



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**DESCRIPCIÓN DE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE
SACUBITRIL/VALSARTÁN VS ENALAPRIL EN PACIENTES DE 40 - 70
AÑOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y FRACCIÓN DE
EYECCIÓN <40% EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES TEODORO
MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2017-2019**

AUTORES:

**PARRA AGUIRRE FERNANDA ANABELL
SUÁREZ RODRÍGUEZ SOLANGE GABRIELA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

DRA. MAYO GALBÁN CARIDAD ISABEL

Guayaquil, Ecuador

11 de septiembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Parra Aguirre Fernanda Anabell**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTORA

f.  _____

Dra. Mayo Galbán Caridad Isabel

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020



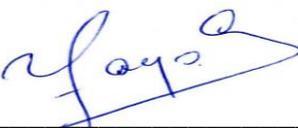
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Suárez Rodríguez Solange Gabriela**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTORA

f.  _____

Dra. Mayo Galbán Caridad Isabel

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Parra Aguirre Fernanda Anabell y Suárez Rodríguez Solange**

Gabriela

DECLARAMOS QUE:

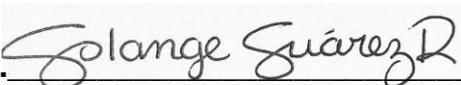
El Trabajo de Titulación, **Descripción de la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección <40% en el Hospital De Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2017-2019** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020

f. 

Parra Aguirre Fernanda Anabell

f. 

Suárez Rodríguez Solange Gabriela



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

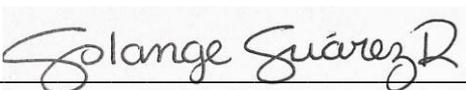
Nosotras, **Parra Aguirre Fernanda Anabell y Suárez Rodríguez Solange**
Gabriela

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Descripción de la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección <40% en el Hospital De Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2017-2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 del mes de septiembre del año 2020

f. 

Parra Aguirre Fernanda Anabell

f. 

Suárez Rodríguez Solange Gabriela

REPORTE DE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS - PARRA Y SUAREZ (8-sept).docx (D78791357)
Submitted: 9/8/2020 7:39:00 PM
Submitted By: caridad.mayo@cu.ucsg.edu.ec
Significance: 2 %

Sources included in the report:

CHOLBI_VIVES_ON41174_20190620_1204_c009.pdf (D54086802)
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62318/FichaTecnica_62318.html
<https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/sacubitrilo-valsartan-en-el-tratamiento-de-la-ic-con-fe-reducida-2017.pdf>

Instances where selected sources appear:

6

AUTORAS:

- Parra Aguirre Fernanda Anabell
- Suárez Rodríguez Solange Gabriela

TUTOR(A)

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Mayo Galbán". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

- Dra. Mayo Galbán Caridad Isabel

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirnos cumplir un logro más en esta hermosa travesía, siendo la luz de nuestro camino y mayor fortaleza para enfrentar cada uno de los obstáculos que se nos han presentado. A nuestros padres les quedamos eternamente agradecidos por sus sacrificios, sabios consejos y apoyo incondicional, este trabajo es fruto de lo que ustedes han construido en nuestras vidas. A cada uno de los docentes que formaron parte de nuestra educación como médicos, que sin sus consejos de cómo enfrentar la vida como doctores, no estuviéramos luchando por cumplir nuestro sueño.

Fernanda y Solange.

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico principalmente a Dios, por ser mi luz y fortaleza. A mi mami Grenda, el principal pilar de mi vida, por darme la oportunidad de cumplir uno de mis mayores anhelos, espero llenarte siempre de orgullo y llegar a ser tan extraordinaria como tú. A mi mami Julia, por todo su amor, cuidado y enseñanzas. A Raúl, por llegar a nuestras vidas para completar a mi familia. A mi hermano Raulito, por levantarme el ánimo cuando me sentía agobiada y darme sus pequeños pero sabios consejos. A Johnny, por formar parte de mi vida y sacarme siempre de mis apuros. A las hermanas que la universidad me dio, Sol y Martha, quienes estuvieron incondicionalmente desde primer ciclo, les deseo todo el éxito del mundo. A Cristian, por ser mi amor y complemento, gracias por tanto aprendizaje, apoyo y paciencia. Mi gratitud entera para todos los que de alguna forma me acompañaron en este camino de ser médico.

Fernanda Parra Aguirre.

DEDICATORIA

A mis padres Carlos y Francisca, por el esfuerzo que han hecho durante 25 años para que no me falte nada, por educarme, enseñarme valores y darme consejos para enfrentarme a esta vida, en especial a mi mami por ser mi mejor amiga, mi confidente y mi razón de vivir, espero que siempre te sientas orgullosa de mi. A las hermanas que la carrera me dio, Fer y Martha, sin ustedes estos 6 años no hubiesen sido iguales, gracias por cada risa, lágrima y locura que vivimos hasta cumplir nuestro “hasta el internado y más allá”. A cada integrante de mi familia y esos amigos que la vida puso en mi camino, porque fueron parte de mi formación tanto educativa como espiritual. Y una dedicatoria especial mi mejor amigo y compañero Alfredo, por la paciencia, amor y entrega al estar presente en mis mejores y peores momentos, dándome su apoyo incondicional y ser de inspiración para convertirme en una mejor profesional.

Solange Gabriela Suárez Rodríguez



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DRA. MARIA ELISA OTERO

f. _____

DR. ROBERTO RUEDA



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CALIFICACIÓN

f. _____

DRA. MAYO GALBÁN CARIDAD ISABEL

TUTOR

f. _____

DR. AGUIRRE MARTÍNEZ JUAN LUIS, MGS.

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DR. AYÓN GENKUONG ANDRÉS MAURICIO

COORDINADOR DE TESIS

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	VI
DEDICATORIA	VII
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN.....	X
CALIFICACIÓN	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIV
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XV
RESUMEN.....	XVI
ABSTRACT	XVII
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
MARCO TEÓRICO	4
CAPÍTULO I: INSUFICIENCIA CARDÍACA	4
DEFINICIÓN.....	4
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
FISIOPATOLOGÍA.....	4
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	6
CLASIFICACIÓN	6
FACTORES DE RIESGO	7
DIAGNÓSTICO	7
CAPÍTULO II: ENALAPRIL.....	8
DEFINICIÓN.....	8
FARMACODINAMIA	8
CLASIFICACIÓN	9
INDICACIONES.....	9
EFECTOS ADVERSOS	10
HOSPITALIZACIONES Y MORTALIDAD.....	10
CAPÍTULO III: SACUBITRIL/VALSARTAN	11

DEFINICIÓN.....	11
MECANISMO DE ACCIÓN.....	11
INDICACIONES.....	11
EFFECTOS ADVERSOS.....	12
REINGRESOS HOSPITALARIOS.....	12
HIPÓTESIS.....	13
METODOLOGÍA.....	14
DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
POBLACIÓN.....	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	15
PROCEDIMIENTO.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	25
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
ANEXOS.....	30

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación funcional de la IC (NYHA).....	17
Tabla 2. Disminución del grado funcional según el tratamiento.....	18
Tabla 3. Tabla cruzada de disminución del grado funcional según el tratamiento.....	18
Tabla 4. Grado funcional inicial según el rango de edad y tratamiento.....	18
Tabla 5.. Grado funcional final según el rango de edad y tratamiento.....	19
Tabla 6. Rango de edad según sexo y tratamiento.....	19
Tabla 7. Presencia de efectos adversos según el tratamiento.....	20
Tabla 8. Reingresos hospitalarios según el tratamiento.....	21
Tabla 9. Mortalidad según el tratamiento.....	21

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Representación de la disminución del grado funcional según el tratamiento de la muestra.....	29
Gráfico 2. Pirámide poblacional que muestra la distribución por edad y género.....	29
Gráfico 3. Comparación de los efectos adversos según el tratamiento de la muestra.....	30

RESUMEN

Antecedentes: En base al estudio PARADIGM-HF, se aprobó al Sacubitril/Valsartán como tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida, comparándolo con Enalapril para determinar su influencia en la calidad de vida de los pacientes. **Objetivo:** Describir la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte descriptivo, observacional, retrospectivo, no aleatorizado utilizando las historias clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante enero 2017- diciembre 2019. La población inicial fue de 9000 pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca que se redujo a 131 pacientes, dividida según el tratamiento recibido 34 en Sacubitril/Valsartán y 88 en Enalapril. **Resultados:** Se realizaron tablas cruzadas para comparar la disminución del grado funcional con el uso de Sacubitril/Valsartán (65,12%) y con Enalapril (38,63%) (RR= 0,481). El grupo de 50 a 60 años presentó mayor disminución del grado funcional con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán y Enalapril ($p=0,035$). El efecto adverso más frecuente con Sacubitril/Valsartán fue la hipotensión (11,62%) y con Enalapril fue la tos (39,8%). El reingreso hospitalario y la mortalidad con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán fue del 27,9% y 18,6% mientras que en el grupo Enalapril fue de 59,1% y 29,5% respectivamente. **Conclusión:** El tratamiento con Sacubitril/Valsartán muestra superioridad sobre el Enalapril, mejorando la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida.

Palabras Clave: *insuficiencia cardíaca, enalapril, sacubitril/valsartán, tratamiento*

ABSTRACT

Background: Based on the PARADIGM-HF study, Sacubitril/Valsartán was approved as part of the treatment of congestive heart failure with reduced ejection fraction, comparing it with enalapril to determine its influence on life`s quality in patients. **Objective:** To describe the therapeutic effectiveness of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in patients aged 40-70 years with congestive heart failure and reduced ejection fraction. **Materials and methods:** A descriptive, observational, retrospective, non-randomized cohort study was carried out using the medical records of Teodoro Maldonado Carbo Specialty Hospital during January 2017- December 2019. The initial population was 9000 patients diagnosed with heart failure, which was reduced to 131 patients divided according to the treatment received: 34 in Sacubitril / Valsartan and 88 in Enalapril. **Results:** Cross tables were made to compare the decrease in functional grade with the use of Sacubitril/Valsartan (65.12%) and with Enalapril (38.63%) (RR = 0.481). The 50 to 60-year-old group presented a greater decrease in functional grade with Sacubitril/Valsartan and Enalapril treatment ($p= 0.035$). The most frequent adverse effect with Sacubitril/Valsartan was hypotension (11.62%) and with Enalapril was cough (39.8%). Hospital readmission and mortality with Sacubitril/Valsartan treatment were 27.9% and 18.6%, while in Enalapril group were 59.1% and 29.5% respectively. **Conclusion:** Sacubitril/Valsartan treatment shows superiority over Enalapril, improving life quality in patients with congestive heart failure and reduced ejection fraction.

Keywords: *Heart failure, enalapril, sacubitril/valsartan, treatment*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad de alteración estructural crónica y progresiva que altera el flujo sanguíneo disminuyendo el aporte de oxígeno alterando la calidad de vida, presentando disnea, edema, fatiga, entre otros, por lo que ha sido considerada como primera causa de hospitalización en la población de 65 años ⁽¹⁾. Además, se caracteriza por frecuentes reingresos hospitalarios y riesgo de mortalidad de 5% a nivel mundial ⁽²⁾. Debido al elevado consumo de recursos, la insuficiencia cardíaca es considerada una patología de alto costo cardiovascular.

Los esquemas terapéuticos de la insuficiencia cardíaca tradicionalmente han estado constituidos por IECAs; considerándose parte del protocolo estándar según las guías americanas y europeas debido a la mejoría clínica en los pacientes. A pesar de la mejoría de los pacientes con IC se realizó un estudio que evaluaba la posibilidad de disminuir la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por esta enfermedad. Así surgió el estudio PARADIGM-HF, que demostró una reducción significativa de mortalidad y hospitalización desde los primeros meses con el fármaco LCZ696 (Sacubitril/Valsartán), conocido comercialmente como Entresto. Éste es el primer antagonista de los receptores de neprilisina-angiotensina aprobado por la FDA desde el 2015 y adaptado a las nuevas guías con recomendación IB.

Este trabajo propone describir la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs. Enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida. Para llevarlo a cabo, se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de IC comparando la clase funcional inicial según la NYHA y su disminución durante el estudio, al igual que los reingresos hospitalarios y la mortalidad con el uso de los dos esquemas terapéuticos.

OBJETIVO GENERAL

- Describir la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años, con Insuficiencia Cardíaca congestiva y fracción de eyección <40%, en el Hospital Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2017-2019

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la diferencia del grado funcional de insuficiencia cardíaca congestiva durante el uso de Sacubitril/Valsartán y Enalapril.
- Determinar el grupo de edad y sexo en el que se presentó mayor disminución del grado funcional con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán y Enalapril.
- Comparar los efectos adversos que se presentaron con el uso del protocolo de Sacubitril/Valsartán y Enalapril.
- Estimar el porcentaje de reingreso hospitalario y mortalidad posterior a la instauración de los dos protocolos a estudiar.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: INSUFICIENCIA CARDÍACA

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome de diagnóstico clínico con cambios estructurales y funcionales en el corazón, que afecta la capacidad del ventrículo al recibir o expulsar sangre. La IC causada por una disfunción ventricular izquierda (VI) se clasifica de acuerdo a la fracción de eyección del VI (FEVI), como IC sistólica (FEVI \leq 40%), IC diastólica o preservada (FEVI \geq 50%), y con FEVI de rango medio ⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel de salud pública mundial, se considera a la insuficiencia cardíaca como una patología de rápido crecimiento con una prevalencia aproximada de 37,7 millones de personas ⁽²⁾. Al ser una de las patologías con mayor número de morbilidad causa una carga sustancial para el sistema de salud mundial, ya que los medicamentos no son costo-efectivos y las hospitalizaciones son recurrentes. Es una enfermedad que afecta aproximadamente al 8% de mujeres y 10% de hombres mayores de 60 años ⁽³⁾⁽⁴⁾ siendo los que presentan mayor manifestaciones clínicas y descompensaciones. En Ecuador se ha reportado que el 6.1% de los pacientes ingresados en servicios clínicos y el 12% de los ingresos por un primer infarto agudo de miocardio presentaron antecedentes de insuficiencia cardíaca ⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia cardíaca está asociada con una variedad de alteraciones estructurales, funcionales y neurohumorales relacionadas entre sí, que en el caso de presentar efectos des adaptativos, provocará que el corazón sea incompetente en proporcionar una perfusión adecuada a los tejidos al tratar de mantener las presiones normales del llenado cardíaco. Como se ha

mencionado, los dos tipos de disfunción ventricular que conllevan a una insuficiencia cardíaca son la disfunción sistólica y diastólica, que se basa en el valor de la FEVI, aunque no es una medida exacta de contractilidad porque cambia con el tiempo de acuerdo a la mejoría o gravedad del paciente, la disminución de la FEVI después del diagnóstico de IC es un indicador de morbimortalidad ⁽⁶⁾.

La disfunción sistólica se da por un deterioro de la función contráctil cardíaca, que se refiere a una alteración en la relación entre la precarga (presión del llenado del VI) y el volumen sistólico, lo cual se representa en las curvas de Frank-Starling que muestra el desplazamiento hacia abajo y la derecha como disfunción sistólica. Por lo cual se reduce la pendiente de la relación entre la longitud inicial y la fuerza desarrollada, mostrando una reducción en el volumen sistólico y posterior en el gasto cardíaco. Los cambios hemodinámicos asociados a la disfunción sistólica desencadenan la activación neurohumoral y la remodelación cardíaca, esto provoca la caída en el gasto cardíaco y una mayor actividad simpática, originando la restauración del gasto, además promueve la retención renal de agua y sal conduciendo a la expansión de volumen sanguíneo aumentando la presión y volúmenes diastólicos finales, que reflejados en la curva de Frank- Starling demuestra mejoría del rendimiento ventricular restaurando el volumen sistólico. Parte de estos cambios adaptativos, se encuentra la hipertrofia del ventrículo izquierdo que descarga las fibras musculares individualmente y disminuye el estrés de la pared y la postcarga, que dicha hipertrofia se verá reflejado en una radiografía de tórax ⁽⁷⁾.

En la insuficiencia cardíaca, el corazón dependerá progresivamente de la postcarga, que con cambios mínimos pueden producir grandes alteraciones a nivel del volumen sistólico, por lo que se puede reducir a través de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina o vasodilatadores directos, al aumentar el gasto cardíaco a largo plazo y ralentizando la tasa de pérdida de la función miocárdica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La clínica de la insuficiencia cardíaca comprende síntomas de dificultad respiratoria o disnea, ortopnea al decúbito, disnea paroxística nocturna, fatiga, debilidad, letargo por alteraciones en la circulación en los músculos esqueléticos, edema, distensión abdominal y en algunos casos dolor en hipocondrio derecho. Debido a mecanismos compensatorios las primeras etapas de la insuficiencia cardíaca no tienen signos específicos, a diferencia de las etapas tardías que presentan signos de taquicardia, edema de miembros inferiores, aumento de la presión venosa yugular, ruidos pulmonares anormales y signo de galope s3 ⁽⁸⁾.

CLASIFICACIÓN

La IC puede ser clasificada según los síntomas, capacidad funcional y grado del daño estructural cardíaco. La clasificación de la clase funcional según la NYHA (New York Heart Association) toma en consideración la severidad sintomatológica y la limitación de las actividades, mientras que la AHA (American Heart Association) ha catalogado los grados de IC basándose en los factores de riesgo, grado del daño estructural y severidad de síntomas ⁽⁹⁾

CLASIFICACIÓN AHA	CLASIFICACIÓN NYHA
A: alto riesgo de IC, sin enfermedad cardíaca estructural o síntomas.	I: Sin limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no causa síntomas de IC (fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso).
B: cardiopatía estructural, pero sin síntomas o signos de IC.	II: Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona síntomas de IC
C: cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC	III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria causa síntomas de IC
D: IC refractaria que requieren intervenciones especializadas	IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestias. síntomas de IC o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física la molestia aumenta.

Fuente: Mazurek, J. Jessup, M.,2017. Understanding Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 13(1), pp.1-19

FACTORES DE RIESGO

Existen trastornos cardiovasculares (síndromes coronarios agudos, taquicardia, bradicardia, hipertensión no controlada, etc.), no cardiovasculares (infecciones, EPOC, alteración tiroidea, embarazo, etc.) y factores iatrogénicos (incumplimiento del tratamiento, ingesta de sodio, consumo de AINES, alcoholismo) que son las causas del inicio o complicación de signos y síntomas de IC que lleva en su mayoría a hospitalizaciones. ⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO

El ecocardiograma transtorácico es considerado el método gold standard para diagnosticar el grado de daño funcional en la IC. Mediante esta prueba se puede evidenciar las dimensiones de las cámaras cardíacas, la función valvular y la estimación de la FE. Ésta última es una proporción de sangre expulsada del corazón durante un latido cardíaco y normalmente oscila entre 55% y 75% ⁽¹¹⁾.

La IC con fracción de eyección reducida (HFrEF) se determina cuando la FE es menor al 40%. Mientras que la IC con fracción de eyección preservada (HFpEF) se denomina en una FE >50%, siempre y cuando existan otros signos estructurales de IC. Hay una fuerte evidencia de que el tratamiento en la HFrEF reduce la morbimortalidad, mientras que en la HFpEF no muestra los mismos resultados, aunque los pacientes generalmente presentan síntomas clínicos similares. En comparación con HFrEF, los pacientes con HFpEF a menudo son mayores, mujeres, con antecedentes de hipertensión y enfermedad valvular ⁽¹²⁾.

CAPÍTULO II: ENALAPRIL

DEFINICIÓN

Los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) son considerados parte del tratamiento de insuficiencia cardíaca por ser medicamentos útiles como monoterapia o en combinación con otros fármacos, ya que actúan sobre los sistemas de renina-angiotensina y calicreína-cinina.

FARMACODINAMIA

El sistema renina-angiotensina, permite la regulación hemodinámica, de líquidos y electrolitos, se activa en el caso de que haya condiciones que disminuyan el volumen sanguíneo, la presión de perfusión renal o la concentración plasmática de sodio. La renina se encuentra en las células yuxtaglomerulares del riñón, pulmón, miocardio y endotelio vascular, con acciones parácrinas y autócrinas. Por lo tanto, interactúa con el angiotensinógeno para dar lugar a la angiotensina I; que una vez activada es influenciada por la ECA para formar la angiotensina II ⁽¹³⁾.

Por otro lado, el hígado secreta el cininógeno que se une a la calicreína formando bradicinina y calidina (lisil-bradicinina). La acción de estas hormonas es muy corta ya que son inactivadas por la cinasa II o por la ECA. La producción de bradicinina se debe a lesiones tisulares, reacciones alérgicas, infecciones virales o procesos inflamatorios que activan las reacciones proteolíticas liberando esta hormona, manifestando dolor, vasodilatación, aumento de permeabilidad capilar, libera óxido nítrico del endotelio vascular y síntesis de prostaglandinas.

El incremento de la renina en la IC se da por la actividad simpática aferente que le llega al riñón, causando una caída de la concentración de sodio en el túbulo distal y por ende una disminución de la presión de perfusión arteriolar. Por lo tanto, los IECA permiten disminuir los niveles de angiotensina II que

fueron liberados para impedir sus efectos. A diferencia de la acción de la bradicinina sobre la vasodilatación periférica que permite reducir la postcarga y así mejorar el vaciamiento ventricular que a largo plazo permite que el efecto antitrófico impide la remodelación, reduciendo el riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca ⁽¹⁴⁾.

CLASIFICACIÓN

Los IECA se clasifican según el grupo químico con el que interactúan con el zinc de la ECA, en compuestos sulfidrílicos, carboxílicos y fosfóricos. En este caso el Enalapril es parte del grupo de los carboxílicos que tienen la capacidad de inhibir hasta el 50% de la ECA. A pesar de no ser bien tolerados por vía oral, se consumen como prodrogas para que se puedan absorber en casi toda su totalidad y ser transformadas en IECA activos en el plasma.

INDICACIONES

Varios estudios indican que los IECA permiten mejorar la calidad de vida y disminuyen los reingresos hospitalarios y mortalidad que corresponden al 26,5% por causas cardiovasculares. Los pacientes con IC con fracción de eyección reducida que iniciaron el tratamiento con clase funcional IV según la clasificación de NYHA, comenzaron a ver cambios a partir de los 6 meses y al año con el tratamiento de Enalapril a dosis de 2,5-40 mg/día. A pesar de eso, se han encontrado beneficios en pacientes que presentaban un peor pronóstico o en fases más avanzadas de la enfermedad, considerándose este fármaco como parte del esquema terapéutico básico para insuficiencia cardíaca congestiva independientemente de los grados funcionales. Por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con IECA con dosis bajas seguida de las dosis objetivo más altas según tolere el paciente ⁽¹⁵⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

Los IECA no se deben utilizar en forma intravenosa inmediatamente porque puede causar hipotensión y ser posiblemente peligrosa para el paciente. Según estudios el beneficio de los IECA aumenta si se emplea con trombolisis, aspirina o betabloqueadores, pero se sugiere la suspensión a la cuarta semana hasta la sexta si es que no presentan síntomas de disfunción ventricular izquierda, pero se continúa si se complican.

Los IECA a pesar de ser medicamentos de primera línea para la insuficiencia cardíaca y ser bien tolerados, tienen efectos adversos como cefalea, tos, edema angioneurótico, reacciones alérgicas como rash cutáneo o edema de glotis, azotemia e impotencia, pero se han reducidos al disminuir las dosis recomendadas. El efecto adverso más común es la tos seca que se presenta entre un 15 a 35%, aunque ciertos autores refieren que es una manifestación propia del asma bronquial. El mecanismo de los efectos adversos es por el aumento de la concentración de la bradicinina, que cesan todos los síntomas al emplear un inhibidor de esta hormona, como el D-Arg bradicinina. Se debe evitar la interacción con los diuréticos ahorradores de potasio porque pueden ocasionar hipercalcemia al administrar de manera crónica, induciendo la disminución de la aldosterona. Los pacientes con insuficiencia cardíaca hay que llevar un control de la creatinina ya que con el uso crónico de IECA pueden aumentar los valores a 100 mmol/L o del nitrógeno ureico a 7 mmol, lo que puede provocar albuminuria o azotemia.

HOSPITALIZACIONES Y MORTALIDAD

El uso del Enalapril, permite reducir los reingresos hospitalarios y la mortalidad en pacientes que presenten insuficiencia cardíaca (IC) con grado funcional I de la clasificación NYHA y mejora el pronóstico en aquellos que se encuentren en la fase inicial de IC, aunque también se encuentra beneficios en pacientes que presentaban un peor pronóstico o en fases más avanzadas de la enfermedad, que con respecto a los resultados que se han obtenido con el uso de este IECA, el 26,5% corresponden a la mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca ⁽¹⁶⁾.

CAPÍTULO III: SACUBITRIL/VALSARTAN

DEFINICIÓN

En el 2015 la FDA aprobó el uso del Sacubitril/Valsartán, un inhibidor de los receptores de neprilisina y angiotensina que demostró resultados óptimos en la reducción el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida (17) (18).

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de este fármaco es potenciar el efecto cardioprotector de los péptidos natriuréticos, mediante la acción del Valsartán, utilizado ocasionalmente en la insuficiencia cardíaca, que actúa inhibiendo los receptores AT-1 de la angiotensina II bloqueando su acción vasoconstrictora. Junto con el Sacubitril que inhibe la neprilisina, impidiendo la liberación de péptidos vasoconstrictores y del SRAA, además permite que los péptidos natriuréticos vasodilatadores aumenten la diuresis disminuyendo la fibrosis e hipertrofia cardíaca. (19).

INDICACIONES

El tratamiento está indicado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida <40% con grado funcional según la NYHA de II – IV, con una presión arterial sistólica ≥ 100 mmHg y una tasa de filtración glomerular ≥ 30 ml/min. La dosis inicial establecida es de 49mg/51mg dos veces al día, pero puede reducirse a 24mg/26mg en aquellos pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento previo para la insuficiencia cardíaca (IECA, ARAII), con un filtrado glomerular <30ml, hepatopatías (Child-Pug B) o en edades muy avanzadas; hasta una dosis objetivo de 97mg/103mg.

EFFECTOS ADVERSOS

Está contraindicada la administración junto con los ARAII, debido a los riesgos de falla renal e hiperkalemia; así como con los IECAs por los riesgos de falla renal, hiperkalemia y angioedema. Tampoco se debe iniciar el tratamiento al menos 36 horas después de haber discontinuado algún IECA ⁽²⁰⁾. Para disminuir estos efectos se recomienda mantener un control adecuado de la función renal, niveles de potasio, presión arterial (contraindicado con P/A <100mmHg) y control de comorbilidades para evitar el abandono del tratamiento. En cuanto al costo-beneficio de Sacubitril/Valsartán por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) es de aproximadamente 17.000 euros, a diferencia del umbral de coste-efectividad de 30.000 euros. Esto muestra las limitaciones que enfrentarían los estratos sociales bajos para cumplir con el seguimiento terapéutico ⁽²¹⁾.

REINGRESOS HOSPITALARIOS

El estudio PARADIGM-HF, es un estudio randomizado a doble ciego que comparó la respuesta terapéutica de Sacubitril/Valsartán y Enalapril, mostrando que el primer esquema se relacionó con la disminución del riesgo relativo (RRR) del 20% en la mortalidad cardiovascular, primera hospitalización y reingresos, con una reducción del 12.09% en la IC moderada a grave y mejoría de la calidad de vida, determinando su superioridad al compararlo con el esquema de Enalapril ⁽²²⁾.

A pesar de ciertas consideraciones, no se ha demostrado ninguna razón para creer que los resultados de los demás estudios serán diferentes del PRADIGM-HF. Por lo que, las nuevas guías de la American Heart Association ha realizado cambios en el protocolo del tratamiento de la IC, en el que propone al Sacubitril/Valsartán como opción terapéutica en pacientes con clase funcional II y III.

HIPÓTESIS

El esquema Sacubitril/Valsartán podría dar mejores resultados terapéuticos en el grado funcional sobre el esquema estándar de Enalapril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte descriptivo, observacional, retrospectivo, no aleatorizado, ejecutándose mediante el sistema AS-400 del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, a través de la recolección de datos secundarios mediante la revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca ingresados al servicio de hospitalización cardiológica durante el periodo del 01 de enero del 2017 hasta 31 diciembre del 2019.

POBLACIÓN

La población inicial fue de 9000 pacientes, diagnosticados con insuficiencia cardíaca (CIE-10: I500), de los cuales sólo se tomaron en consideración aquellos con fracción de eyección reducida (<40%), con descompensación de IC e instauración del tratamiento con Sacubitril/Valsartán o Enalapril, y seguimiento del mismo durante el período 2017- 2019. Se empleó un método de muestreo no probabilístico de tipo intencional, donde se obtuvo una muestra de 131 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la cual se dividió en 2 grupos según el tratamiento recibido: 43 pacientes en tratamiento con Sacubitril/Valsartán y 88 pacientes con Enalapril.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes entre 40 y 70 años en cuyas historias clínicas se diagnosticaron con insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección <40%, ingresados al servicio de hospitalización de cardiología por descompensación de su patología, recibiendo el esquema terapéutico con Sacubitril/Valsartán o Enalapril, cumpliendo con el seguimiento y control médico durante el periodo de enero 2017 - diciembre 2019 en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se incluyeron a los pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento para la insuficiencia cardíaca, que hubieran cambiado de esquema terapéutico o hayan manifestado abandono del mismo. Así como a pacientes con historias clínicas incompletas o que hayan sido transferidos a otras entidades hospitalarias. También se excluyeron aquellos con otras enfermedades agudas o crónicas no relacionadas con la insuficiencia cardíaca.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre variables	Definición de la variable	Tipo	Resultado
Tratamiento	Protocolos terapéuticos: Sacubitril/Valsartán y Enalapril	Categórica nominal dicotómica	1= Sacubitril/Valsartán 2= Enalapril
Clasificación de Insuficiencia cardíaca	Clasificación de Insuficiencia cardíaca según la NYHA	Categórica, ordinal, politómica	1= Grado I 2= Grado II 3= Grado III 4= Grado IV
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo	Numérica, intervalo, discreta	1= 40-50 2= 50-60 3= 60-70
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.	Categórica nominal dicotómica	1= Mujer 2= Hombre
Efectos Adversos	Tos Mareo Hipotensión Anemia Fatiga Angioedema Hiperkalemia	Categórica nominal dicotómica	1= Si 2= No
Reingresos hospitalarios	Ingresos a hospitalización durante el seguimiento	Categórica nominal dicotómica	1= Si 2= No
Mortalidad	Fallecidos durante el tratamiento	Categórica nominal dicotómica	1= Si 2= No

PROCEDIMIENTO

En ambos grupos de tratamiento se registraron las siguientes variables: edad, sexo, clase funcional según la NYHA al inicio y final del estudio, presencia de efectos adversos durante el tratamiento (tos, mareo, hipotensión, anemia, fatiga, angioedema, intolerancia), los reingresos hospitalarios y la mortalidad, con el fin de analizar si hubo eficacia terapéutica. Se determinó la diferencia que hubo en la clase funcional registrando el cambio en el nivel del grado funcional del inicio con el final del estudio.

Se recolectaron los datos obtenidos de las historias clínicas individuales, usando el programa Microsoft Excel 2016 y se realizó la tabulación acorde a las variables de estudio con el programa SPSS versión 25®. Se utilizó estadística descriptiva con los factores de edad, sexo y complicaciones durante el tratamiento para determinar las características de ambos grupos en base a promedios y porcentajes. Se emplearon herramientas de estadística analítica, como Chi cuadrado para ver la relación entre ambos fármacos con las variables: diferencia del grado funcional, reingreso hospitalario y mortalidad, con el que se evaluó su significancia estadística utilizando un intervalo de confianza del 95% y tomando un valor de $p = <0.05$. Además, para la variable disminución del grado funcional, reingresos hospitalarios y mortalidad se utilizó el RR para determinar la eficacia terapéutica entre ambos fármacos.

RESULTADOS

La muestra de la población de estudio fue de 131 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, para determinar la severidad de la insuficiencia se registró el grado funcional según la NYHA (tabla 1), presentando al inicio del estudio 10 pacientes (7,6%) con grado I, 35 (26,7%) con grado II, 77 (58,8%) con grado III y 9 (6,9%) con grado IV. De acuerdo al seguimiento del estudio, el grado funcional al final fue de: 31 pacientes (23,7%) con grado I, 51 (38,9%) con grado II, 43 (32,8%) con grado III y 6 (4,6%) con grado IV.

Tabla 1. Clasificación funcional de la IC (NYHA)

Grado Funcional	INICIAL		FINAL	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
I	10	7,6	31	23,7
II	35	26,7	51	38,9
III	77	58,8	43	32,8
IV	9	6,9	6	4,6
Total	131	100,0	131	100,0

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Para determinar la disminución del grado funcional de acuerdo a la clasificación de la IC (NYHA), se midió la diferencia entre el grado inicial con el final en ambos grupos de tratamiento (tabla 2 y 3) (gráfico 1). Los resultados en el grupo de Sacubitril/Valsartán muestran: 15 pacientes (34,9%) sin disminución, 17 pacientes (39,5%) disminuyeron 1 punto, 10 pacientes (23,3%) disminuyeron en 2 puntos y sólo 1 paciente (2,3%) logró disminuir 3 puntos. A diferencia del grupo con Enalapril en el que no presenta cambios en 54 pacientes (61,4%), 29 pacientes (33,0%) disminuyen 1 punto, 5 pacientes (5,7%) disminuyen 2 puntos en la escala y ningún paciente disminuye 3 puntos en la escala. Se obtiene un resultado de Chi-cuadrado de 14,039 con un valor de significancia de 0,003.

Tabla 2. Disminución del grado funcional según el tratamiento

		Sacubitril- Valsartán		Enalapril	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Disminución del Grado Funcional	0	15	34,9%	54	61,4%
	1	17	39,5%	29	33,0%
	2	10	23,3%	5	5,7%
	3	1	2,3%	0	0,0%

**Chi-cuadrado de Pearson= 14,039

**Sig. 0,003

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Tabla 3. Tabla Cruzada de disminución del grado funcional según el tratamiento

		TRATAMIENTO		Total
		Enalapril	Sacubitril/Valsartán	
Disminución de grado funcional	NO	54	15	69
	SI	34	28	62
Total		88	43	131

**RR= 0,481

**IC= (0,285 – 0,814)

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

La edad mínima de la muestra fue de 41 años y la edad máxima de 70 años, con una media de 60.50 ± 7.22 , de los cuales 32 (24,4%) fueron mujeres y 99 (75,5%) hombres. (Ver gráfico 2) Además, se realizaron dos tablas comparativas del estado de los pacientes al inicio y final del tratamiento con Sacubitril/Valsartán y Enalapril para determinar qué rango de edad presentan el mayor cambio de grado funcional (tabla 4 y 5).

Tabla 4. Grado funcional inicial según el rango de edad y tratamiento

Rango de Edad		TRATAMIENTO														
		Sacubitril- Valsartán				Enalapril										
		Grado Funcional Inicial														
	GF I	GF II	GF III	GF IV	GF I	GF II	GF III	GF IV								
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%				
40 - 50	1	33,3	1	11,1	2	8,3	0	0,0	1	14,3	2	7,7	7	13,2	0	0,0
50 - 60	1	33,3	5	55,6	9	37,5	3	42,9	2	28,6	9	34,6	10	18,9	1	50,0
60 - 70	1	33,3	3	33,3	13	54,2	4	57,1	4	57,1	15	57,7	36	67,9	1	50,0

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Tabla 5. Grado funcional final según el rango de edad y tratamiento

Rango de Edad		TRATAMIENTO																	
		Sacubitril- Valsartán								Enalapril									
		Grado Funcional Final								Grado Funcional Final									
		GF I		GF II		GF III		GF IV		GF I		GF II		GF III		GF IV			
Recuento		%		Recuento		%		Recuento		%		Recuento		%		Recuento		%	
40 - 50	2	12,5	2	12,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	25,7	1	2,9	0	0,0			
50 - 60	7	43,8	8	50,0	3	33,3	0	0,0	6	40,0	5	14,3	9	26,5	2	50,0			
60 - 70	7	43,8	6	37,5	6	66,7	2	100,0	9	60,0	21	60,0	24	70,6	2	50,0			

**Chi-cuadrado = 15,090

**Sig. 0,020

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Tabla 6. Rango de edad según sexo y tratamiento

RANGO DE EDAD		TRATAMIENTO							
		SACUBITRIL/VALSARTAN				ENALAPRIL			
		MASCULINO		FEMENINO		MASCULINO		FEMENINO	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
<40	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
40- 50	4	100,0%	0	0,0%	7	70,0%	3	30,0%	
50- 60	14	77,8%	4	22,2%	14	63,6%	8	36,4%	
60- 70	17	81,0%	4	19,0%	43	76,8%	13	23,2%	

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Los resultados muestran que al inicio del tratamiento de Sacubitril/Valsartán la mayoría de la muestra se encuentra en grado funcional III con 24 pacientes (55.81%), destacando el rango de 60-70 años con 13 pacientes (54,2%). Mientras que al final del estudio la mayoría de la muestra se encuentra distribuida en el grado funcional I con 16 pacientes (37.2%) y II con 16 pacientes (37.2%), siendo el rango más frecuente de 50-60 años (77,8% hombres y 22,2% mujeres) como se muestra en la tabla (tabla 6), con 7 pacientes (43,8%) en grado funcional I y 8 pacientes (50,0%) en grado II.

Por otro lado, se evidencia que la muestra en tratamiento con Enalapril presenta al inicio 53 pacientes (60,2%) en grado funcional III, el rango más frecuente de 60 - 70 años con 36 pacientes (67,9%). Mientras que final del seguimiento la mayoría de la muestra se encuentra distribuida en grado II con 35 pacientes (39.7%) y grado III con 34 (38.6%), siendo el rango más

frecuente de 60-70 años (76,8% hombres y 23,2% mujeres) con 21 pacientes (60%) en grado II y 24 pacientes (70.6%) en grado III.

Los efectos adversos que presentan los pacientes con la instauración del tratamiento de Enalapril son: presentan tos (39,8%), fatiga (34,10%), mareo (22,73%), hipotensión (14,77%) y anemia (9,1%). A diferencia del tratamiento con Sacubitril/Valsartán que presentan fatiga (18,6%), hipotensión (11,62%), mareo (9,30%), hiperkalemia (4,7%) y angioedema (2,33%). El análisis con Chi-cuadrado muestra un nivel de significancia de 0,000 para tos en el tratamiento con Enalapril, y de 0,041 para hiperkalemia con Sacubitril/Valsartán. Por lo que son los dos efectos adversos tomados en cuenta para el análisis del estudio (ver tabla 7 y grafico 3).

Tabla 7. Presencia de efectos adversos según el tratamiento

	Tratamiento								Chi- cuadrado	Sig.
	Sacubitril - Valsartán				Enalapril					
	SI	Porcentaje	NO	Porcentaje	SI	Porcentaje	NO	Porcentaje		
Tos	0	0	43	100%	35	39,8%	53	60,2%	23.337	0.000
Mareo	4	9.30	39	90.69	20	22.73	68	77.27	3,479	0,062
Hipotensión	5	11.62	38	88.37	13	14.77	75	85.23	0,241	0,623
Anemia	0	0	43	100	8	9.1	80	90.9	4,16	0,41
Fatiga	8	18.6	35	81.39	30	34.10	58	65.9	3,364	0,67
Angioedema	1	2.33	42	97.67	0	0	88	100	2,062	0,151
Hiperkalemia	2	4.7	41	9.3%	0	0	88	100	4.156	0.041

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Posteriormente se calcula el porcentaje de reingresos hospitalarios según los dos tratamientos en la siguiente tabla con chi- cuadrado (tabla 8), siendo el 59,1% (52 pacientes) con Enalapril y 27,9% (12 pacientes) con Sacubitril/Valsartán, teniendo en cuenta la significancia (0,001) para el estudio, presentando mayores reingresos hospitalarios a la muestra en tratamiento con Enalapril.

Tabla 8. Reingresos hospitalarios según el tratamiento

		TRATAMIENTO DEL PACIENTE			
		Sacubitril/Valsartán		Enalapril	
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Reingresos	SI	12	27,9%	52	59,1%
Hospitalarios	NO	31	72,1%	36	40,9%

**Chi-cuadrado = 11,242

**Sig. 0,001

**RR= 0,405

**IC= (0,229 – 0,718)

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Por último, se registra el porcentaje de la mortalidad de la muestra según el tratamiento (tabla 9), el 29,5% correspondiente al tratamiento al Enalapril y 18,6% con Sacubitril/Valsartán, donde se demuestra mayor mortalidad en la muestra con Enalapril, a pesar de eso la significancia de 0,180 no guarda relación con la variable.

Tabla 9. Mortalidad según el tratamiento

		Tratamiento			
		Sacubitril/Valsartán		Enalapril	
		Recuento	Porcentaje (%)	Recuento	Porcentaje
Mortalidad	SI	8	18,6%	26	29,5%
	NO	35	81,4%	62	70,5%

**Chi-cuadrado = 1,799

**Sig. 0,180

**RR= 0,652

**IC= (0,337 – 1,263)

Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

DISCUSIÓN

Las guías de sobre Insuficiencia cardíaca de la ACC/AHA 2017 (American College of Cardiology/American Heart Association) establecieron al Enalapril, fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como parte del primer escalón en el esquema estándar con un nivel de evidencia A, pero ha presentado ciertas desventajas en la calidad de vida del paciente. En el ESC Congress (2014), se presentó el estudio PARADIGM-HF con un nuevo tratamiento combinado, sacubitril/valsartan (LCZ696), un antagonista de los receptores de neprilisina y angiotensina, que demostró buenos resultados al ser superior a los IECAs al mejorar la calidad de vida en la insuficiencia cardíaca congestiva ⁽²³⁾. Por lo tanto, este estudio de cohorte retrospectivo tiene como objetivo describir la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En las revisiones bibliográficas no se encontraron estudios que comparen el estado del grado funcional con ambos tratamientos, sin embargo, Morales et. al, refirió mejoría de la clase funcional en el 57% de la muestra con el uso de Sacubitril- Valsartán, corroborando su utilidad terapéutica en la insuficiencia cardíaca ⁽²⁴⁾. Estos resultados se asocian con nuestro estudio, donde el 65% de la muestra presentó mejoría con el tratamiento Sacubitril/Valsartán, incluso los cambios fueron mayores al contrastarlos con el grupo de Enalapril donde sólo el 38% de la muestra mostró mejoría del grado funcional (RR=0,481; IC 95% 0,285-0,814; p= 0.003). Ambos esquemas terapéuticos mostraron mejoría del grado funcional, sin embargo, Sacubitril-Valsartán mostró superioridad en la respuesta terapéutica sobre el Enalapril. Ellos también estimaron en qué estadio se encontraba la muestra, al inicio el 67% de los pacientes estaba en grado III y posterior al seguimiento de tres meses con Sacubitril/Valsartán el 81,7% se encontró en grado II (IC 95% - 0,52 a -0,18; p= 0,0002). Al compararlo con nuestro seguimiento de dos años se mostraron cambios similares en la muestra con Sacubitril/Valsartán, inicialmente el 55.81% se encontraba en grado funcional III, pero al finalizar

el estudio la mayoría se encontró distribuida en los grados I y II con un 37,2% en ambos casos ($p= 0,035$). Puesto que también registramos las edades, se pudo identificar que los cambios fueron más frecuentes en los pacientes de 50- 60 años con un 43,8% en grado I y 50% en grado II. Se realizó la misma comparación en el grupo Enalapril, al inicio el 60,2% de la muestra se encontraba en grado III, al finalizar el estudio se encontró distribuida entre el grado II con un 31,4% y grado III con un 44,1%. En este grupo la muestra que con mayor frecuencia mostró mejoría del grado funcional fueron los >65 años.

Por lo tanto, se evidencia que el esquema de Sacubitril/Valsartán puede llevar a la mayoría de la muestra de grado funcional III, hasta un grado II o I, es decir que lleva a pacientes hasta un estado asintomático considerándose como una mejoría clínica superior a Enalapril, donde la mayoría de la muestra solo mostró mejoría hasta el grado funcional II. Los resultados destacan más que nada en los pacientes de 50- 60 años con predominio del sexo masculino con el esquema Sacubitril/Valsartán, por lo que se determinó como el rango de edad y sexo con mayores beneficios terapéuticos en el estudio.

Según el estudio PARADIGM-HF, en algunos casos se suspendió el tratamiento por efectos adversos con Sacubitril/Valsartán (10,7%): hipotensión 14% e hiperkalemia 16,1%, y Enalapril (12,3%): hipotensión 9,2% e hiperkalemia 17,3% ⁽²⁵⁾. En nuestro estudio los efectos más frecuentes fueron la tos (39,8%) y fatiga (34,1%) en el grupo Enalapril, mientras que en el Sacubitril/Valsartán la mayoría presentó hipotensión (11,66%) y fatiga (18,6%). Esto demuestra que la tos es el efecto adverso sintomático que afecta con mayor frecuencia la calidad de vida del paciente y ha sido una de las razones para la suspensión del tratamiento con enalapril. A diferencia de la hipotensión arterial que a pesar de ser un efecto adverso sintomático no ha sido una razón para la suspensión del tratamiento con Sacubitril/Valsartán. Queda en discusión que la fatiga como efecto adverso en común sea una manifestación causada por el fármaco o por la progresión de la insuficiencia cardíaca. Por último, la hiperkalemia como

signo que se corrobora con análisis de laboratorios puede pasar desapercibido al inicio del tratamiento con Sacubitril/Valsartán. A pesar de esto, los efectos adversos que mostraron resultados estadísticamente significativos solo fueron tos ($p=0,000$) e hiperkalemia ($p=0,041$) debido a la limitación de la muestra, pero no le resta importancia a los demás efectos que se presentaron.

El estudio Navarro et al. mostró resultados beneficiosos en la disminución de reingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán con 12,8% de su muestra de estudio, a diferencia del grupo con Enalapril que fueron 15,6%. Lo cual se asemeja con los reingresos hospitalarios de nuestro estudio que fue de 27,9% en los pacientes del grupo Sacubitril/Valsartán sobre al 59,1% del grupo Enalapril (RR= 0.405; IC 95%= 0,229 a 0,718; $p=0,001$)

En nuestro estudio la mortalidad de la muestra en tratamiento con Enalapril fue del 29,5%, superior al 18,6% del Sacubitril/Valsartán (RR= 0,652; IC 95% 0,337 a 1,263; $p=0.180$). Así como en el estudio de De Vecchis et al. que reportó la mortalidad a los 6 meses en un 6,8% en el grupo Sacubitril/Valsartán y un 34% en el grupo con Enalapril (OR= 0,14; IC 95% 0,04-0,49) ⁽²⁶⁾. Pese a que obtuvimos resultados estadísticamente no significativos, el Sacubitril/Valsartán demuestra menor porcentaje de mortalidad.

A pesar de que nuestro estudio favoreció al tratamiento Sacubitril/Valsartán como los estudios americanos y europeos hubo limitaciones durante el estudio, como las historias clínicas incompletas y pocos pacientes con el esquema Sacubitril/Valsartán, lo cual redujo el tamaño de la muestra mostrando ciertos resultados estadísticamente no significativos, por lo que se recomienda mejorar los registros clínicos, laboratorios e imágenes, para poder ampliar la muestra y así poder realizar estudios que involucren más factores que confirmen o rechacen la eficacia de Sacubitril/Valsartán.

CONCLUSIONES

El esquema Sacubitril/Valsartán ha demostrado superioridad sobre el esquema Enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y fracción de eyección reducida puesto que ha presentado cambios clínicos significativos en la clase funcional de la IC (NYHA) llevando a estadios asintomáticos a la mayoría de nuestra muestra, que se encontraba en el rango de 50 a 60 años con predominio masculino, por lo que concluimos que a partir de esta población podemos iniciar el tratamiento para evitar la progresión a fases más avanzadas de la enfermedad estudiada. A pesar de que el grupo con Sacubitril/Valsartán presentó ciertos efectos adversos durante el estudio, éstos no fueron relevantes para la suspensión del tratamiento, a diferencia del esquema con Enalapril que afectó la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, al sustituir a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por los antagonistas de los receptores de neprilisina-angiotensina se obtendrá un mayor beneficio tanto en la reducción de los reingresos hospitalarios y riesgo de mortalidad previamente demostrados, estos resultados similares a los estudios antes mencionados demuestran que existe reproducibilidad en nuestra población.

RECOMENDACIONES

Se sugiere continuar con estudios de tipo multicéntricos con otras entidades hospitalarias para obtener una muestra adecuada y evitar resultados no significativos como los que obtuvimos en este estudio.

Se recomienda ampliar la recolección de datos de las historias clínicas incluyendo los estudios de laboratorio (NT-proBNP, nitrógeno ureico y creatinina) e imágenes (Electrocardiogramas, ecocardiograma, angiocoronariografía y pruebas de esfuerzo), para poder confirmar o descartar la eficacia del Sacubitril/Valsartán en la población ecuatoriana.

Debido a los beneficios del tratamiento con Sacubitril/Valsartán en pacientes de 50 a 60 años, se aconseja que se inicie con este tratamiento, sobre todo en aquellos con grado funcional III para reducir la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 24 de agosto de 2017;3:17058.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2016;57(2):163-70.
3. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. junio de 2016;13(6):368-78.
4. Spoletini, Ilaria & Lainscak, Mitja. (2017). Epidemiology and Prognosis of Heart Failure. *International Cardiovascular Forum Journal*. 10. 10.17987/icfj.v10i0.420.
5. Maldonado, Juan Carlos. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Med Vozandes*. 2018;29:51-3.
6. Wilson S Colucci, Jay N Cohn. Pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: Hemodynamic alterations and remodeling - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hemodynamic-alterations-and-remodeling?search=insuficiencia%20cardíaca%20fisiopatología&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existencia del mecanismo de Frank-Starling en el corazón humano que falla. *Investigaciones sobre los niveles de órganos, tejidos y sarcómeros*. *Circulación* 2016; 94: 683.
8. Kathleen L. Grady, Kathleen Dracup, Gemma Kennedy, Debra K. Moser, Mariann Piano, Lynne Warner Stevenson, and James B. Young. Team Management of Patients With Heart Failure. *Circulation*. (2020). Retrieved 22 February 2020, from <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.102.19.2443>
9. Mazurek, J. and Jessup, M., 2017. Understanding Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 13(1), pp.1-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.001>
10. Farmakis, D., Parissis, J., Lekakis, J. and Filippatos, G., 2015. Insuficiencia cardíaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y

prevención. *Revista Española de Cardiología*, 68(3), pp.245-248.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.009>

11. John G F Cleland, Dirk J van Veldhuisen, Piotr Ponikowski, The year in cardiology 2018: heart failure, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 8, 21 February 2019, Pages 651–661, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz010>

12. Inamdar, A. A., & Inamdar, A. C. (2016). Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*, 5(7), 62. <https://doi.org/10.3390/jcm5070062>

13. Silva, Sandra, Linarez, Nery. ACTUALIZACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: NUEVAS GUÍAS TERAPÉUTICAS. *Rev Med Hondur.* 2018;86:58-63.

14. Di Somma S, Magrini L. Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Esp Cardiol.* 1 de agosto de 2015;68(8):706-13.

15. Lam PH, Dooley DJ, Fonarow GC, Butler J, Bhatt DL, Filippatos GS, et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. *European Journal of Heart Failure.* 1 de febrero de 2018;20(2):359-69.

16. Agustí Escasany A, Durán Dalmau M, Arnau de Bolós JM, Rodríguez Cumplido D, Diogène Fadini E, Casas Rodríguez J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2017;54(6):715-34.

17. Rodríguez Leyva D. ¿NUEVO PARADIGMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA?. *Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc.* [Internet]. 2015 [citado 2020 May 8];21(2):[aprox. 1 p.]. Disponible en:
<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/581>

18. Fala L: Entresto (Sacubitril / Valsartán): primer inhibidor de angiotensina en su clase, inhibidor de neprilisina, aprobado por la FDA para pacientes con insuficiencia cardíaca. Beneficios de medicamentos para la salud. 2015; 8 (6): 330-4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2016;7(6):278-290. <https://doi.org/10.1177/2040622316665350>

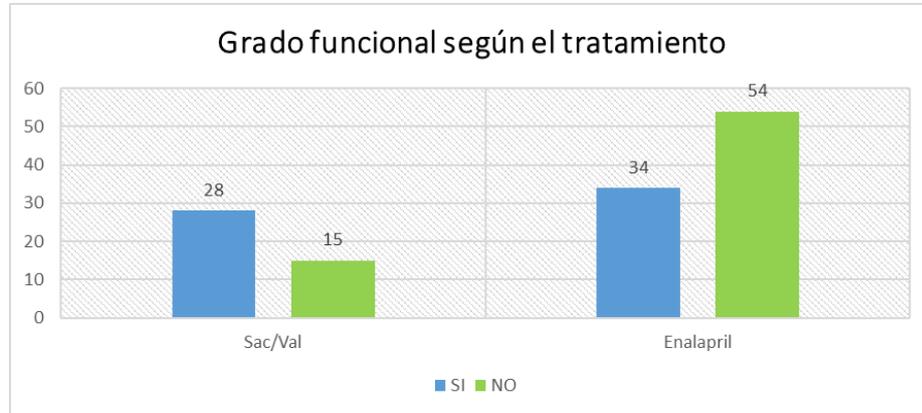
20. Jhund P, McMurray J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*. 2016;102(17):1342-1347. [doi:10.1136/heartjnl-2014-306775](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306775)
21. Liu X, He L, Huang J, Xiong L, Xia C, Lao H. Cost-effectiveness analyses of sacubitril-valsartan for heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2020;. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306775>
22. Cuthbert J, Pellicori P, Clark A.

Cardiovascular Outcomes with Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: Emerging Clinical Data

. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;Volume 16:715-726. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S234772>
23. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2014;371(11):993-1004. PARADIGM-HF
24. 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. *Revista Colombiana de Cardiología*. 1 de enero de 2020;27(1):7-12.
25. Navarro Solano J, Poveda Fernández J. Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades. *Revista Costarricense de Cardiología*. diciembre de 2018;20(2):22-36.
26. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A retrospective cohort study. *Herz*. agosto de 2019;44(5):425-32.

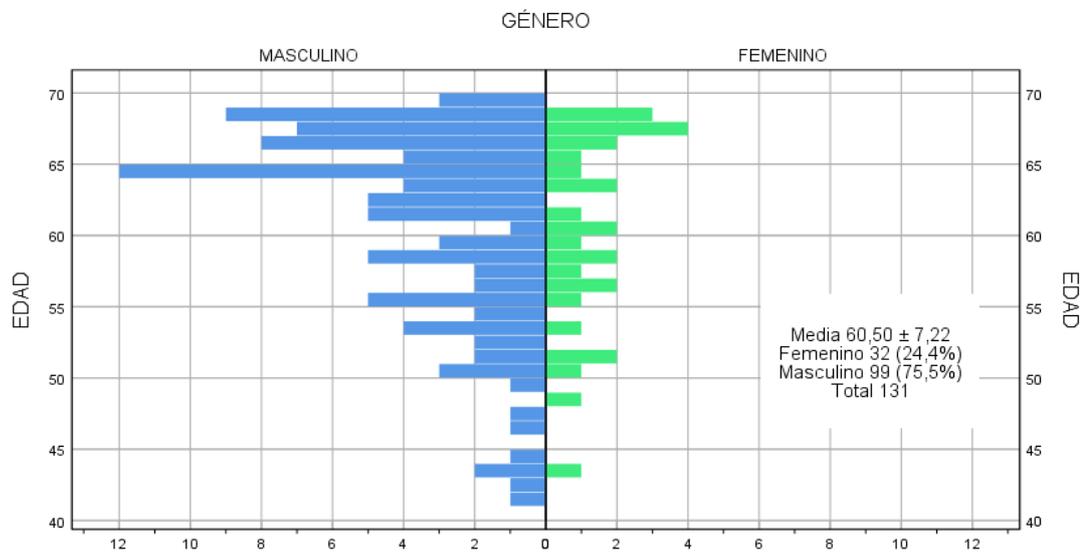
ANEXOS

Gráfico 1. Representación de la disminución del grado funcional según el tratamiento de la muestra.



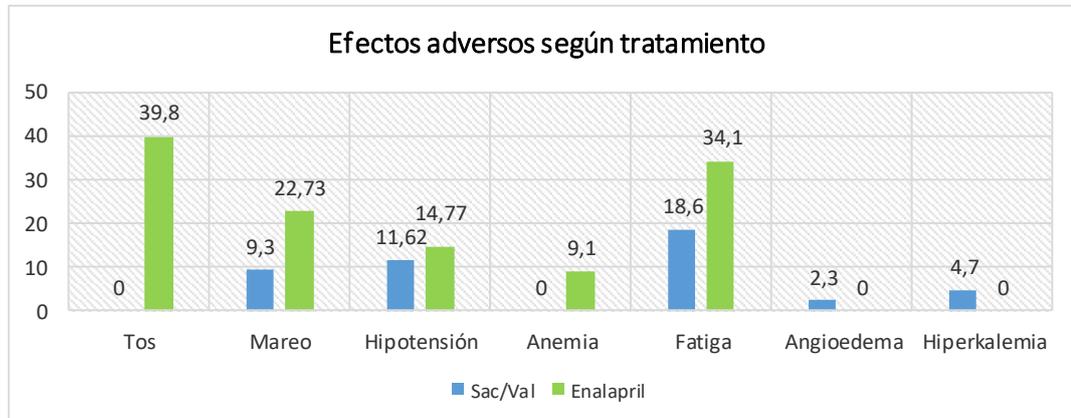
Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Gráfico 2. Pirámide poblacional que muestra la distribución por edad y género.



Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020

Grafico 3. Comparación de los efectos adversos según el tratamiento de la muestra.



Fuente: Base de datos de historias clínicas. Hospital Teodoro Maldonado. Parra-Suárez. 2020



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Parra Aguirre Fernanda Anabell**, con C.C: # **0952648442** autora del trabajo de titulación: **Descripción de la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección <40% en el Hospital De Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2017-2019**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre de 2020

f. 

Parra Aguirre Fernanda Anabell

C.C: **0952648442**



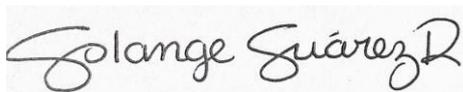
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Solange Gabriela Suárez Rodríguez**, con C.C: # **0924824378** autora del trabajo de titulación: **Descripción de la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección <40% en el Hospital De Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2017-2019**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 11 de septiembre de 2020

f. 

Solange Gabriela Suárez Rodríguez

C.C: **0924824378**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Descripción de la efectividad terapéutica de sacubitril/valsartán vs enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección <40% en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período 2017-2019		
AUTOR(ES)	Parra Aguirre Fernanda Anabell Solange Gabriela Suárez Rodríguez		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Mayo Galbán Caridad Isabel		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre de 2020	No. PÁGINAS:	31
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Intensiva, Cardiología, Salud Pública		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Insuficiencia cardiaca, enalapril, sacubitril/valsartán. tratamiento		
RESUMEN/ABSTRACT	<p>Antecedentes: En base al estudio PARADIGM-HF, se aprobó al Sacubitril/Valsartán como parte del tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva con fracción de eyección reducida, comparándolo con el tratamiento estándar de enalapril para determinar su influencia en la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. Objetivo: Describir la efectividad terapéutica de Sacubitril/Valsartán vs Enalapril en pacientes de 40 - 70 años con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección reducida. Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte descriptivo, observacional, retrospectivo, no aleatorizado utilizando las historias clínicas del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante enero 2017- diciembre 2019. La población inicial fue de 9000 pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca que se redujo a 131 pacientes, dividida según el tratamiento recibido 34 en Sacubitril/Valsartán y 88 en Enalapril. Resultados: Se realizaron tablas cruzadas para comparar la disminución del grado funcional con el uso de Sacubitril/Valsartán (65,12%) y con Enalapril (38,63%) (RR= 0,481). El grupo de 50 a 60 años presentó mayor disminución del grado funcional con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán y Enalapril (p=0,035). El efecto adverso más frecuente con Sacubitril/Valsartán fue la hipotensión (11,62%) y con Enalapril fue la tos (39,8%). El reingreso hospitalario y la mortalidad con el tratamiento de Sacubitril/Valsartán fue del 27,9% y 18,6% mientras que en el grupo enalapril fue de 59,1% y 29,5% respectivamente. Conclusión: El tratamiento con Sacubitril/Valsartán muestra superioridad sobre el Enalapril, mejorando la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección reducida.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0984173632 09844483269	fernandaparra1294@gmail.com solangeqsr@outlook.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio		
	Teléfono: 0997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):

Nº. DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):