ejemplo valvulopatías, hipertrofia o dilatación del ventrículo izquierdo, entre otras. Al reunir los criterios clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos podemos confirmar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y continuar con la evaluación del paciente para su clasificación, determinación de la etiología e inicio de tratamiento individualizado. En el caso de no cumplir el criterio bioquímico y tener alta sospecha clínica o de no disponer BNP/NT proBNP se podrá proseguir con la realización de un ecocardiograma, sin embargo, si no encontramos evidencia objetiva de insuficiencia cardíaca por ecocardiografía se deben considerar otros probables diagnósticos. (1,2)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Tratamiento de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida

De acuerdo a la guía más reciente para el manejo de insuficiencia cardíaca avalada por la Sociedad Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología se debe abordar desde el punto de vista farmacológico y no farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Desde el enfoque no farmacológico el paciente deberá completar esquema de vacunación para enfermedades respiratorias lo cual ha demostrado reducir la mortalidad, se recomienda también realizar tamizaje para detección de trastornos depresivos, aislamiento social, fragilidad o cualquier factor que pueda dificultar el autocuidado. Siempre y cuando su estado general lo permita se sugieren integrarse a programas de rehabilitación cardíaca o realizar actividad física de forma regular, ya que esto ha demostrado mejorar el estado funcional, el rendimiento físico y la calidad de vida. Respecto a la dieta se puede considerar la disminución de la ingesta de sodio principalmente en pacientes que presentan síntomas congestivos. (2)

Tratamiento farmacológico

Inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNi)

Desde el punto de vista farmacológico en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida quienes se encuentren en clase funcional II a III las guías recomiendan iniciar un inhibidor del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNi) debido a que ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad. (2)

La neprilisina, una endopeptidasa neutra, degrada varios péptidos vasoactivos endógenos, incluyendo péptidos natriuréticos, bradicinina y adrenomedulina. La inhibición de neprilisina incrementa los niveles de estas sustancias, contrarrestando la sobreactivación neurohormonal que contribuye a la vasoconstricción, la retención de sodio y a una mal adaptativa remodelación. La inhibición combinada del sistema renina-angiotensina y la neprilisina tuvo mejores efectos que cada uno de forma individual, sin embargo, se observó que la inhibición combinada de la ECA y la neprilisina se asoció con angioedema grave, con el propósito de disminuir este efecto adverso se implementó su combinación con un inhibidor de la angiotensina II observando una mejor tolerancia. (7)

En el año 2014 se publicaron los resultados de PARADIGM-HF un ensayo doble ciego aleatorizado que comparó a Enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina con sacubitril/Valsartán, un inhibidor dual el cual inhibe a la

neprilisina y al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II. En el estudio se incluyeron 8442 pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, fueron excluidos 43 pacientes debido a aleatorización inválida o por clausura de su unidad médica de origen, se incluyeron 4877 pacientes de origen europeo, 1487 de Asia, 1433 de Latinoamérica y 602 de Norte América, de cada región se aleatorizaron para que la mitad recibiera uno u otro fármaco, al final 4187 pacientes recibieron sacubitril/valsartán y 4212 enalapril, se perdió el seguimiento de 11 y 9 pacientes respectivamente, el desenlace primario medido fue la muerte de causa cardiovascular o la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca, inicialmente se estimó un tiempo necesario de seguimiento de 34 meses para demostrar resultados estadísticamente significativos, sin embargo, el estudio fue suspendido prematuramente a los 27 meses debido a que el objetivo límite para demostrar el beneficio clínico sacubitril/valsartán sobre enalapril se había rebasado de forma contundente al mostrar que el desenlace primario se presentó en 914 pacientes (21.8%) en el grupo de pacientes que recibió sacubitril/valsartán vs 1117 pacientes (26.5%) en el grupo de enalapril. (2,11)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Si el paciente está compensado, tiene síntomas leves o no contamos con un ARNi se podrá indicar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pues el cual actúa inhibiendo la ECA con lo cual disminuye la vasoconstricción, la retención de sodio y agua resultando en disminución del remodelamiento cardiaco siendo la piedra angular del tratamiento de insuficiencia cardiaca desde 1987 con la publicación de resultados del estudio CONSENSUS en el cual se observó una disminución de mortalidad de hasta el 30% en un año con mejoría también en la clase funcional.(2,12)

Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)

En pacientes que no toleren un ARNi o un IECA podrá optarse por un ARAII, ya que al bloquear el receptor AT1 se consigue interrumpir el sistema renina-angiotensina aldosterona, brindando efectos similares a los IECA, con un beneficio adicional ya que al no inhibir a la ECA no se produciría un aumento de los niveles de bradicinina

lo cual reduce la incidencia de tos causada por los IECA, por lo cual se llegó a pensar que los ARAll podrían traer mayores beneficios en comparación de los IECA, alentando a realizar el estudio ELITE siendo este el primero en comparar estos dos grupos de fármacos, el en el cual se comparó losartán vs captopril incluyendo a 722 pacientes con un periodo de seguimiento de 48 semanas mostrando menor mortalidad en el grupo de ARAll principalmente debido a la reducción de muerte súbita cardíaca, posteriormente se desarrolló el estudio ELITE II el cual incluyó un mayor número de pacientes formando parte del estudio 3152 pacientes con un mayor tiempo de seguimiento el cual duró 1.5 años con resultados que difirieron del primer estudio pues no se encontró diferencia significativa en mortalidad por todas las causas o muerte súbita cardíaca, sin embargo, con menor incidencia de tos en el grupo de ARAll, posteriormente ha habido otros ensayos clínicos como el RESOLVD que evaluó candesartán y enalapril siendo mayor la mortalidad en el grupo de candesartán, el estudio Val-heFT que evaluó IECA + Valsartán vs IECA+placebo resultando mayor mortalidad en el grupo que combinó IECA+Valsartán, sin embargo, con disminución de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones en este grupo, el estudio CHARM por su parte comparó candesartán vs placebo en 2028 pacientes intolerantes a un IECA resultando en mortalidad de 33% en el grupo de candesartán y 40% en el grupo placebo, estimando una reducción de 23% de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo de candesartán. Debido a todos estos ensayos clínicos se aprobó a los ARAll para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca en pacientes con intolerancia a ARNi o IECA. (2,13,14)

Bloqueadores β

Como parte del tratamiento debe incluirse un betabloqueador siendo bisoprolol, carvedilol y metoprolol los que han demostrado mejorar la clase funcional, la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca al modular la activación del sistema adrenérgico lo cual disminuye el efecto vasoconstrictor reduciendo la poscarga y la frecuencia cardíaca lo cual permite una mejor perfusión miocárdica. (15)

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Se recomienda además incluir un antagonista del receptor de mineralocorticoides como espironolactona o eplerenona basado en la evidencia de los estudios RALES y EMPHASIS-HF que demostraron disminución en la mortalidad por causas cardiovasculares y disminución de hospitalizaciones, esto debido al hecho de que se demostró que los receptores de mineralocorticoides no se encuentran únicamente en las células epiteliales de los túbulos colectores renales, si no también se han encontrado en el miocardio, la pared vascular, el endotelio, los macrófagos, el intestino y el ojo, además este receptor puede ser activado a su vez por cortisol y se cree que en los pacientes con insuficiencia cardiaca este receptor puede ser activado en el miocardio por cortisol a consecuencia de aumentos en el nivel de sodio y especies reactivas de oxígeno, al ser activados se produce una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico, aumento de citocinas inflamatorias, activación e infiltración de macrófagos, lo cual puede llevar a pérdida de cardiomiocitos y fibrosis y a nivel de vasos sanguíneos a disfunción endotelial, fibrosis perivascular y esclerosis vascular. (2,16)

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

En conjunto con los grupos de fármacos previamente mencionados se sugiere agregar un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) concretamente dapaglifozina o empaglifozina ya que recientemente los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-Reduced demostraron disminuir el riesgo de muerte de causa cardiovascular y las hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida con o sin diabetes, se cree que el mecanismo por el cual los inhibidores del cotransportador SGLT2 conducen a mejoría de la función cardiaca se cree que este efecto se debe a que los cambios que produce en la homeostasis del sodio y calcio en los cardiomiocitos disminuyendo el Na⁺ citosólico y modulando del calcio citosólico y mitocondrial en las células cardiacas, además, promueve la natriuresis lo cual ayuda a disminuir la presión arterial con lo cual reduce la postcarga ventricular y al mismo tiempo disminuye el volumen intravascular con lo cual se consigue reducir también

la precarga resultando en una mejoría de la función ventricular, por otro lado, la glucosuria mejora el control glucémico y estimula la lipólisis contribuyendo a la pérdida de peso. (2,17,18)

Otros fármacos

Hidralazina en combinación con dinitrato de isosorbide

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide se menciona en las guías con un grado de recomendación y evidencia 1A para población de origen afroamericano con HFrEF y Clase funcional NYHA III – IV a pesar del tratamiento óptimo pues hay evidencia de que mejora síntomas y reduce morbilidad y mortalidad. Hace años se demostró que los nitratos orgánicos producían vasodilatación arterial y venosa al activar la enzima intracelular guanilato ciclasa elevando los niveles de guanosin - 3',5'- monofosfato cíclico (cAMP) lo que activa la proteína cinasa dependiente de cAMP mediando la fosforilación de proteínas y provocando movilización de calcio intracelular llevando a la relajación del músculo liso vascular, sin embargo, se identificó que estos fármacos producían tolerancia rápidamente con atenuación de sus efectos hemodinámicos, por lo cual se inició la investigación de la causa de esta tolerancia encontrando que los nitratos inducen rápidamente la formación de superóxido y otras especies reactivas de oxígeno en el tejido vascular, lo cual además puede convertir el óxido nítrico en peroxinitrito reduciendo su capacidad para relajar el endotelio. La hidralazina es vasodilatador arteriolar el cual fue comparado con nitratos orgánicos y en combinación con estos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia mitral, demostrando que ambos fármacos en combinación tenían mejores resultados que de forma individual, dado esto se postuló que la hidralazina tenía la capacidad de prevenir y revertir la tolerancia a nitratos, posteriormente se demostró que esto se lograba al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno inhibiendo la activación de NADH oxidasa presente en la membrana celular. En base a estos principios se desarrolló el primer estudio de insuficiencia cardíaca en un subgrupo étnico específico, el African American Heart Failure Trial (A-HeFT) el cual fue un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual se

compararon pacientes que ya contaban con una terapia estándar y se agregó la combinación de dinitrato de isosorbide más hidralazina vs placebo, el estudio terminó prematuramente debido a la mortalidad significativamente más alta en el grupo placebo, con reducción de 43% en mortalidad por cualquier causa, disminución de 33% de mortalidad y hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardiaca y mejoría en la calidad de vida. (2,19,20,21, 22)

Diuréticos

Los diuréticos de asa son fármacos potentes para inducir diuresis, su mecanismo de acción consiste en inhibir el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, estos fármacos se recomiendan en las guías actuales con el objetivo de alcanzar y mantener la euvolemia, consiguiendo el alivio de síntomas congestivos y mejora de la tolerancia al ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca y sobrecarga hídrica, furosemide es el más utilizado, sin embargo, torasemide ha demostrado en efectos adicionales en algunos estudios, entre se encuentra el estudio TORIC el cual comparó la seguridad, eficacia y tolerancia de torasemide comparado con furosemide y otros diuréticos en pacientes con insuficiencia cardiaca con evidencia de congestión, el estudio incluyó 1377 pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional NYHA II-III, 778 recibieron torasemide, 557 furosemide y 72 otro tipo de diurético, todos tenían de base una terapia estándar, en los resultados se confirmó la seguridad y tolerabilidad de torasemide, la mortalidad fue de 2.2% con torasemide vs 4.5% con furosemide, hubo mejoría en la clase funcional en 45.8% con torasemide vs 37.2 con furosemide y otros diuréticos, el potasio sérico disminuyó en 12.9% de pacientes con torasemide vs 17.9% con furosemide, se cree que la superioridad de torasemide sobre furosemide vista en algunos estudios puede ser explicada por un mejor perfil en su biodisponibilidad, mayor vida media, menor dependencia de la absorción enteral, metabolismo y excreción exclusivamente hepático, efecto vasodilatador probablemente por incremento del cAMP, cGMP y niveles de prostaciclina, inhibición de angiotensina II y bloqueo del receptor de aldosterona interfiriendo con el sistema RAA, no obstante, recientemente se publicaron los resultados del estudio

TRANSFORM-HF el cual reclutó 2859 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en 60 hospitales de E.U.A., 1431 recibieron torsemide y 1428 furosemide, se realizó seguimiento por una media de 17.4 meses, 113 pacientes en el grupo de torsemide y 60 en el grupo de furosemide se retiraron del estudio antes del término, la muerte ocurrió en 26.1% en el grupo de torsemide y 26.2% en el de furosemide, la mortalidad y hospitalización por todas las causas ocurrió en 47.3% en el grupo de torsemide y 49.3% en el de furosemide, concluyendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, la interpretación de estos hallazgos es limitada debido al gran número de pacientes que abandonaron el estudio y la mala adherencia al tratamiento. Hasta el momento, no se ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida tratados con diurético, pero si se hay evidencia en la mejoría de síntomas y signos de sobrecarga, por lo cual se recomienda su uso a la mínima dosis eficaz solo con el objetivo de mantener la euvolemia en pacientes con sobrecarga ya que pueden afectar la función renal, además de limitar la titulación de medicamentos que si han demostrado ser modificadores de la enfermedad como los IECA, ARNi, SGLT2, Bloqueadores β y antagonistas de mineralocorticoides. En caso de que el paciente presente resistencia a diuréticos de asa, se podrá agregar un diurético tiazídico con el objetivo de aliviar sintomatología, queda claro que no se recomienda el uso de ningún tipo de diurético en pacientes sin evidencia de congestión ya que puede ser perjudicial. (23, 24, 25)

OBJETIVOS

Objetivos generales

Determinar la efectividad y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida en el Hospital de Especialidades Puebla

Objetivos específicos

Comparar los cambios en la estructura y función cardiaca mediante ecocardiografía antes y después de la administración de Sacubitril/Valsartán

Analizar los cambios en la capacidad funcional mediante prueba de esfuerzo antes y después de la administración de Sacubitril/Valsartán

Evaluar la dosis de Sacubitril/Valsartán mejor tolerada por el paciente

Estimar la frecuencia de reacciones adversas a Sacubitril/Valsartán

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud público descrito como una epidemia emergente desde hace 25 años y el número de casos continúa en aumento debido al incremento y envejecimiento de la población. Se estima que 64.3 millones de personas en todo el mundo viven con insuficiencia cardiaca estimando una prevalencia entre 1 - 2% en la población mundial de adultos y de ellos aproximadamente 50% se clasifica como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. (26,27)

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida ha evolucionado en los últimos años, uno de los cambios más recientes es la sustitución de un IECA por un ARNi como tratamiento de primera línea, ésta recomendación tiene sustento en el estudio PARADIGM-HF que demostró superioridad de Sacubitril/Valsartán sobre Enalapril al conseguir una mayor reducción de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, en este estudio se utilizaron dosis de sacubitril/valsartán de 100 mg cada 12 horas incrementándola de forma gradual hasta alcanzar 200 mg cada 12 horas, las guías recomiendan iniciar con una dosis de 49/51 mg c/12 horas, incluso 24/26 mg c/12 horas e ir titulando hasta alcanzar la dosis objetivo que son 97/103 mg cada 12 horas, sin embargo, en la práctica clínica se ha visto que muchos pacientes no toleran esas dosis presentando principalmente hipotensión, por lo que muchos de ellos se mantienen con dosis subóptimas de las cuales hasta el momento no se tiene evidencia si brindan el mismo beneficio demostrado con las dosis que se usaron en el estudio PARADIGM-HF.(2,11)

Debido a esto se han realizado estudios sobre la tolerabilidad, destacando el análisis del estudio LIFE el cual evaluó la tolerabilidad de sacubitril/valsartán en 445 sujetos con insuficiencia cardiaca crónica avanzada, utilizando dosis de 24/26 mg de sacubitril/valsartán, 18% de los pacientes no toleraron esta dosis debida principalmente a hipotensión y empeoramiento de la función renal. (28)

Otro punto importante sobre este fármaco es que, sin bien, la disminución en mortalidad y hospitalizaciones fue demostrado, no hay suficiencia información

acerca del efecto en el remodelado cardiaco y de los pocos estudios publicados, ninguno incluye a población mexicana. G. Bayard et al. realizaron un estudio para evaluar el impacto de sacubitril/valsartán en los parámetros ecocardiográficos de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, el estudio se llevó a cabo en un Hospital de Francia, incluyó 52 pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI $\leq 40\%$ realizando un ecocardiograma transtorácico previo al inicio de la terapia con sacubitril/valsartán, 11 pacientes se retiraron del estudio por intolerancia al fármaco, de los 41 restantes solo 31 alcanzaron la dosis optima de 200 mg/día en los 10 restante se utilizó una dosis de 100 mg/día, no obstante, se encontró una mejoría significativa de la función sistólica de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos a los 3 meses después del ajuste a dosis óptima, con aumento de la FEVI, disminución del remodelado cardiaco reflejado por disminución del volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, y disminución en el grado de regurgitación mitral. (29)

Más recientemente se el estudio PARADISE-MI comparó ramipril y sacubitril/valsartán respecto a su efecto en la función y el remodelado del ventrículo izquierdo después de un IAM de alto riesgo concluyendo que durante un seguimiento de 8 meses no hubo cambios en la FEVI ni en el volumen de la aurícula izquierda, sin embargo, si hubo menor dilatación del ventrículo izquierdo y disminución en las presiones de llenado ventricular.(30)

Los estudios respecto a tolerabilidad y eficacia evaluada mediante ecocardiografía y prueba de esfuerzo son insuficientes y ningún de ellos ha sido realizado en población mexicana.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia y tolerabilidad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida en el Hospital de Especialidades Puebla en el periodo abril 2023 a septiembre 2023?

JUSTIFICACIÓN

El problema que se pretende abordar en esta investigación es la falta de evidencia sobre la eficacia y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en la población mexicana ya que como se mencionó anteriormente la dosis recomendada en guías internacionales es de 200 mg día, dosis que en la práctica clínica se alcanza en muy pocos pacientes tratados en esta unidad debido principalmente a hipotensión, por lo cual surgen varias interrogantes: ¿la dosis subóptima que se está brindando consigue los resultados esperados?. ¿Cuál es el grado de tolerabilidad de sacubitril/valsartán en población mexicana? ¿Cuál es la mínima dosis eficaz en nuestra población?

Respecto a la eficacia hay evidencia suficiente para afirmar que sacubitril/valsartán disminuye mortalidad y hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardiaca, sin embargo, pocos estudios han investigado el impacto de sacubitril/valsartán en la función sistólica por medio de ecocardiográfica y/o mediante prueba de esfuerzo.

Es importante dar respuesta a todas estas dudas ya que la insuficiencia cardiaca como ya se mencionó es un problema de salud público a nivel mundial y en México se estima que afecta a aproximadamente 2.4 millones de personas. Sacubitril/valsartán está recomendado como fármaco de primera línea en las guías internacionales actuales para el manejo de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida debido a la evidencia de mayor beneficio en comparación con IECA consiguiendo menor mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, sin embargo, es importante encontrar la relación que existe entre estos resultados, los cambios ecocardiográficos y la tolerancia al ejercicio, ya que esto nos ayudaría a saber si el paciente está respondiendo o no a la terapia ayudando a una mejor titulación de dosis o incluso cambio de fármaco.

Es necesario llevar a cabo esta investigación, pues aborda puntos que hasta el momento no están esclarecidos lo cual repercute en la calidad de la atención de los pacientes, se espera que con los resultados de la investigación se pueda dar un seguimiento más objetivo en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de

eyección reducida atendidos en esta unidad, ayudando en la toma de decisiones para el ajuste de tratamiento mejorando así el pronóstico de estos pacientes.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La efectividad y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida en el Hospital de Especialidades Puebla en el periodo abril 2023-septiembre 2023 es distinta a la descrita en la literatura

Hipótesis nula

La efectividad y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida en el Hospital de Especialidades Puebla en el periodo abril 2023-septiembre 2023 no es distinta a la descrita en la literatura

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal.

Población de estudio. En el estudio participaron pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social que llevaban control y seguimiento de insuficiencia cardiaca en la consulta externa de cardiología y medicina interna de la UMAE HEP Manuel Ávila Camacho ubicado en la Calle 2 Norte #2004, Colonia Centro, C.P. 72000, Puebla, Puebla.

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida ($FEVI \leq 40\%$) que estaban por iniciar tratamiento con sacubitril/valsartán o la habían iniciado en los últimos 15 días que previamente habían tolerado adecuadamente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y que tuvieran edad mayor a ≥ 18 años

Criterios de exclusión. Pacientes que en los últimos 6 meses hubieran presentados cuadros de hipotensión, que cursaban con deterioro de la función renal con tasa de filtrado glomerular ≤ 30 ml/min/1.73m², con hiperkalemia o antecedente de hiperkalemia en los 6 meses previos al estudio. Pacientes con incapacidad para la deambulación y pacientes con contraindicación absoluta para realizar prueba de esfuerzo (endocarditis activa, disección aórtica aguda, miocarditis o pericarditis aguda, insuficiencia cardiaca descompensada, incapacidad para realizar ejercicio, infarto al miocardio dentro de los 2 días previos a la prueba, angina inestable de alto riesgo, estenosis aórtica severa sintomática, arritmia cardiaca no controlada con compromiso hemodinámico)

Criterios de eliminación. Pacientes que tras el inicio de sacubitrilo/valsartán presentaron hipotensión sintomática, o que tras el inicio de sacubitrilo/valsartán presentaran reacciones adversas al medicamento, pacientes con mala ventana ecocardiográfica o que durante el seguimiento presentaran contraindicación absoluta para realizar prueba de esfuerzo (endocarditis activa, disección aórtica aguda, miocarditis o pericarditis aguda, insuficiencia cardiaca descompensada, incapacidad para realizar ejercicio, infarto al miocardio dentro de los 2 días previos

a la prueba, angina inestable de alto riesgo, estenosis aórtica severa sintomática, arritmia cardíaca no controlada con compromiso hemodinámico).

Instrumentos. Banda caminadora y equipo de cómputo para registrar pruebas de esfuerzo, hojas de recolección de datos, ecocardiografo, laptop, impresora, pruebas de laboratorio para medición de urea, creatinina y potasio.

Tamaño de muestra. Se calculó con la fórmula para una proporción, basado en el porcentaje de mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo comentado en el estudio que realizaron G. Bayard et al. para evaluar el impacto de sacubitril/valsartán en los parámetros ecocardiográficos de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, el estudio se llevó a cabo en un Hospital de Francia, incluyó 52 pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI $\leq 40\%$ realizando un ecocardiograma transtorácico previo al inicio de la terapia con sacubitril/valsartán y 3 meses posteriores a alcanzar la dosis óptimas, en este estudio se tomó como cambio significativo el aumento del 5% de la FEVI basal, el resultado observado fue un aumento en este parámetro de 32.6 ± 5 a 36 ± 6 siendo estadísticamente significativo con una P de < 0.0001 .

$$n = \frac{Z\alpha^2 * p * q}{d^2}$$

α : 0.05

$Z\alpha$: 1.96

d: Precisión, o error tolerado 5%= 0.05

p: Proporción esperada 5%

q: 1-p

$$n = \frac{1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.05^2}$$

$$n = \frac{3.8416 * 0.05 * 0.95}{0.0025}$$

$$n = \frac{0.1824}{0.0025}$$

$$n = 72.96$$

Procedimiento

Durante el periodo de marzo y abril 2023 se captaron a pacientes de la consulta externa de medicina interna y de cardiología con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida que estaban por iniciar o que ya hubieran iniciado en los últimos 15 días el tratamiento con sacubitril/valsartán, se les realizó química sanguínea y electrolitos séricos para evaluar función renal y niveles de potasio, posteriormente mediante ecocardiograma transtorácico, se valoró la fracción de eyección (FEVI), la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAVI), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI), el volumen sistólico final (VSF), el volumen diastólico final (VDF), el grado de insuficiencia mitral si es que la había y el strain longitudinal global (SLG), el siguiente paso fue la realización de una prueba de esfuerzo mediante protocolo Naughton con lo cual se valoró la capacidad funcional.

Se administró sacubitril/valsartán en dosis de 25 a 100 mg cada 12 horas dependiendo la tolerabilidad del paciente durante al menos 6 meses valorand periódicamente requerimiento de ajuste de dosis o la suspensión definitiva del fármaco en caso de no ser tolerado o presentar reacciones adversas graves. Al culminar el periodo de 6 meses se realizaron nuevamente los laboratorios, el ecocardiograma y la prueba de esfuerzo de control.

TABLA DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
FEVI (%)	Porcentaje de volumen sanguíneo que el ventrículo izquierdo expulsa en cada latido	Lo determinado por ecocardiografía	Cuantitativa Continua	Porcentaje	20-30%
Strain longitudinal global (%)	Evaluación cuantitativa de la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo	Lo determinado por ecocardiografía	Cuantitativa Discreta	Porcentaje	Normal $\geq 18\%$ Borderline 16%-18% Reducido 12%-16% Reducción importante 8%-12% Reducción muy importante $< 8\%$
Fracción de acortamiento (FAVI)	Fracción porcentual del acortamiento del ventrículo izquierdo en su eje menor en sístole con respecto a la diástole	Lo determinado por ecocardiografía	Cuantitativa Continua	Porcentaje	Normal 26-47% Anormal $\leq 25\%$
Dimensiones del ventrículo izquierdo	Medidas de las dimensiones del ventrículo izquierdo	Lo determinado mediante ecocardiografía	Cuantitativa Continua	Milímetros	Telediástole: 38-62 Telesístole: 28 Espesor: 6-11
Insuficiencia mitral	Incompetencia para el cierre completo de la válvula mitral que ocasiona movilización del flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda durante la sístole ventricular	Lo determinado mediante ecocardiografía	Cuantitativa Continua	Porcentaje	Leve: Jet central de regurgitación $< 20\%$ Moderada: Jet central de regurgitación de 20-40% Severa: Jet de regurgitación $> 40\%$
Volumen diastólico final (VDF)	Volumen de sangre que llena el ventrículo del corazón al final de la fase de relajación del mismo, es decir al final de la diástole y justo antes que comience la contracción ventricular o sístole.	Lo determinado por ecocardiografía	Cuantitativa continua	Mililitros	120-140 ml
Volumen sistólico final (VSF)	Cantidad de sangre que queda en el ventrículo al finalizar la sístole	Lo determinado por ecocardiografía	Cuantitativa continua	Mililitros	40-50ml aproximadamente
FCmáx obtenida	Frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba	Lo obtenido durante la prueba de esfuerzo	Cuantitativa Continua	Latidos por minuto (lpm)	100 lpm, 120 lpm, 130 lpm ... etc

FCmáx predicha	Frecuencia cardiaca máxima que debería alcanzar un individuo de acuerdo a su edad y género	Lo determinado por las siguientes fórmulas: Hombre: $FC_{máx} = 208 - (0.7 \times \text{edad})$ Mujer: $FC_{máx} = 206 - (0.88 \times \text{edad})$ Pacientes con EAC bloqueador β $FC_{máx} = 164 - (0.7 \times \text{edad})$	Cuantitativa Continua	Latidos por minuto (lpm)	100 lpm, 120 lpm, 130 lpm ... etc
METS alcanzados	Equivalentes metabólicos alcanzados por el paciente que se traduce en capacidad funcional	Lo determinado por la prueba de esfuerzo	Cuantitativa continúa	METS	2, 3, 4.5, 5.1 ...etc
METS predichos	Equivalentes metabólicos predichos para el paciente	Lo determinado por las fórmulas: hombres = $18 - (0.15 \times \text{edad})$ Mujeres = $14.7 - (0.13 \times \text{edad})$	Cuantitativa continúa	METS	2.1, 3.7, 4, 5.2... etc
Capacidad funcional	Medida utilizada para evaluar el grado de actividad física que puede realizar el paciente	Lo determinado por la prueba de esfuerzo	Cuantitativa Continua	MET (Metabolic equivalents of task)	Muy baja Baja Media Buena Alta (Ver anexo)
Dosis de sacubitril/valsartán	Miligramos de sacubitril/valsartán administrado por día	Lo especificado por el expediente	Cuantitativa Continua	Miligramos	50 mg 100 mg
Sexo	Características biológicas que definen al hombre y mujer	Lo especificado en el expediente	Cualitativa Dicotómica		Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Lo especificado en el expediente	Cuantitativa Continua	Años	18,19,20...
Peso	Masa estimada del cuerpo humano	Lo determinado por la bascula	Cuantitativa Continua	Kilogramos	50, 60, 65, 71...
Talla	Estatura de un individuo	Lo determinado por el estadímetro	Cuantitativa Discreta	Metros	1.55, 1.61, 1.72 ...
IMC	Razón matemática que asocia la masa (peso) y la talla de un individuo	Lo determinado mediante la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2$	Cuantitativa Discreta	Kg/m ²	Bajo peso <18.5 Normal 18.5 - 24.9 Sobrepeso 25 - 29.9 Obesidad G1 30 - 34.9 Obesidad G2 35 - 39.9 Obesidad G3 \geq 40
Área de superficie corporal	Extensión o superficie de la piel de la paciente calculada mediante el peso y la talla del paciente, utilizada habitualmente para calcular la dosis de algunos fármacos	Lo determinado mediante la fórmula de Du Bois Du Bois	Cuantitativa Discreta	Metros cuadrados	1.6, 1.8, 1.65, 1.90...

Comorbilidades	Término utilizado para describir 2 o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Lo referido por el paciente	Cualitativa Nominal		Diabetes Hipertensión arterial sistémica Enfermedad renal crónica Dislipidemia
TFG	Volumen de sangre filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Lo calculado mediante la fórmula CKD-EPI para pacientes de <65 años y MDRD para pacientes de ≥65	Cuantitativa Continua	mL/min/1.72m ²	38, 45, 75, 90...
Etiología de la IC	Origen de la insuficiencia cardíaca	Lo determinado por el expediente	Cualitativa Nominal		Cardiopatía isquémica Cardiopatía valvular Cardiopatía hipertensiva Cardiopatía congénita Miocardiopatía
Potasio sérico	Cantidad de en potasio que se encuentra circulando en un determinado momento en el torrente sanguíneo	Lo reportado por laboratorio	Cuantitativa Discreta	mEq/L	3.5, 4, 4.5, 5...
Creatinina sérica	Cantidad de creatinina que se encuentra circulando en un determinado momento en el torrente sanguíneo	Lo reportado por laboratorio	Cuantitativa Discreta	mg/dl	0.5, 0.8, 0.9... etc
Urea sérica	Cantidad de urea que se encuentra circulando en un determinado momento en el torrente sanguíneo	Lo reportado por laboratorio	Cuantitativa Contínua	Mg/dl	10, 15, 13 20, ...
Reacciones adversas al medicamento	Cualquier suceso indeseable que surja en el paciente presumiblemente causado por el fármaco.	Lo reportado por el paciente	Cualitativa Nominal		Hipotensión Angioedema Disminución de la función renal Hiperkalemia

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 25; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias y porcentajes y se graficaron en histogramas de frecuencias. Se calculó la media y desviación estándar para variables cuantitativas, para conocer el tipo de distribución se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y dependiendo de eso se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas si presentaban distribución normal o simétrica y wilcoxon si presentaban distribución anormal o asimétrica, se consideró una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativa.

Esta Investigación fue aprobada por el comité de ética y el comité local de investigación en salud n° 2101 de la unidad hospitalaria, se obtuvo el número de registro: "R-2023-2101-045" y se realizó de acuerdo a los lineamientos estipulados en el Reglamento de la Ley General de Salud, Declaración de Helsinki, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud y Reglamento Federal (Título 45, sección 46). En este estudio se realizó intervención sobre los pacientes, por lo cual se considera un estudio de "Riesgo mayor que el mínimo".

RESULTADOS

Posterior la limpieza de la información recolectada, fueron eliminados datos no plausibles o que no contaban con la información completa para responder las preguntas del presente estudio. Se contó con un total de 69 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) por iniciar tratamiento con sacubitril/valsartán atendidos en el servicio de consulta externa de medicina interna y de cardiología en el Hospital de Especialidad de Puebla.

Del total de pacientes, el 83% eran hombres, mientras que el 17% correspondía al sexo femenino. Como se estipuló desde los criterios de inclusión, fueron invitados a participar pacientes mayores de 18 años, contando con un promedio de edad de 56.8 ± 12.1 . Con relación al índice de masa corporal (IMC), el 46% tenía sobrepeso y el 23% obesidad. (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características generales de los pacientes

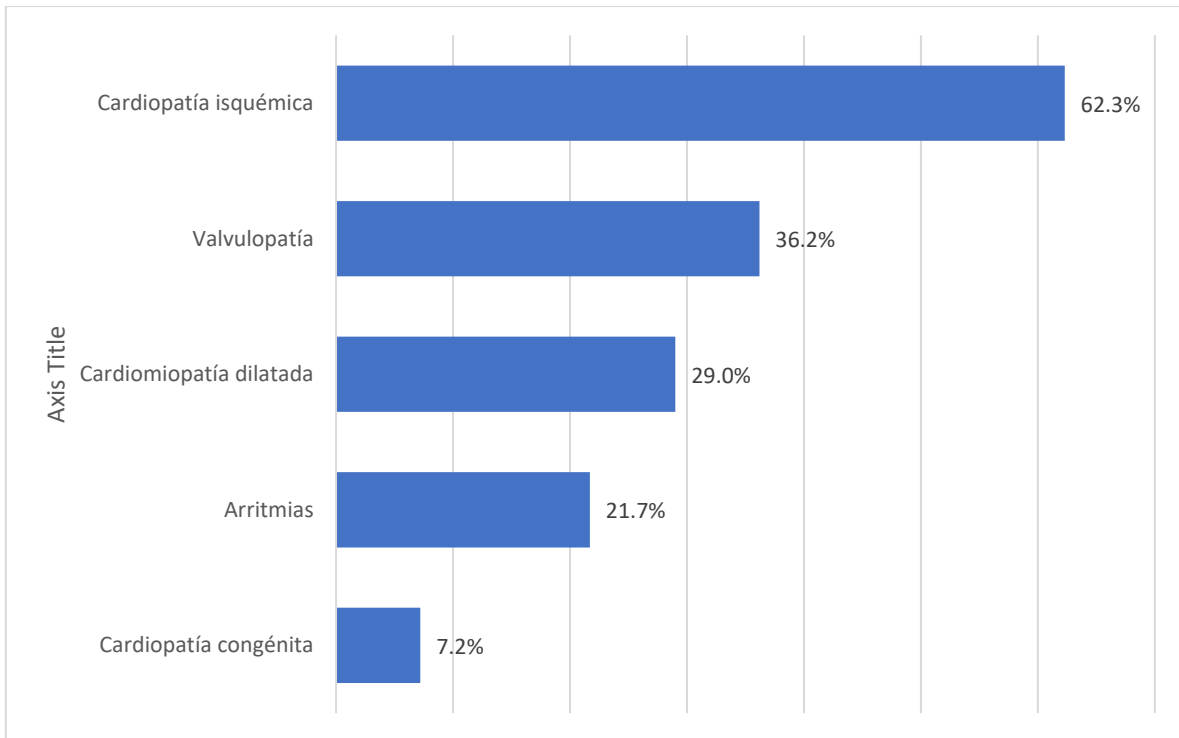
		N(%)
Sexo	Masculino	57 (83%)
	Femenino	12 (17%)
Edad (Media [DE])		56.8 ± 12.1
Peso (Media [DE])		74.5 ± 10.3
Estatura (Media [DE])		1.64 ± 0.07
IMC	Peso normal	21 (30.4)
	Sobrepeso	32 (46.4)
	Obesidad	16 (23.2)

En relación al origen de IC reportada por los pacientes, el 62% fueron de etiología isquémica, 36% valvular, 28% cardiomiopatía, 22% arritmias y 7% cardiopatías congénitas. (Gráfico 1). Asimismo, se identificó que, el 51% y 38% de los pacientes presentaban hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 como las principales comorbilidades, respectivamente. En menor proporción, se identificó 14% de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) como comorbilidad, de los cuales se identificó que presentaba ERC grado 2 (4.3%), grado 3, 3a y 3b (1.4%, 1.4% y 2.9%, respectivamente) (**Tabla 2**)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes

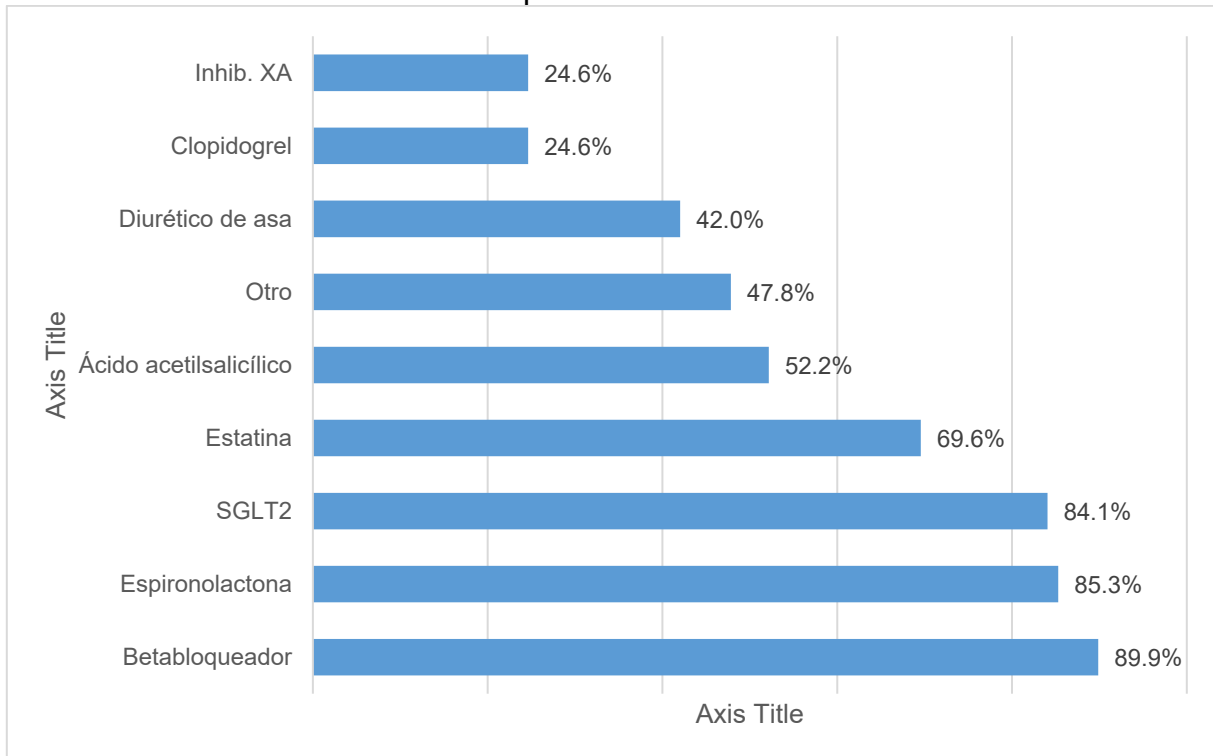
		N(%)
Origen de la insuficiencia cardíaca	Isquémica	43 (62.3)
	Valvular	36 (36.2)
	Cardiomiopatía	20 (29)
	Arritmias	15 (22)
	Congénita	5 (7)
Comorbilidades	Diabetes mellitus tipo 2	26 (38)
	Hipertensión arterial	35 (51)
	Enfermedad renal crónica	10 (14)
Grado de enfermedad renal crónica (ERC)	Ausencia ERC	59 (85.5)
	Grado 0	1 (1.4)
	Grado 1	0 (0)
	Grado 2	3 (4.3)
	Grado 3a	1 (1.4)
	Grado 3b	2 (2.9)
	Grado 4	2 (2.9)

Gráfico 1. Etiología de la insuficiencia cardíaca



Entre los pacientes estudiados, el 89.9% se encontraban en tratamiento con betabloqueador, el 85.3% con espironolactona, el 84% inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), el 69.6% con alguna estatina, el 52.2% ASA, y otros medicamentos como clopidogrel, diurético de asa eran recibidos por menos del 50% de los casos (Gráfico 2).

Gráfico 2 Fármacos recibidos como tratamiento para insuficiencia cardiaca por los pacientes.



Con relación a mediciones iniciales de algunos parámetros de laboratorio iniciales y finales se pueden observar en la tabla 3.

Respecto a la dosis de Sacubitril/Valsartán, se identificó un promedio de dosis inicial de $50.7\text{mg} \pm 21.8\text{mg}$, en un rango de 25 a 100 mg; mientras que la dosis final tuvo un promedio de $68.8\text{mg} \pm 33.8\text{mg}$ y un rango de 25 a 200 mg (Tabla 3).

Tabla 3. Dosis y parámetros de laboratorio de la muestra de pacientes.

	Valor inicial (Media±DE)	Valor de seguimiento (Media±DE)
Urea	43.8±17.2 mg/ml	47.2±22.6
Creatinina	1.1±0.42 mg/ml	1.17±0.43
Potasio	4.2±0.42 mEq/L	4.4±1.42
TFG	79.1±22.8 ml/min	75.9±24.2 ml/min
Dosis Sacubitril/Valsartán	50.7±21.8mg	68.8±33.8mg

*TFG: tasa de filtración glomerular.

En cuanto a la función cardíaca evaluada mediante ECOTT, se observó un incremento en la FEVI, pues el valor medio inicial fue de 29.6% (DE=8.5) frente al 35.6% (DE=8.7), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, al evaluarse mediante prueba de Wilcoxon ($p<0.01$). Asimismo, los valores de SGL, FAVI, DSVI y VSF mostraron un cambio significativo en el seguimiento a los seis meses (**Tabla 4**).

Tabla 4. Comparativa de los parámetros ecocardiográficos iniciales y al seguimiento de la muestra de pacientes.

	Valor inicial (Media±DE)	Valor de seguimiento (Media±DE)	Wilcoxon signed-rank test
FEVI (%)	29.6 ± 8.5	35.6 ± 8.7	$p<0.01$
SGL (%)	-8.3 ± 4.1	-9.7 ± 4.5	$p<0.01$
FAVI	16.4± 7.3	19.4 ± 7.8	$p<0.01$
DDVI	57.2 ± 10.1	57.5 ± 10.0	$p=0.4$
DSVI	48.0 ± 10.8	46.4 ± 10.7	$p<0.04$
VSF	114.4 ± 50.1	110.1 ± 53.0	$p<0.01$
VDF	165.7 ± 63.8	163.0 ± 63.0	$p<0.01$

Respecto a la clase funcional inicialmente el 47.8% se encontraron en clase funcional I, mientras que en el seguimiento esta cifra ascendió al 52.2%. Para las clases funcionales II, III y IV se observó una tendencia decreciente, pues la II pasó del 23.2% al 18.8%, la clase III cambió de 8.7% al 10.1% y la clase IV del 20.3% al 18.8% (Tabla 5). Asimismo, la población en estudio mostró mejoría en el grado de insuficiencia mitral, tal es el caso del grado leve en el que inicialmente se encontraron el 32.8% de los pacientes y en el seguimiento solo se encontraron el

7.4%; dichos cambios fueron estadísticamente significativos al evaluarlos mediante prueba de Wilcoxon (Tabla 6).

Tabla 5 Comparativa de la clase funcional evaluada al inicio y al seguimiento.

Clase funcional	Clasificación inicial	Clasificación al seguimiento
I	47.8%	52.2%
II	23.2%	18.8%
III	8.7%	10.1%
IV	20.3%	18.8%

Tabla 6 Comparativa del grado de insuficiencia mitral evaluada al inicio y al seguimiento.

Grado de insuficiencia mitral	Inicial	Seguimiento
Leve	7.40%	49.20%
Moderada	59.70%	43.20%
Severa	32.84%	7.40%

DISCUSIÓN

Mediante este estudio encontramos que las características de la población estudiada no distan mucho de los estudios realizados previamente, siendo la prevalencia de la insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida como lo describen otros estudios incluyendo el estudio PARADIGM-HF en el cual se incluyeron 8399 pacientes de los cuales 79% fueron del género masculino y 21% de género femenino, muy parecido a nuestra muestra en la cual 83% fueron del sexo masculino y solo 17% del sexo femenino. Respecto al índice de masa corporal obtuvimos una media de $27.5 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ poco mayor al de un estudio realizado en Colombia en el que la media de IMC fue de $26.1 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, cabe mencionar que en nuestro estudio solo el 30.4% presentaba un IMC normal y el resto, es decir, el 69.6% se encontraba en sobrepeso y obesidad. La media de edad de la población fue de 56.8 ± 12.1 la cual difiere de otros estudios en los que la población es de mayor edad siendo reportadas medias entre 60 y 75 años en otros países, lo que hace pensar que podría haber un factor en juego para que nuestra población presente insuficiencia cardiaca a una edad más joven. La etiología de la insuficiencia cardiaca no se menciona en algunos estudios, sin embargo, los que si la reportan concuerda con el nuestro, el cual encontró que la etiología más frecuente es la cardiopatía isquémica, la comorbilidad mayormente asociada al igual que la ya reportada fue la hipertensión arterial sistémica estando presente en 51% de nuestros pacientes y por último es de destacar que el 84.1% de nuestros pacientes contaba con tratamiento óptimo para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida de acuerdo a guías internacionales pues 89.9% estaba cubierto con un betabloqueador, 85.3% con un antagonista de mineralocorticoides, 84.1% con un inhibidor de SGLT2 y el 100% con sacubitril/valsartán. (1,11,29,31,32). La dosis de inicio promedio de Sacubitril/Valsartán fue de $50.7 \text{ mg} \pm 21.8 \text{ mg}$ con un rango de 25 a 100 mg; mientras que la dosis final tuvo un promedio de $68.8 \text{ mg} \pm 33.8 \text{ mg}$ y un rango de 25 a 200 mg, este aspecto difiere de las dosis indicadas en guías internacionales y dosis empleadas en el estudio PARADIGM-HF

en el cual se reporta una dosis inicial de 100 mg cada 12 horas la cual se tituló para alcanzar 200 mg cada 12 horas, siendo esta última dosis alcanzada solo por 2 de nuestros pacientes, 22 toleraron 100 mg cada 12 horas, 41 pacientes tomaba 50 mg cada 12 horas y 4 pacientes no lograron tolerar más de 25 mg cada 12 horas. Similar a nuestra población, un estudio realizado en Italia con 49 pacientes reportó que la máxima dosis tolerada fue de 100 mg cada 12 horas la cual se consiguió solo en 15 pacientes, al igual que en nuestra población la mayoría toleró mejor 50 mg cada 12 horas, se reportaron 14 pacientes que no toleraron más de 25 mg cada 12 horas. (1,11,33)

Pese a que la dosis objetivo no fue alcanzada en más de la mitad de los casos si se observó un cambio favorable en los parámetros ecocardiográficos registrando los siguientes cambios en las medias: FEVI (%) de 29.6 ± 8.5 a 36.6 ± 7 ($p < 0.01$), FAVI de -8.3 ± 4 a -9.7 ± 4.5 ($p < 0.01$), VSF de 114.4 ± 50.1 a 110.1 ± 53 ($p < 0.01$), VDF de 165.7 ± 63.8 a 163.0 ± 63.0 ($p < 0.01$), DSVI de 48.0 ± 10.8 a 46.4 ± 10.7 ($p < 0.04$), DDVI de 57.2 ± 10.1 a 57.5 ± 10 ($p = 0.4$) y SLG de -8.3 ± 4.1 a -9.7 ± 4.5 ($p < 0.01$). Al contrastar estudios previos se puede constatar que aún cuando no se alcanzan las dosis objetivo sugeridas por las guías para el manejo de insuficiencia cardiaca se logra obtener beneficio del tratamiento, pues de acuerdo a nuestro estudio y estudios previamente reportados la FEVI mejoró $6 \pm 8.5\%$, los volúmenes telesistólico y telediastólico se vieron disminuidos y hubo un incremento de la fracción de acortamiento lo cual traduce una mejora en la función sistólica, respecto a las dimensiones del ventrículo izquierdo solo fueron significativos los cambios en el diámetro sistólico el cual se vio disminuido coincidiendo con la disminución del volumen sistólico final. (29, 33,34). Un punto fuerte de este estudio fue que además se midió el strain longitudinal global lo cual pocos estudios reportan pero no que nos brinda información más fiable sobre la función ventricular izquierda, nuestra investigación demostró que también hubo un cambio favorable estadísticamente significativo pues al inicio del estudio los pacientes presentaban una media de SLG en -8.3 ± 4.1 mientras que la media a los 6 meses de seguimiento se encontraba en -9.7 ± 4.5 con una $p < 0.01$, realizando la búsqueda de literatura reciente encontramos un estudio realizado en Italia el cual también midió este parámetro encontrando

datos muy similares, una media de SLG de $-7.2 \pm 4.8\%$ inicial frente a $-9.2 \pm 5.2\%$ a los 6 meses. (35). En relación a la insuficiencia mitral la cual presentaban 52 de nuestros pacientes, se observó un incremento en el porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral leve y una disminución en los grados moderado y severo, en lo que respecta a este dato no se encontró más que un artículo francés en el cual se reportaba este parámetro y coincidiendo con nuestro estudio, también se observó un cambio favorable. (29).

Respecto a los resultados de las pruebas de esfuerzo, el porcentaje de pacientes que se encontraban en clase funcional I y III aumentó de 47.8% y 8.7% a 52.2% y 10.1% respectivamente, por el contrario, el porcentaje de pacientes que se encontraban en clase funcional II y IV disminuyó debido a que los pacientes que se encontraban en CF IV pasaron a CF III y los que se encontraban en CF II pasaron a CF I, estos resultados también fueron evaluados mediante la prueba estadística Wilcoxon en la cual se obtuvo una $p = 0.001$, al comparar nuestros resultados con un estudio realizado en Bélgica con 41 pacientes encontramos que los resultados fueron muy similares con una p estadísticamente significativa. (36)

Con relación a mediciones iniciales de algunos parámetros de laboratorio se observó un incremento en los niveles de urea, sin embargo, no se presentó deterioro de la función renal incluso en los pocos pacientes que se encontraban en algún estadio de enfermedad renal crónica.

CONCLUSIONES

A través del presente estudio se alcanzaron los objetivos generales de determinar la efectividad y tolerabilidad de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida en el Hospital de Especialidades Puebla.

Sacubitril/valsartán mostró efectividad, pues se observaron mejorías en los parámetros de la estructura y función cardiaca mediante ecocardiografía, así como en la clase funcional mediante las pruebas de esfuerzo, siendo estadísticamente significativo, esto aun a pesar de que un gran porcentaje de los pacientes se encontraban utilizando dosis subóptimas, en lo referente a la tolerabilidad encontramos que es distinta a la reportada en el estudio PARADIGM-HF pues solo 2 pacientes de los 69 que se evaluaron toleraron la dosis de 200 mg cada 12 horas, sin embargo, al comparar nuestro estudio con otros encontramos que además de nuestra población, otras como por ejemplo los Italianos toleran mejor dosis mas bajas, siendo la dosis de 50 mg cada 12 horas la dosis mejor tolerada en nuestro estudio.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis de que la tolerabilidad es distinta a la reportada en el estudio pionero y a la recomendada por guías internacionales, no obstante se rechaza la hipótesis de que la efectividad también es distinta, pues a pesar de las bajas dosis toleradas se observó una mejoría clínica y ecocardiográfica tras un seguimiento de 6 meses en tratamiento con sacubitril/valsartán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comments to the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2021
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 May;79(17):e263–421. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721083959>
3. Braunwald E. Approach to the Patient with Heart Failure. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019. p. 403–595.
4. Magaña J, Gómez. Enrique. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica en adultos en los 3 niveles de atención. *CENETEC*. 2015;7–7.
5. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):1–9.
6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768–77.
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574–85.
8. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–87.

9. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. Vol. 19, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 1379–89.
10. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2020. p. 1324–40.
11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Sep 11;371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
12. Ruddy. CONSENSUS Study Enalapril in HF. *N Engl J Med*. 1974;306(13):802–5.
13. Pitt B. Clinical trials of angiotensin receptor blockers in heart failure: What do we know and what will we learn? *Am J Hypertens*. 2002;15(1 II):22–7.
14. Granger C., McMurray J., Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *ACC Curr J Rev*. 2004;13(1):37.
15. Niriayo YL, Asgedom SW, Demoz GT, Gidey K. Treatment optimization of beta-blockers in chronic heart failure therapy. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72836-4>
16. Pitt B, Ferreira JP, Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: Current experience and future perspectives. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):48–57.
17. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2021;26(3):623–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>
18. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–29.


19. Roth A, Elkayam U. A randomized comparison between the hemodynamic effects of hydralazine and nitroglycerin alone and in combination at rest and during isometric exercise in patients with chronic mitral regurgitation. 1993;(125).
20. Ferdinand KC, Elkayam U, Mancini D, Ofili E, Piña I, Anand I, et al. Use of isosorbide dinitrate and hydralazine in African-Americans with heart failure 9 years after the African-American heart failure trial. *Am J Cardiol*. 2014;114(1):151–9.
21. Ziaeeian B, Fonarow GC, Heidenreich PA. Clinical Effectiveness of Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(9):632–9.
22. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(20):2049–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa04293>.
23. Antonietta CM, Calvi E, Faggiano A, Maffei C, Bosisio M, De Stefano M, et al. Impact of Loop Diuretic on Outcomes in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2022;19(1):15–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00538-7>.
24. Cosín J, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):507–13.
25. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(3):214–23.
26. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–56.
27. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(5):488–504.
28. Vader JM, Givertz MM, Starling RC, McNulty SE, Anstrom KJ, Desvigne-Nickens P, et al. Tolerability of sacubitril/valsartan in patients with Advanced Heart

- Failure: Analysis of the LIFE trial run-in. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2022;10(7):449–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2022.04.013>.
29. Bayard G, Da Costa A, Pierrard R, Roméyer-Bouchard C, Guichard JB, Isaaz K. Impact of sacubitril/valsartan on echo parameters in heart failure patients with reduced ejection.
 30. Shah AM, Claggett B, Prasad N, Li G, Volquez M, Jering K, et al. Impact of sacubitril/valsartan compared with ramipril on cardiac structure and function after acute myocardial infarction: The PARADISE-MI echocardiographic substudy. *Circulation* [Internet]. 2022;146(14):1067–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059210>
 31. Morales-Parra MP, Salazar-Niño JF, Caycedo-González LA, González-Torres DV, Jaramillo-Jaramillo M, Buitrago-Sandoval AF, et al. Experiencia con sacubitril/valsartán en una clínica de falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020;27(1):7–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.009>
 32. Polito MV, Silverio A, Rispoli A, Vitulano G, Auria FD, De Angelis E, et al. Clinical and e Int J Cardiol Heart Vasc [Internet]. 2020;31(100656):100656. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63801-2>
 33. Landolfo M, Piani F, Esposti DD, Cosentino E, Bacchelli S, Dormi A, et al. Effects of sacubitril valsartan on clinical and echocardiographic parameters of outpatients with heart failure and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol Heart Vasc* [Internet]. 2020;31(100656):100656. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100656>
 34. Armentaro G, D'Arrigo G, Magurno M, Toscani AF, Condoleo V, Miceli S, et al. Impact of sacubitril/Valsartan on clinical and echocardiographic parameters in heart failure patients with reduced ejection fraction: Data from a real life 2-year follow-up study. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12:733475. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.733475>
 35. Mazzetti S, Scifo C, Abete R, Margonato D, Chioffi M, Rossi J, et al. Short-term echocardiographic evaluation by global longitudinal strain in patients with heart

failure treated with sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2020;7(3):96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12656>

36. Lau CW, Martens P, Lamberts S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta Cardiol* [Internet]. 2019;74(5):405–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2018.1521054>

ANEXOS

		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN			
Nombre del estudio:		Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada por clínica, prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla	
Patrocinador externo (si aplica):		No aplica	
Lugar y fecha:		Abril 2023- septiembre 2023	
Número de registro:		R-2023-2101-045	
Justificación y objetivo del estudio:		Evaluar Efectividad y tolerabilidad de Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica reducida evaluada por clínica, prueba de esfuerzo Naughton y ecocardiografía en el Hospital de Especialidades de Puebla	
Procedimientos:		Se medirá creatinina y potasio séricos basal, además de un ECOTT y una prueba de esfuerzo mediante protocolo Naughton, se iniciará tratamiento con sacubitril/valsartán realizando seguimiento para ajuste de dosis e identificación de reacciones adversas al medicamento, se realizarán nuevamente los estudios iniciales a los 6 meses para valorar los cambios.	
Posibles riesgos y molestias:		Alergia al medicamento, hipotensión, mareo	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:		Mejor control de la enfermedad	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:		Los resultados del estudio se informarán a vía correo electrónico	
Participación o retiro:		En caso de cualquier duda o aclaración el paciente es libre solicitar información, y tiene la libertad de retirarse o abandonar el estudio sin que ello afecte la atención que recibe en el instituto	
Privacidad y confidencialidad:		Se garantiza la confidencialidad de la información, la cual será utilizada solo con fines del estudio	
En caso de colección de material biológico (si aplica):			
<input type="checkbox"/>		No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>		Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>		Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):			
Beneficios al término del estudio:		Optimización de tratamiento y control de la enfermedad	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:		Dr Ernesto Hernández Jiménez	
Colaboradores:		Dra Anali Durán Cordero, Dr Arturo García Galicia	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx			
Nombre y firma del sujeto		<hr/> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
Testigo 1		Testigo 2	
<hr/> Nombre, dirección, relación y firma		<hr/> 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			
Clave: 2810-009-013			



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN “MANUEL ÁVILA CAMACHO”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

NSS:

FECHA:

SEXO:

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

MEDICIONES	RESULTADOS	MEDICIONES	RESULTADOS
VENTRÍCULO IZQ.		AURICULAS	
Septum IV Diast.	mm	Aurícula izquierda	x x mm
Pared Post Diast.	mm	Aurícula derecha	xx mm
Diam. Diast. VI	mm	ANILLOS VALVULARES	
Diam. Sist VI	mm	Anillo aórtico	mm
FEVI	%	Anillo pulmonar	Mm
FAVI	%	DOPPLER	
VSFVI	ml	Válv Mitral	E cm/s A cm/S E/A
VDFVI	ml	Válv. Tricúspide	m/s mm Hg.
Strain global longitudinal	%	Vál. aórtica	m/s mm Hg
VENTRÍCULO DER		Vál. pulmonar	m/s mm Hg
Diam. Diast VD.	x x x mm	PRESIONES	
Pared anterior de VD	mm	PSAP	mmHg
TAPSE			
DOOPLER			
Onda S´			

Ecocardiograma en modo M, 2D, 3D, Doppler pulsado, continuo y codificado en color, transtorácico, en reposo.

DR Ernesto Hernández Jiménez MB Cardiología

ESCALA DE BORG

ESCALA ORIGINAL DE ESFUERZO PERCIBIDO	
6	
7	Muy muy leve
8	
9	Muy leve
10	
11	Considerablemente leve
12	
13	Medianamente duro
14	
15	Duro
16	
17	Muy duro
18	
19	Muy muy duro
20	

Arós (coordinador) F, Boraita (coordinadora) A, Alegría E, Alonso ÁM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. Rev Española Cardiol. 2000;53(8):1063–94.

CAPACIDAD FUNCIONAL ESTIMADA SEGÚN LA EDAD Y SEXO

CAPACIDAD FUNCIONAL ESTIMADA (MET)					
EDAD	Muy baja	Baja	Media	Buena	Alta
Mujeres					
≤29	<7.5	8 - 10	10 - 13	13 - 16	>16
30 – 39	<7	7 - 9	9 - 11	11 - 15	>15
40 – 49	<6	6 - 8	8 - 10	10 - 14	<14
50 – 59	<5	5 - 7	7 - 9	9 - 13	<13
≥60	<4.5	4.5 - 6	6 - 8	8 – 11.5	<13
Hombres					
≤29	<8	8 - 11	11 - 14	14 - 17	<17
30 – 39	<7.5	7.5 - 10	10 – 12.5	12.5 - 16	<16
40 – 49	<7	7 – 8.5	8.5 – 11.5	11.5 - 15	<15
50 – 59	<16	6 - 8	8 - 11	11 - 14	<14
≥60	< 5.5	5.5 - 7	7 – 9.5	9.5 - 13	<13

Braunwald E. Approach to the Patient with Heart Failure. In: Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G, editors. Stress test with electrocardiogram. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine . 11th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2