



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“EFECTOS DE TRIMETAZIDINA COMPARADO CON SIMVASTATINA
SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN UN GRUPO DE PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA DE LA CLÍNICA BRIMEX DEL
CENTRO MÉDICO A.B.C. EN EL AÑO 2010”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTADO POR:

DR. HÉCTOR VALENZUELA SUÁREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. TOBÍAS ROTBERG JAGODE

PROFESOR ADJUNTO:

DR. VÍCTOR ÁNGEL JUÁREZ

ASESORES:

DRA. NILDA GLADYS ESPINOLA ZAVALA

DR. ALEJANDRO ZAJARÍAS KURCHANSKY



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS

Dr. José Hálabé Cherem

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC

Dr. Eulo Lupi Herrera

Jefe de la Línea de Servicio Cardiovascular Centro Médico ABC

Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta

Jefe del Departamento de Ecocardiografía Centro Médico ABC

Asesor Principal de Tesis

Dr. Tobías Rotberg Jagode

Profesor Titular del Curso de Cardiología

AGRADECIMIENTOS

A mi Madre, Winty Suárez: que me dio la vida y ha estado conmigo cada día de la misma, hasta la fecha. Por enseñarme desde los primeros pasos hasta las más entrañables lecciones de vida. Por demostrarme que existe el amor puro e incondicional.

A mi Padre, Héctor Valenzuela†: Por apoyarme siempre sin importar lo difícil que pareciera cada nuevo reto, por su expresión constante de orgullo cuando su hijo lograba superar una meta más. Sin duda tu serías el más feliz en estos momentos, pues **hemos** logrado ese reto tan grande que platicábamos hace algunos años. Por ser ese gran ejemplo de fortaleza y humildad desde que tuve uso de razón hasta el momento de despedirnos.

A mis Hermanas, Vianey, Carmina y Aleida: que han sido mis “segundas madres” por cuidar tanto a su hermano menor, por todo el apoyo siempre incondicional, por demostrarme su amor, cada una a su manera. Aunque a veces las circunstancias no permiten expresar sentimientos, sé que aun en la distancia nuestro cariño de hermanos siempre estará presente.

A Sandy Montserrat: por soportar el tiempo y la distancia. Por todos los momentos, por enriquecer mi vida con su toque particular y por expresarme su amor de tantas formas.

A mi amigo y hermano del alma, Fernando: por el apoyo constante de tantos años que jamás podré compensar, por inculcarme el gusto por los libros y la música, por ser mi “eterno mentor”. Por enseñarme que siempre habrá muchas cosas más por conocer y por sembrar la semilla del “buscar cada día ser mejor” en mi filosofía de vida.

A mis tíos Ana María y Francisco Javier: por siempre estar dispuestos a apoyarme. Igualmente a mis primos Francisco, Ana Paulina y María Teresa, por formar todos ellos mi segundo hogar por tantos años.

A mis Maestros:

Dr. Francisco Moreno, por enseñarme con ejemplos de la vida diaria que el conocimiento médico siempre debe ser integral.

Dr. Víctor Ángel, por enseñarme que el análisis metódico de un caso clínico siempre dará claridad mental y facilitará resolver adecuadamente un problema.

Dr. Gustavo Sánchez, por enriquecer con anécdotas cada desayuno, por demostrarme que se vale arriesgarse y probar nuevas alternativas, por enseñarme que pueden hacerse muchas cosas hasta en el último minuto.

Dr. Luis Solana, por toda la confianza, por transmitir su amplia experiencia sin reservas, por tenerme paciencia cuando las ventanas ecocardiográficas eran difíciles.

Dr. Efraín Waisser, por enseñarme los primeros pasos en la ecocardiografía, por transmitirme tantos trucos que solo la experiencia de muchos años puede darte.

Dra. Nilda Espinola, por todo su apoyo para la realización de esta tesis, por enseñarme que cada día hay nuevas cosas por aprender en el fascinante mundo de la ecocardiografía.

Dr. Santiago Nava, por enseñarme a comprender la electrocardiografía de manera deductiva.

Dr. Alejandro Zajarías, por su apoyo para la realización de esta tesis y enseñarme que el sentido común siempre será básico en la medicina

Dr. Moisés Gorodezky, por compartir su experiencia en la revisión de casos clínicos y siempre enriquecer con su comentario.

Agradecimiento Especial al Dr. Tobías Rotberg (el Profe): por darme la oportunidad de ser parte de esta gran familia de cardiólogos en formación, por ser un ejemplo a seguir como profesional y como persona, por las incontables enseñanzas y experiencias compartidas. Por enseñarme que conocer la historia

es comprender la actualidad. Por inculcarme la necesidad de desmenuzar el conocimiento hasta llegar a la biología molecular. Por tenerme la confianza y darme la oportunidad de dirigir el curso como jefe de residentes, sinceramente fue una experiencia enriquecedora.

A mi Amigo y Compañero Ángel González: por ser apoyo constante en estos 3 años, por siempre mantener una buena comunicación conmigo, por compartir los momentos de estrés cuando éramos R1 y teníamos que cubrir tantas cosas, por los días de cerveza, botana y fútbol, por las bromas y los albures. Te deseo lo mejor en todo lo que viene.

A mis compañeros Residentes, Carlos, Érvin, Víctor, Dora, Jorge, Monserrat y Paola y su Coordinador el Dr. Jorge Carrillo: por compartir tantas horas juntos, por aguantarme, por cada buen gesto que tuvieron hacia mí. Espero que sigan con toda la energía y el entusiasmo que han demostrado y sigan haciendo de nuestro curso de Cardiología uno de los mejores, siéntanse orgullosos de tener todo lo que tienen, son afortunados.

A Rosario Castro y el Dr. José Hálabe: por siempre tener una excelente comunicación con todos nosotros, los residentes de este hospital y tener toda la disponibilidad para resolver los problemas cotidianos que surgen, siempre con un trato humano.

A los Directivos y Administrativos de la Línea de Servicio Cardiovascular: por todo el apoyo brindado para realizar mi residencia, por facilitar un espacio completo respecto a las necesidades y requisitos del programa de Cardiología de la Universidad. Por hacer de la enseñanza una de sus prioridades.

A las Dras. Itandehui Mejía y María Elena Soto: Por su apoyo invaluable para realizar el análisis estadístico de esta tesis.

Al personal del Centro Médico ABC: enfermeras y enfermeros de unidad coronaria, personal del centro cardiovascular y hemodinámica. Personal

administrativo, seguridad, cafetería, estacionamiento, etc. Por hacerme la vida más fácil con su apoyo.

A mis Amigas y Amigos: Bibiana Montes, Fidencio Avilez, Rossy Castillo, Jorge Ochoa, Adriana Espinosa, Moisés Levinstein, Rocío García, Carlos Mérito, Irma Hoyó, Armando Muñiz, Pamela Mérito, Javier Macías, Marco Antonio Serrano, Gaby Regalado, Viviam Ubiarco, Tere Villanueva, Nicole Iñiguez, Arturo Valenzuela, Iván Valenzuela, Dalia Beltrán, Karla Valenzuela, Bety González, Carlos González, Luis Ángel González, Juan Pablo López, Elizabeth Ogando, Laura Rentería, Paula Cabrera. Por hacer que mi vida sea mejor.....solo por su existencia.

Especialmente a mis amigos **Antonio Rodríguez y Julián Rodríguez** por todos los desayunos, comidas, cenas, películas, futbol, box, squash, música, guitarra, grabaciones, por aguantarme en la vida diaria del “depa”, por tenerme paciencia en los momentos de desesperación y hacerme mucho más amena la difícil vida de residente.

ÍNDICE

Portada	1
Firmas.....	2
Agradecimientos	3
Índice	7
Marco Teórico	9
HAS. Problema de salud Pública	9
Endotelio vascular	10
Generalidades.....	10
Síntesis y Funciones del Óxido Nítrico	11
Liberación de ON por el endotelio vascular	12
Disfunción endotelial	12
Estrés oxidativo en disfunción endotelial	13
Lípidos y disfunción endotelial.....	14
Disfunción endotelial en HAS	14
Evaluación de la función endotelial	15
Estudios intracoronarios.....	15
Tomografía con emisión de positrones.....	16
Pletismografía de impedancia	16
Ultrasonido Braquial	17
Tratamiento de la Disfunción Endotelial.....	18

Trimetazidina	21
Planteamiento del problema.....	23
Justificación	23
Objetivos.....	23
Preguntas de investigación	24
Hipótesis	24
Material y métodos.....	25
Universo.....	25
Muestra	25
Diseño del estudio.....	25
Criterios de selección	26
Procedimientos	26
Recolección de datos	32
Análisis estadístico.....	32
Costos.....	32
Implicaciones éticas	33
Resultados	34
Discusión	37
Conclusiones	39
Bibliografía.....	40
Anexos y Gráficas	44

MARCO TEÓRICO

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA. PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El crecimiento desmesurado en la prevalencia de las enfermedades crónicas esenciales del adulto, tales como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, obesidad, síndrome metabólico y aterosclerosis entre otras, han permitido que estas entidades nosológicas hayan superado a la prevalencia de las enfermedades transmisibles, contribuyendo de manera considerable a la carga de gastos en el sector salud⁹.

El impacto económico-social de estas enfermedades que a su vez confieren riesgo cardiovascular es devastador para cualquier sistema de salud en el mundo, ya que se trata de entidades no curables, con secuelas que en su mayoría serán incapacitantes⁹.

La hipertensión arterial es la enfermedad crónica esencial de mayor prevalencia mundial. En México en el año 1993 se informó una prevalencia del 25%, sin embargo, para el año 2000 la prevalencia informada de HAS entre los 20 y 69 años de edad fue del 30.05%, es decir, más de 15 millones de mexicanos en ese grupo de edad. ENSANUT 2006 estimó que para el año 2007 serían 17 millones de mexicanos los afectados con Hipertensión Arterial Sistémica⁹.

Es bien reconocida la relación que existe entre hipertensión arterial sistémica y el desarrollo de aterosclerosis, esta última a su vez causa directa de cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales y enfermedad vascular periférica. En esta relación entre HAS y aterosclerosis, el mecanismo fisiopatológico de disfunción endotelial ha tomado gran importancia en los últimos años (Fig. 1), lo cual ha llevado a una amplia investigación de los eventos que se presentan en esta cascada que lleva al desarrollo de la enfermedad aterosclerosa, además ha existido un perfeccionamiento de las técnicas de evaluación de dicha función endotelial.

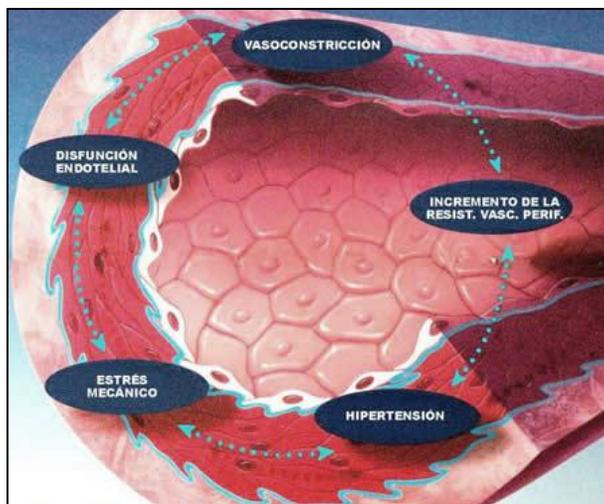


Fig. 1 Ciclo de eventos mediante los cuales interactúan la hipertensión arterial sistémica y la disfunción endotelial. (Jorge Vilarino. Federación Argentina de Cardiología).

EL ENDOTELIO VASCULAR.

FUNCIÓN NORMAL Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El Endotelio Vascular. Generalidades

El endotelio vascular es una monocapa de células entre la luz del vaso y las células de músculo liso vascular (Fig. 2). Lejos de ser inerte, es metabólicamente activo y produce una variedad de mediadores vasoactivos. Entre esos mediadores el óxido nítrico (ON) derivado del endotelio es esencial en el mantenimiento de la homeostasis vascular, y los defectos en la vía de síntesis L-arginina/ON han sido implicados en una variedad de enfermedades cardiovasculares¹.

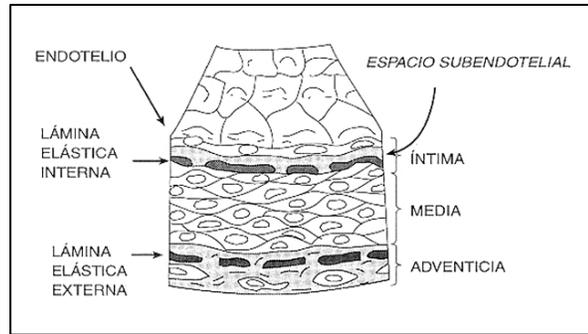


Fig. 2 Capas de la pared vascular. (Jorge Suárez Loaiza. Revista Costarricense de Cardiología)

Síntesis y Funciones del Óxido Nítrico

El ON derivado del endotelio es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la isoforma endotelial de la sintetasa de ON (eNOS) liberando citrulina. El ON Es un producto lábil con una vida media muy corta (menor a 4 segundos en soluciones biológicas). Es rápidamente oxidado a nitrito y después a nitrato por la hemoglobina oxigenada, antes de ser excretado en la orina. Una vez sintetizado, el ON difunde a través de la membrana de la célula endotelial y entra a las células de músculo liso donde activa la guanilatociclase, llevando a un incremento en la concentración intracelular de guanosin 3, 5-monofosfato cíclico (cGMP). Como segundo mensajero el cGMP media muchos de los efectos biológicos del ON, como el control del tono vascular y la función plaquetaria¹. (Fig.

3)

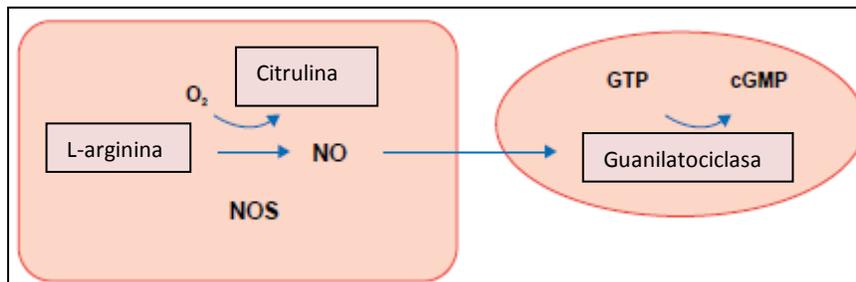


Fig. 3 Síntesis de óxido nítrico. GTP = guanosintrifosfato, cGMP = guanosinmonofosfato cíclico, ON = Óxido Nítrico, NOS = sintetasa de ON

El ON derivado del endotelio es un potente vasodilatador y el balance entre ON y varios vasoconstrictores derivados del endotelio y el sistema simpático mantiene el tono de los vasos sanguíneos¹.

Además el ON suprime la agregación plaquetaria, migración leucocitaria y la adhesión al endotelio, y atenúa la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares¹.

También puede inhibir la activación y expresión de ciertas moléculas de adhesión e interviene en la producción de aniones superóxido¹.

Liberación de Óxido Nítrico por el Endotelio Vascular

Existe una síntesis basal continua de ON por el endotelio vascular para mantener el tono vascular en reposo. Un gran número de estímulos químicos y físicos pueden activar la eNOS y llevar a una producción y liberación incrementada de ON como lo son: sustancias como acetilcolina, bradicinina, serotonina y sustancia P. El estrés de rozamiento hemodinámico producido por el flujo sanguíneo es un estímulo fisiológico importante en la liberación del ON desde el endotelio¹. Este último mecanismo se ha utilizado en pruebas no invasivas para evaluar la vasodilatación dependiente del endotelio, al producir isquemia y reperfusión, con el consiguiente aumento del estrés de rozamiento⁸.

Disfunción Endotelial

Bajo condiciones normales, el endotelio mantiene un tono vascular normal y una fluidez adecuada de la sangre y no hay expresión de factores pro-inflamatorios. Sin embargo los factores de riesgo cardiovascular inician un proceso crónico inflamatorio que se acompaña de pérdida de la propiedad vasodilatadora y los factores antitrombóticos del endotelio. El término “disfunción endotelial” se refiere a esta amplia gama de alteraciones en el fenotipo endotelial que pueden

contribuir al desarrollo y expresión clínica de la aterosclerosis². Existen varias entidades que pueden cursar con disfunción endotelial (Cuadro 1).

Cuadro 1. Entidades que cursan con disfunción endotelial	
Aterosclerosis	Diabetes mellitus tipo 1 y 2
Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Colesterol HDL bajo	Tabaquismo activo y pasivo
Hipertensión	Miocardiopatía dilatada
Hiperhomocisteinemia	Enfermedad de Chagas
Vasculitis	Insuficiencia cardíaca
Aterosclerosis en transplantes	Postmenopausia
Síndrome X	Hipertensión inducida por embarazo
Angina variante	Hipertensión pulmonar
Resistencia a la insulina	Enfermedad de Kawasaki

Estrés Oxidativo en Disfunción Endotelial

La evidencia acumulada sugiere que el estrés oxidativo altera muchas funciones del endotelio incluyendo la modulación del tono vasomotor. La inactivación del ON por superóxido y otras especies reactivas de oxígeno parece ocurrir en condiciones como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo. La pérdida de ON asociada con estos factores de riesgo tradicionales puede explicar en parte porque existe una predisposición al desarrollo de aterosclerosis. Entre los sistemas enzimáticos que tienen la capacidad de producir especies reactivas de oxígeno, el sistema de xantina oxidasa, oxidasa de NADH/NADPH, y la sintetasa de ON endotelial son los más estudiados a nivel de las células vasculares. A medida que el rol de estas fuentes enzimáticas productoras de especies reactivas de oxígeno se establezca, se permitirá el desarrollo de terapias específicas para prevenir su producción y finalmente corregir la disfunción endotelial¹⁶. Se han intentado usar muchas terapias antioxidantes con este fin, teniendo resultados inciertos o no concluyentes².

Lípidos y Disfunción Endotelial

En la hipercolesterolemia ocurre una reducción en la actividad del ON (manifestada como una vasodilatación dependiente de endotelio alterada) incluso antes que cualquier cambio en la pared vascular. En modelos experimentales de aterosclerosis se ha observado que aunque esta vasodilatación mediada por endotelio está alterada, la respuesta a donadores de ON (vasodilatación independiente de endotelio) como el trinitrato de glicerilo y el nitropusiato de sodio no está afectada, indicando que existe una alteración selectiva de la vía de L-arginina/ON, más que una reducción generalizada en la respuesta vascular al ON. Los mismos hallazgos se han observado tanto en la circulación periférica, como en la circulación coronaria en humanos¹. Hay evidencia consistente y contundente de que la reducción de las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad mejora la disfunción endotelial. El tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) ha mostrado fehacientemente reducir el riesgo cardiovascular y revertir la disfunción endotelial⁵. Aunque la reducción del colesterol sérico es probablemente el principal mecanismo por el que las estatinas mejoran la función endotelial, estudios in vitro sugieren que los efectos pleiotrópicos también pudieran ser relevantes⁶.

Disfunción Endotelial en Hipertensión Arterial Sistémica

Existe evidencia sustancial obtenida en animales y en humanos que indica que la vasodilatación inducida por acetilcolina está alterada en pacientes con hipertensión arterial sistémica, por otro lado, en algunos estudios la vasodilatación dependiente de endotelio en respuesta a acetilcolina o carbacol no mostró diferencia al comparar los pacientes con hipertensión arterial esencial contra los sujetos normotensos del grupo control. Los datos hasta la actualidad apoyan más la teoría de que la hipertensión arterial esencial produce una reducción de la dilatación vascular mediada por ON más que una disminución en la actividad del ON sea la causa de la hipertensión arterial esencial¹.

EVALUACION DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

En la actualidad existen varios métodos usados en la práctica clínica y de manera experimental para evaluar la función endotelial. Estos métodos pueden valerse de varios estímulos vasodilatadores con el objetivo de evaluar la vasodilatación dependiente del endotelio. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Estímulos vasodilatadores utilizados para evaluar la función endotelial	
Acetilcolina	Flujo sanguíneo (estrés de rozamiento)
Bradicinina	Catecolaminas
Serotonina	Adenosindifosfato
Histamina	Factor activador de plaquetas
Trombina	Sustancia P
Adenosintrifosfato	Ionóforo de calcio

Estudios Intracoronarios

Ludmer y cols. Fueron de los primeros que demostraron que la acetilcolina podía ser infundida de manera selectiva y segura en la circulación coronaria para evaluar conductancia vascular. Esto ha servido como el *estándar de oro* para la evaluación de la función endotelial en la última década.

La vasoconstricción inducida por acetilcolina es una de las manifestaciones más tempranas¹⁰ de la disfunción endotelial ya que ocurre antes que se presenten anomalías con otros estímulos dependientes del endotelio (vasodilatación mediada por flujo, prueba presora de frío). También puede infundirse selectivamente L-NMMA (N-monometil-L-arginina) un inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico para evaluar la actividad basal de ON en la circulación coronaria. La función de resistencia vascular en la circulación coronaria puede evaluarse midiendo el flujo sanguíneo coronario con guías de Doppler intracoronario¹¹. El flujo coronario aumenta en respuesta a la infusión de agonistas, como acetilcolina, y la magnitud de este incremento puede ser utilizado como una medición cuantitativa de la función endotelial. El cambio en el flujo coronario es secundario

a ambos efectos, el efecto directo del agonista administrado y la vasodilatación mediada por flujo resultante. El flujo sanguíneo coronario también ha sido evaluado mediante técnicas de termodilución en el seno coronario en laboratorios equipados con este fin.

Tomografía con Emisión de Positrones

Mediante el escaneo con tomografía con emisión de positrones puede hacerse una determinación cuantitativa del flujo sanguíneo miocárdico. Tanto el flujo basal como el flujo en hiperemia (usualmente con dipiridamol) pueden obtenerse para calcular el flujo de reserva coronario¹³.

Debido a que el incremento en el flujo miocárdico está relacionado con incrementos en la vasodilatación mediada por flujo inducida por adenosina esto es en parte una medición de la función endotelial. Esta técnica es no invasiva y tiene la ventaja de tener el potencial de poder realizar múltiples estudios en el mismo paciente, sin embargo, es muy cara y limitada a un pequeño número de laboratorios.¹²

Pletismografía de Impedancia

Hokanson y cols.¹⁴ Describieron el uso de la pletismografía calibrada eléctricamente para la medición directa del flujo sanguíneo en los miembros. Este aparato es relativamente barato y versátil, la función endotelial se evalúa con la inyección intraarterial de metacolina o acetilcolina¹⁵. Debido a que mide el flujo sanguíneo en el antebrazo (ml/min/100 ml), la pletismografía con oclusión venosa refleja la función de resistencia vascular en el antebrazo. Idealmente es un método utilizado para una sola medición, no se ha utilizado de manera extensa en estudios de intervención a largo plazo¹².

Ultrasonido Braquial

Celermajer y cols. Fueron los primeros en describir un método no invasivo para la evaluación de la vasodilatación mediada por flujo en la arterial braquial y femoral. La oclusión del brazo por 5 minutos resulta en hiperemia reactiva después que se libera el manguito del baumanómetro (el flujo sanguíneo aumenta 5 a 7 veces) y esto incrementa el estrés de rozamiento resultando en vasodilatación mediada por flujo. Es aceptable cierta variabilidad (cercana al 2%) y las mediciones son reproducibles en un buen laboratorio. La vasodilatación braquial mediada por flujo ha correlacionado con la medición de la función endotelial coronaria. Y se ha observado que un *porcentaje de VMF menor a 110% respecto al diámetro basal* se ha relacionado con enfermedad arterial coronaria con una sensibilidad de 89% por lo que se ha utilizado este punto de corte para definir disfunción endotelial²¹. La principal ventaja de este método es su naturaleza no invasiva y la posibilidad de repetir múltiples mediciones en el mismo paciente o realizar el estudio en grupos amplios de pacientes. Algunos laboratorios usan tecnología de detección automática, lo cual puede mejorar la precisión de la técnica. Se ha establecido una guía para la determinación ultrasonográfica de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial publicada en el *Journal of the American College of Cardiology* en el año 2002, las cuales son vigentes hasta la actualidad. Dentro de la técnica descrita para llevar a cabo esta medición, existen varias fases, las cuales se detallan a continuación⁸:

1. *Preparación del sujeto*: deben cumplir un ayuno de 8 a 12 hrs. Antes del estudio. La evaluación debe realizarse en un cuarto con control de temperatura, sin ruido. Los pacientes no deben ingerir sustancias que puedan alterar la vasodilatación mediada por flujo como cafeína, comidas con alto contenido de grasas, vitamina C, tabaco al menos 4 a 6 hrs antes del estudio. De igual forma las pacientes con ciclos menstruales activos deben informar al médico en qué fase se encuentran.

2. *Equipo*: los equipos de ultrasonido deben estar equipados con el software adecuado para imagen 2D, doppler y electrocardiograma. Debe usarse un transductor lineal con una frecuencia mínima de 7MHz, de alta definición.
3. *Adquisición de la Imagen*: se coloca al sujeto en posición supina con el brazo a estudiar en una posición cómoda. Se debe buscar la arteria braquial por arriba de la fosa antecubital en un plano longitudinal. Se selecciona un segmento con interfases intimaes claras para hacer una adquisición en forma continua. Se deben tomar en cuenta algunos puntos anatómicos como venas o planos fasciales para realizar las mediciones al mismo nivel de la arteria durante todo el estudio.
4. *Vasodilatación mediada por flujo (dependiente de endotelio)*: se coloca un baumanómetro por encima de la fosa antecubital. Se adquiere una imagen basal. Se infla el baumanómetro a una presión de al menos 50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica durante un tiempo estandarizado de 5 minutos. El desinflado subsecuente del manguito induce un estado de alto flujo breve a través de la arterial braquial (hiperemia reactiva), el incremento resultante en el estrés de rozamiento produce que la arteria se dilate. Se obtiene continuamente la imagen de la arteria en estudio desde 30 segundos antes de la liberación del baumanómetro hasta 2 minutos después de la misma, a los 15 segundos del desinflado puede evaluarse la hiperemia reactiva. La vasodilatación mediada por flujo debe medirse desde los 45 hasta los 60 segundos después de la liberación del baumanómetro
5. *Vasodilatación independiente del endotelio con Nitrato/Nitroglicerina*: se utiliza una dosis única de nitroglicerina (0.4 mg), también puede usarse las presentaciones en spray o sublingual. El pico de vasodilatación ocurre 3 a 4 minutos después de la administración del medicamento.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA ACTUALIDAD

Numerosos estudios han evaluado el impacto de la intervención farmacológica y los cambios en el estilo de vida para mejorar la función endotelial,

muchas de esas intervenciones se sabe que también limitan el riesgo cardiovascular. A continuación se resumen algunos de estos tratamientos.

- *Modificación del estilo de vida:* el ejercicio es un factor importante que reduce el riesgo cardiovascular, además en repetidas ocasiones se ha demostrado que mejora la función vasomotora endotelial en sujetos sanos²⁷ y en enfermedades como hipertensión arterial sistémica²⁸, insuficiencia cardiaca congestiva²⁹ y enfermedad arterial coronaria³⁰. Ese efecto parece ser mediado en gran parte por un aumento en la biodisponibilidad del ON, y esto puede ser mayor en los lechos vasculares expuestos a un incremento del flujo durante el ejercicio, como sucede en la circulación coronaria³¹. El minimizar otros factores de riesgo tradicionales también mejora la función endotelial, por ejemplo, la reducción de las cifras de presión arterial, tratamiento para incrementar la sensibilidad a la insulina en diabéticos y la suspensión del tabaquismo se han asociado con una mejoría de la función endotelial³².
- *Modificaciones de la dieta:* la *American Heart Association* ha recomendado las dietas bajas en grasa, altas en frutas y vegetales para disminuir el riesgo cardiovascular. En parte, el beneficio puede resultar de una ingesta incrementada de flavonoides, los cuales se ha demostrado que mejoran la función endotelial³². Por otro lado, se ha demostrado que una comida alta en grasa puede ser suficiente para inducir una alteración de manera aguda de la vasodilatación mediada por flujo³³.
- *Terapia Antioxidante:* el estrés oxidativo es una causa central de disfunción endotelial en la aterosclerosis, de ahí que ha surgido un gran interés en los efectos de la terapia antioxidante. Por ejemplo, Probucol en combinación con Lovastatina mejoró la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria³. Sin embargo, los datos encontrados al usar vitamina E con este fin no son concluyentes⁴. Algunos estudios donde se usaron combinaciones de antioxidantes, típicamente vitamina C, vitamina E y beta caroteno tuvieron resultados decepcionantes. Dos estudios no pudieron demostrar un efecto benéfico de esta combinación sobre la

vasodilatación dependiente de endotelio². A pesar de la fuerte evidencia respecto a la contribución del estrés oxidativo a la disfunción endotelial y la aterosclerosis hay un gran número de posibles razones por las que la terapia antioxidante no ha podido mostrar un beneficio. Por ejemplo, el contexto del estado oxidativo de los participantes, que pudiera haber obscurecido cualquier efecto benéfico².

- *Terapia Hipolipemiente:* el tratamiento con estatinas ha mostrado consistentemente reducir el riesgo cardiovascular y revertir la disfunción endotelial³². Aunque las estatinas han mostrado inducir regresión de las placas ateroscleróticas, los datos disponibles sugieren fuertemente que los efectos interrelacionados de las estatinas sobre el endotelio, inflamación y composición de la placa, son más importantes que la regresión de la lesión. Además de la reducción de los niveles de colesterol, la inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa reduce las concentraciones celulares de importantes intermediarios biológicamente activos que influyen en el fenotipo endotelial. Mediante este mecanismo, las estatinas han mostrado favorecer directamente la expresión, estado de fosforilación y actividad de la isoforma endotelial de ON sintetasa (eNOS)³⁴.
- *Inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Bloqueo del Receptor de Angiotensina II:* los resultados de estudios a gran escala han mostrado claramente que los IECA reducen los eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria y diabetes, independientemente de la reducción de la presión arterial. De manera similar, los IECA también mejoran la función endotelial³⁵. Existen varios mecanismos por los cuales se puede explicar este efecto. Por ejemplo, la angiotensina II aumenta la actividad de la oxidasa del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina llevando a una producción incrementada de especies reactivas de oxígeno e inactivación del ON. Además los IECA inhiben la ruptura de bradicininas, una sustancia que estimula la producción de ON. La importancia de la angiotensina II también es apoyada por la observación de que los bloqueadores de su receptor

también parecen mejorar la función endotelial y disminuir los marcadores endoteliales de inflamación y estrés oxidativo³⁶.

- *Terapia de Reemplazo Hormonal:* Estudios en mujeres post menopáusicas han mostrado repetidamente que la terapia de reemplazo estrogénico mejora la vasodilatación dependiente de endotelio y reduce los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno³². A pesar del aparente efecto favorable sobre la función endotelial, los resultados de varios estudios no han podido demostrar un efecto benéfico de la terapia de reemplazo hormonal (combinación de estrógeno y progesterona) para la prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares. De hecho, la reducción del riesgo cardiovascular no es una indicación aceptada para iniciar terapia de reemplazo hormonal³⁷.
- *Otras intervenciones:* un gran número de intervenciones farmacológicas han mostrado mejorar la función endotelial en humanos. Por ejemplo, la administración de L-arginina (precursor de ON), tetrahidrobiopterina (cofactor para la ON sintetasa), inhibidores de protein cinasa C, quelantes de hierro, inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2. Es probable que emerjan muchas otras terapias a medida que se conozcan los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción endotelial en estados específicos de la enfermedad.

TRIMETAZIDINA

La Trimetazidina (TMZ) es un derivado de la Piperazina (1-(2,3,4-trimetoxybenzil)-piperazina) con propiedades anti isquémicas. Es el primer fármaco de una nueva clase de agentes metabólicos, disponible para su uso en forma clínica. Mantiene la homeostasis y las funciones celulares inhibiendo selectivamente la 3-cetoacil-CoA-tiolasa. Como consecuencia, se reduce la β -oxidación y se estimula la oxidación de glucosa resultando en una disminución de la acidosis celular y una producción mayor de ATP (Fig. 4). En humanos la TMZ ha mostrado incrementar el umbral isquémico y mejorar la angina de pecho en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Estos beneficios se han observado

sin ningún cambio en la frecuencia cardiaca. Recientemente también se demostró que mejoraba la eficiencia mecánica del miocardio disfuncional en pacientes con cardiopatía isquémica. Este fármaco ha tomado gran importancia en los últimos años como un nuevo abordaje en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad arterial coronaria por su efecto atenuante sobre las alteraciones metabólicas que sufren los cardiomiocitos durante la isquemia. Con base en su mecanismo de acción, se ha probado que TMZ disminuye la síntesis de productos de peroxidación lipídica por lo que también se le atribuyen propiedades antioxidantes⁷.

El objetivo primario de este estudio es evaluar si la TMZ, mediante su mecanismo de acción y sus propiedades como agente antioxidante, tiene un efecto benéfico en la disfunción endotelial que presentan los pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial evaluando este efecto a través de un método estandarizado como lo es la evaluación de la vasodilatación mediada por flujo con ultrasonido vascular, siguiendo los lineamientos publicados por *The American College of Cardiology (The International Brachial Artery Reactivity Task Force)*⁸

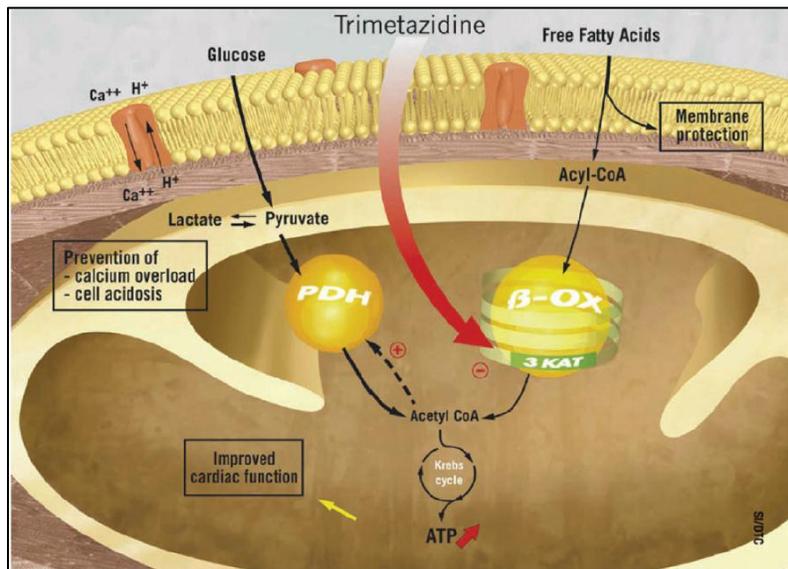


Figura 4. Mecanismo de acción de Trimetazidina a nivel del miocito. PDH = piruvato deshidrogenasa, 3 KAT = 3-cetoacil-CoA-tiolasa, β -ox = β -oxidación

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disfunción endotelial se ha reconocido como el fenómeno inicial en el proceso fisiopatológico de la formación de la placa aterosclerosa y se han empleado varias estrategias terapéuticas con el fin de frenar este proceso sin haberse podido demostrar contundentemente su beneficio. Las anomalías del llenado ventricular izquierdo (disfunción diastólica) se han descrito como frecuentes en pacientes con hipertensión, además se ha demostrado que estas son un factor independiente de riesgo cardiovascular.

JUSTIFICACION

La utilidad de realizar un estudio que evalúe el efecto de Trimetazidina sobre la disfunción endotelial, es observar si existe algún beneficio para el paciente con hipertensión arterial sistémica con el objetivo de ampliar las opciones terapéuticas preventivas que permitan frenar desde el inicio la cascada de eventos que llevan inicialmente a la disfunción endotelial y finalmente al desarrollo de la enfermedad aterosclerosa.

OBJETIVOS

Primario

- Observar si el tratamiento con Trimetazidina en pacientes con hipertensión arterial sistémica es más efectivo que el tratamiento con Simvastatina mejorando el porcentaje de vasodilatación dependiente de óxido nítrico relacionado con el diámetro basal de la arteria braquial.

Secundarios

- Observar la epidemiología de los pacientes con hipertensión arterial sistémica.

- Conocer la prevalencia de disfunción endotelial en los pacientes con hipertensión arterial sistémica.
- Evaluar y comparar el efecto de ambos tratamientos (Trimetazidina y Simvastatina) sobre la cifra de presión arterial sistólica, diastólica y presión arterial media (en una única toma matutina).
- Evaluar y comparar el efecto de ambos tratamientos (Trimetazidina y Simvastatina) sobre la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial sistémica

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿La administración de Trimetazidina por periodos cortos mejora la vasodilatación dependiente de endotelio en los pacientes con disfunción endotelial asociada a hipertensión arterial sistémica?
2. ¿La administración de Trimetazidina por periodos cortos es superior a Simvastatina mejorando la vasodilatación dependiente de endotelio en los pacientes con disfunción endotelial asociada a hipertensión arterial sistémica?

HIPOTESIS

- H0. Hipótesis nula:

La Trimetazidina es igual que Simvastatina mejorando la vasodilatación dependiente de endotelio

- H1. Hipótesis alterna (hipótesis de trabajo):

La Trimetazidina es superior a Simvastatina mejorando la vasodilatación dependiente de endotelio

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo:

Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial sistémica que acudan a control a la Clínica BRIMEX del Centro Médico ABC.

Muestra:

- Muestreo: no probabilístico por conveniencia
- Cálculo de la muestra
 - Total de pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica en la Clínica BRIMEX = 356
 - Total de pacientes que cumplen los criterios de inclusión = 42

$$N = 356$$

$$n = \frac{(Z^2)(P)(Q)}{E^2}$$

$$Z = 1.96$$

$$P = 42/356 = 0.11$$

$$Q = 1 - 0.11 = 0.89$$

$$E = 0.05$$

$$n = \frac{(3.84)(0.11)(0.89)}{0.025} = 15$$

Dado que es una prueba piloto, solo se incluyeron 15 pacientes en un solo grupo con propio-control.

Diseño del Estudio:

Experimental, prospectivo, longitudinal tipo casos y controles, con propio control

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

- Edades de 40 a 80 años
- Genero indistinto
- Diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica Esencial
- Que no tengan factores que afecten la función endotelial como: diabetes mellitus, tabaquismo activo, proceso inflamatorio sistémico, menstruación.
- Que tengan servicio de telefonía que permita contactarlos para programar las citas para su evaluación
- Que no estén bajo tratamiento previo con estatinas
- Que haya entendido y firmado el consentimiento informado
- Que los comités de ética e investigación institucionales hayan autorizado el presente protocolo

Criterios de exclusión:

- Pacientes que aun habiendo firmado el consentimiento decidan retirarse del estudio.
- Proceso inflamatorio sistémico activo.
- Tratamiento antiinflamatorio con anti-inflamatorios no esteroideos y/o esteroides.
- Hipotensión arterial o inestabilidad hemodinámica
- Que presenten efectos adversos serios a los medicamento utilizados en el estudio

Procedimientos:

1. Del censo de pacientes con hipertensión arterial sistémica de la clínica Brimex, se tomaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión

arriba mencionados, se contactaron vía telefónica y durante la consulta de seguimiento y se les planteó la posibilidad de participar en el protocolo.

2. Los pacientes que aceptaron participar y firmaron el “consentimiento informado” se sometieron a un cuestionario donde se obtuvieron datos respecto al tratamiento que recibe para hipertensión arterial sistémica y se evaluaron clínicamente (después de 5 minutos en reposo) para obtener la cifra de presión arterial en ambos brazos, dicha medición fue realizada en todos los casos por el investigador principal, mediante el método de ruidos de Korotkoff en 2 ocasiones cada visita (se promediaron los resultados de ambas tomas para registrarse dicho promedio en la base de datos), además se realizó una toma de muestra sanguínea de 5 ml por el personal del laboratorio clínico del Centro Médico ABC mediante punción venosa, en donde se determinó Proteína C reactiva, Glucosa, BUN, Creatinina, Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL y Triglicéridos. Se evaluó la vasodilatación dependiente de endotelio (función endotelial) de la arteria braquial mediante ultrasonido vascular utilizando un equipo de ecocardiografía Philips iE33 con transductor vascular de 11 MHz de alta resolución, se midió primeramente el diámetro basal mayor de la arteria braquial desde la interfase adventicia-íntima media posterior a la anterior, se marcaba el sitio de medición sobre la piel con marcador permanente; posteriormente se colocaba un baumanómetro 10 cm por arriba del pliegue del brazo en estudio y se inflaba 50 mmHg por arriba de la presión sistólica previamente medida, después de 5 minutos se desinflaba y se medía nuevamente el diámetro de la arteria en estudio (vasodilatación mediada por flujo) a los 40 a 60 segundos del desinflado del baumanómetro (Fig. 4); después se aplicaba dinitrato de isosorbide en spray (2 disparos en la mucosa oral) y después de 3 minutos (efecto vasodilatador máximo) se realizaba una nueva medición del diámetro de la arteria en estudio (vasodilatación independiente del endotelio), todas estas mediciones se realizaban con sincronización electrocardiográfica (al final de la onda T).

Después de esto se realizó el estudio ecocardiográfico con el mismo equipo de ecocardiograma y un transductor de adulto de 5 MHz. en proyecciones paraesternal y apical obteniéndose todas las variables ecocardiográficas. Estos estudios fueron realizados por el investigador principal y todos los estudios fueron revisados para su interpretación en conjunto con un ecocardiografista calificado. Se anexa una tabla donde se describen detalladamente las variables estudiadas (ver tabla 1).

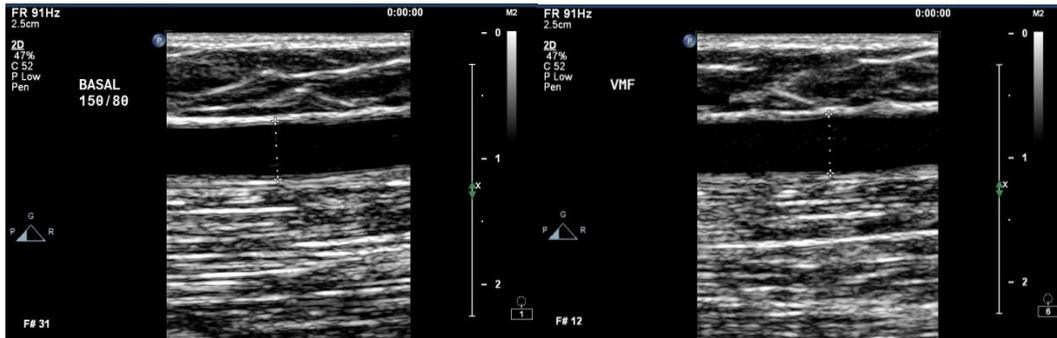


Fig. 4 Medición de diámetro basal .466 cm (A) y durante la vasodilatación mediada por el endotelio .478 cm (B).

Tabla 1. Variables

Variable	Unidad de medición	Tipo	Definición
Edad	Años	Cuantitativa Discontinua Independiente	Número de años cumplidos al inicio del estudio
Genero	Masculino Femenino	Cualitativa nominal Independiente	Masculino o Femenino
Peso	Kilogramos	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomado en una báscula única, sin zapatos
Talla	Metros	Cuantitativa Continua Independiente	Medida con estadímetro
Índice de Masa Corporal	Índice	Cuantitativa Continua Dependiente	$(\text{Estatura en metros})^2 \times (\text{peso})$
Presión arterial sistólica Basal	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 1er ruido de Korotkoff
Presión arterial diastólica Basal	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 5to ruido de Korotkoff

Efectos De Trimetazidina Comparado Con Simvastatina Sobre La Función Endotelial En Un Grupo De Pacientes Con Hipertensión Arterial Sistémica.
Dr. Héctor Valenzuela Suárez. Cardiología Centro Médico ABC

Presión arterial media Basal	mmHg	Cuantitativa Discontinua Dependiente	(Presión arterial diastólica) ² + (Presión arterial sistólica)/3
Presión arterial sistólica Post-Trimetazidina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 1er ruido de Korotkoff
Presión arterial diastólica Post-Trimetazidina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 5to ruido de Korotkoff
Presión arterial media Post-Trimetazidina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Dependiente	(Presión arterial diastólica) ² + (Presión arterial sistólica)/3
Presión arterial sistólica Post-Simvastatina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 1er ruido de Korotkoff
Presión arterial diastólica Post-Simvastatina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tomada mediante auscultación del 5to ruido de Korotkoff
Presión arterial media Post-Simvastatina	mmHg	Cuantitativa Discontinua Dependiente	(Presión arterial diastólica) ² + (Presión arterial sistólica)/3
Diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	Consignado en expediente
Tabaquismo Activo	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	Tabaquismo durante la semana previa a la evaluación
Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	Consignado en expediente
Estado inflamatorio agudo	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	Interrogatorio dirigido de síntomas sugestivos
Tratamiento para HAS con IECA	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Tratamiento para HAS con ARA II	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II
Tratamiento para HAS con Calcio antagonista	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe un fármaco Calcio antagonista
Tratamiento para HAS con Beta bloqueador	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe un fármaco Beta bloqueador
Tratamiento para HAS con Tiazida	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe un fármaco tipo Tiazida
Tratamiento para HAS con Otro fármaco	Si o No	Cualitativa Nominal Independiente	El paciente recibe otro fármaco no comprendido en los grupos previos
Glucosa	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero
Nitrógeno uréico	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero
Creatinina	mg/dL	Cuantitativa Continua Independiente	Determinación en suero
Colesterol total	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero
Colesterol de alta densidad	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero

Efectos De Trimetazidina Comparado Con Simvastatina Sobre La Función Endotelial En Un Grupo De Pacientes Con Hipertensión Arterial Sistémica.
Dr. Héctor Valenzuela Suárez. Cardiología Centro Médico ABC

Colesterol de baja densidad	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero
Triglicéridos	mg/dL	Cuantitativa Discontinua Independiente	Determinación en suero
Proteína C reactiva	mg/L	Cuantitativa Continua Independiente	Determinación en suero
Diámetro Arterial Braquial (basal)	Cm	Cuantitativa Continua Independiente	Medición de borde interno de adventicia anterior a adventicia posterior
Diámetro Arterial Braquial durante hiperemia reactiva	Cm	Cuantitativa Continua Independiente	Medición de borde interno de adventicia anterior a adventicia posterior. Después de 5 minutos de isquemia en el brazo izquierdo
Diámetro Arterial Braquial con Dinitrato de Isosorbide	Cm	Cuantitativa Continua Independiente	Medición de borde interno de adventicia anterior a adventicia posterior 3 minutos después de una dosis de dinitrato de isosorbide en spray
% de vasodilatación mediada por flujo en relación al diámetro basal	%	Cuantitativa Continua Dependiente	Porcentaje que representa el diámetro de la VMF en relación al diámetro basal. (DAB VMF*100)/DAB BASE
% de vasodilatación mediada por flujo en relación al diámetro obtenido con nitrato	%	Cuantitativa Continua Dependiente	Porcentaje que representa el diámetro de la VMF en relación al diámetro obtenido con la administración de dinitrato de Isosorbide en spray. (DAB DNI*100)/DAB VMF
Disfunción Endotelial	Presente o Ausente	Cualitativa Nominal Dependiente	Porcentaje (%) de VMF-B menor a 110%
Grosor del Septum Interventricular	Mm	Cuantitativa Discontinua Independiente	Ecocardiograma, eje paraesternal largo y modo M
Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo	Mm	Cuantitativa Discontinua Independiente	Ecocardiograma, eje paraesternal largo y modo M
Masa ventricular izquierda	G	Cuantitativa Continua Dependiente	Delimitación de bordes epicárdico y endocárdico y longitud del VI
Fración de expulsión del ventrículo izquierdo	%	Cuantitativa Discontinua Dependiente	Método de área-longitud
Tei A	mseg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tiempo de contracción isovolumétrica + Tiempo de relajación isovolumétrica
Tei B	mseg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tiempo expulsivo del VI
Índice de Tei	Índice	Cuantitativa Continua Dependiente	Tiempo de contracción isovolumétrica + Tiempo de relajación isovolumétrica/Tiempo expulsivo del VI. Valor normal 0.35 a 0.45
Onda E	m/seg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Velocidad de la onda de flujo generada por el llenado rápido, obtenido mediante doppler pulsado a nivel del sitio de coaptación de las valvas de la válvula mitral

Onda A	m/seg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Velocidad de la onda de flujo generada por la contracción auricular, obtenido mediante doppler pulsado a nivel del sitio de coaptación de las valvas de la válvula mitral
Relación E/A	Índice	Cuantitativa Continua Dependiente	Relación obtenida al dividir la velocidad de la onda E sobre la velocidad de la onda A. Valor normal de 1.0 a 2.0
Tiempo de desaceleración	Mseg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tiempo medido desde el punto máximo de la onda E hasta el final de la misma. Valor normal de 160 a 240 mseg
Tiempo de relajación isovolumétrica	Mseg	Cuantitativa Discontinua Independiente	Tiempo medido desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. Valor normal 70 a 90 mseg
Onda e'	cm/seg	Cuantitativa Continua Independiente	Velocidad máxima de desplazamiento del tejido miocárdico que corresponde a la fase de llenado rápido, medida por doppler tisular en el sitio de inserción de la valva anterior de la mitral
Onda a'	cm/seg	Cuantitativa Continua Independiente	Velocidad máxima de desplazamiento del tejido miocárdico que corresponde a la fase de contracción auricular, medida por doppler tisular en el sitio de inserción de la valva anterior de la mitral
Onda S	cm/seg	Cuantitativa Continua Independiente	Velocidad máxima de desplazamiento del tejido miocárdico que corresponde a la fase de sístole, medida por doppler tisular en el sitio de inserción de la valva anterior de la mitral
Relación E/e'	Índice	Cuantitativa Continua Dependiente	Relación obtenida al dividir la velocidad máxima de la onda E sobre la velocidad máxima de la onda e'. Valor normal menor a 8. Valor superior a 15 traduce aumento de la presión de llenado del VI

- Una vez concluida la evaluación inicial se administró el primer tratamiento con Trimetazidina 20 mg vía oral cada 8 horas por 7 días; después de cumplir 7 días de tratamiento se reevaluaron la cifra de TA, función endotelial, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, luego de un periodo de al menos 3 días libres de medicamento (9 veces la vida media) para favorecer la depuración del mismo (periodo de lavado). Después de cumplir con el "periodo de lavado" del medicamento se evaluó nuevamente en forma basal las cifras de TA, función endotelial, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y se inició la administración del segundo

medicamento, el cual era Simvastatina 20 mg vía oral cada 24 hrs. por un periodo de 7 días, una vez concluido este periodo se reevaluaron la cifra de TA, función endotelial, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

Recolección de datos:

Todos los datos se recolectaron por el investigador principal y fueron capturados en una base de datos del programa Excel versión 2010.

Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva con medidas de frecuencia (número y porcentaje) y de tendencia central (media, moda, mediana, desviación estándar). Para la estadística inferencial se realizó estadística univariada: T-Student dependiente para las variables cuantitativas y Mc Nemar para las variables cualitativas nominales. Se realizó comparación intragrupo e intergrupo antes y después de cada tratamiento. Se consideró estadísticamente significativa una p menor a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 17.0

Costos:

Los costos derivados de los estudios de ecocardiograma y ultrasonido vascular, papelería, impresión y otros consumibles menores (gel de ultrasonido, parches de monitoreo electrocardiográfico, etc.) fueron cubiertos por el departamento de ecocardiografía de la línea de servicio Cardiovascular del Centro Médico ABC. El costo generado por el uso de medicamentos (Dinitrato de Isosorbide para evaluar vasodilatación máxima, Trimetazidina y Simvastatina como medicamentos a evaluar) fue cubierto por el investigador principal. El costo de los estudios de laboratorio estuvo a cargo del Laboratorio del Centro Médico ABC.

Implicaciones éticas:

El presente estudio cumple con los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley general de Salud
- El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación
Título segundo, capítulo I
 - Artículo 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.
 - Artículo 17 donde considera a este tipo de investigación como riesgo mínimo.
 - Requiere de consentimiento informado de acuerdo a lo establecido en los artículos 20, 21 y 22.
- Se anexa la hoja de consentimiento informado (anexo 1)

RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes, con una media de edad de 63 años ± 10.0 , 66.7% de ellos de sexo femenino y 33.3% de sexo masculino (Gráficas 1, 2, 3).

Respecto al tratamiento para la hipertensión arterial sistémica, 40% de ellos recibían IECA, 33% tiazida, 27% ARA II, 20% calcio antagonistas, 20% beta bloqueadores y 13% no recibían ningún tratamiento (Gráfica 4). La media del peso fue de 69.7 Kg ± 11.2 , la media de la talla de 1.58 m ± 0.10 y de Índice de masa corporal fue 27.64 ± 2.72 .

Respecto a los estudios de laboratorio la media de la cifra de glucosa fue de 93.4 mg/dl ± 6.35 , BUN 14.33 mg/dl ± 3.10 , Creatinina 0.95 mg/dl ± 0.19 , Colesterol total 207.93 mg/dl ± 18.86 , Colesterol HDL 48.13 mg/dl ± 11.48 , Colesterol LDL 127.2 mg/dl ± 24.30 , Triglicéridos 163.27 mg/dl ± 46.68 , PCR-US 0.34 ± 0.44 .

Los parámetros ecocardiográficos evaluados solamente en condiciones basales fueron grosor de septum, pared posterior y masa ventricular izquierda, las medias resultantes son las siguientes, en el mismo orden: 11.8 mm ± 1.52 , 10.53 mm ± 1.68 , 170.47 g ± 52.57 .

Respecto al análisis pareado de las cifras de presión arterial, la media de la cifra de presión sistólica basal fue 146.20 ± 11.77 comparada con la posterior a la administración de Trimetazidina que fue de 128.67 ± 11.41 , con un valor de $p = <0.001$ (Gráfica 5). La media de la presión arterial sistólica basal en el grupo de Simvastatina fue de 142.07 ± 14.03 , y la media posterior a la administración de Simvastatina fue de 137.20 ± 13.98 con un valor de $p = 0.099$. La media de la presión arterial diastólica basal en el grupo de Trimetazidina fue de 77.67 ± 7.28 y el posterior a Trimetazidina fue de 72.67 ± 4.16 con una $p = 0.034$ (Gráfica 6). Respecto al grupo de Simvastatina la media de presión arterial diastólica basal fue de 78.53 ± 6.39 , y la media posterior a la administración del medicamento fue de 75.33 ± 5.81 , con un valor de $p = 0.086$.

Los resultados del análisis pareado de los porcentajes de vasodilatación mediada por flujo (dependiente de endotelio) se resumen en la siguiente tabla (tabla 2):

Tabla 2. Porcentaje de VMF en Relación al Diámetro Basal

Pares	Variables	Promedio	DE	P
Par 1	%VMF Pre TMZ	102.705733	6.0995332	0.04
	%VMF Post TMZ	110.332733	4.0997447	
Par 2	%VMF Pre SMV	101.536000	8.1921073	0.148
	%VMF Post SMV	103.718050	6.3182862	
Par 3	%VMF Post TMZ	110.332733	4.0997447	<0.001
	%VMF Post SMV	103.718050	6.3182862	

Los resultados de los parámetros ecocardiográficos de función sistólica y diastólica se resumen en la siguiente tabla (tabla 3):

Tabla 3. Función Sistólica y Diastólica del Ventrículo Izquierdo

Par	Variable	Promedio	DE	p
Par 1	FEVI Pre TMZ	63.33	6.275	0.020
	FEVI Post TMZ	67.13	7.160	
Par 2	FEVI Pre SMV	64.20	5.659	0.481
	FEVI Post SMV	65.40	7.347	
Par 3	Tei Index Pre TMZ	.471784	.0955493	0.841
	Tei Index Post TMZ	.464642	.1535755	
Par 4	Tei Index Pre SMV	.448952	.1406274	0.807
	Tei Index Post SMV	.459065	.1040567	
Par 5	Rel E/A Pre TMZ	.842227	.2487852	0.455
	Rel E/A Post TMZ	.877155	.2358533	
Par 6	Rel E/A Pre SMV	.840758	.2365244	0.254
	Rel E/A Post SMV	.891809	.2650178	
Par 7	TD Pre TMZ	262.67	61.835	0.560
	TD Post TMZ	250.00	70.881	

Par 8	TD Pre SMV	259.93	55.344	0.899
	TD Post SMV	258.07	61.615	
Par 9	TRIVI Pre TMZ	90.21	11.544	0.285
	TRIVI Post TMZ	96.57	22.184	
Par 10	TRIVI Pre SMV	91.27	14.043	0.638
	TRIVI Post SMV	92.67	10.314	
Par 11	E/e' Pre TMZ	10.702372	2.8134155	0.316
	E/e' Post TMZ	11.378006	2.2028343	
Par 12	E/e' Pre SMV	10.889623	3.4991264	0.283
	E/e' Post SMV	11.339059	3.1341562	

Análisis de Resultados:

Llama la atención que en el grupo de Trimetazidina hubo una disminución estadísticamente significativa de la cifra media de presión arterial sistólica y diastólica.

De igual manera al comparar las medias de los porcentajes de vasodilatación mediada por flujo antes y después de ambos tratamientos éste porcentaje fue mayor en el grupo de Trimetazidina con una **p** estadísticamente significativa (Gráficas 7 y 8). Al comparar las medias de los porcentajes de vasodilatación mediada por flujo después de ambos tratamientos (posterior a Trimetazidina y posterior a Simvastatina) fue mayor la correspondiente al grupo de Trimetazidina con una **p** estadísticamente significativa (Gráfica 9).

Al observar los resultados de los parámetros ecocardiográficos llama la atención que hubo una diferencia estadísticamente significativa en la media de FEVI antes y después de Trimetazidina (Gráfica 10), el resto de parámetros ecocardiográficos evaluados no mostraron diferencias significativas estadísticamente al compararse antes y después de ambos tratamientos.

DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en estudios previos¹⁵, los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen alteraciones en la vasodilatación mediada por el endotelio, en nuestra muestra el 93% de los pacientes (14 de 15 pacientes) presentaron un porcentaje de vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio menor al 110% (punto de corte relacionado con eventos cardiovasculares adversos) en relación al diámetro basal antes de iniciar con la intervención farmacológica.

En algunos estudios se ha publicado un efecto benéfico de las estatinas sobre las cifras de presión arterial, reportando una reducción de aproximadamente 2.2 y 2.4 mmHg para las cifras sistólica y diastólica, respectivamente, al compararla con placebo²³. En este estudio, la mejoría reportada en la media de las cifras de TA sistólica y diastólica fue de 4.8 mmHg y 3.2 mmHg respectivamente, aunque al hacer la prueba de *t pareada* de la cifra basal y post tratamiento con Simvastatina no hubo una diferencia estadísticamente significativa en este grupo. Contrario a lo reportado en un estudio experimental realizado por Detry y cols.²² donde no se reportó un efecto importante sobre las cifras de presión arterial con el uso de Trimetazidina, en nuestro estudio hubo una disminución en la media de presión arterial sistólica de aproximadamente 17.5 mmHg con respecto a la cifra media basal, además hubo una disminución de 5 mmHg en la cifra de presión arterial diastólica después del tratamiento, ambas diferencias fueron estadísticamente significativas al realizar la prueba de *t pareada*.

Se ha reportado un efecto benéfico de Simvastatina sobre la función endotelial²⁴, además se ha documentado que las estatinas pueden tener un efecto favorable sobre la vasodilatación mediada por flujo desde las primeras 24 horas de su administración, teniendo un pico superior a los 4 días de su uso, en nuestro estudio se observó una discreta mejoría en la media del porcentaje de vasodilatación mediada por flujo después del uso de Simvastatina, aunque esta no fue estadísticamente significativa al aplicar la prueba de *t pareada*. Respecto al grupo de Trimetazidina se encontró que había una mejoría en la cifra media del

porcentaje de vasodilatación mediada por flujo después del tratamiento, esta diferencia si resultó ser estadísticamente significativa.

Desde 1990 se han publicado algunos estudios donde se ha probado un efecto benéfico de Trimetazidina mejorando la función sistólica ventricular izquierda al compararla con placebo desde los 15 días de su administración²⁵. En este estudio se demostró una mejoría en la FEVI de aproximadamente 4% con un valor de *p* significativo después de 7 días de su administración. Cabe señalar que todos los pacientes en nuestro estudio tenían una FEVI dentro de rangos normales por lo que a pesar de su significancia estadística, es probable que este resultado no sea clínicamente significativo. Existe la teoría de que este efecto pudiera ser secundario a una optimización del metabolismo energético celular a nivel miocárdico, lo cual lleva a una disminución de la acidosis intracelular y preservación de los niveles de fosfocreatina y ATP intracelular a nivel miocárdico²⁶.

Respecto a las limitantes del estudio cabe señalar que consiste en una prueba piloto, y aunque los resultados son prometedores debe realizarse con una muestra más grande, que permita inferir los resultados al resto de la población con hipertensión arterial sistémica. El presente estudio solo evalúa los efectos de ambos fármacos tras una administración de 7 días, es posible que la administración sostenida de ambos medicamentos pueda tener un efecto diferente, tanto en tipo de respuesta como en la intensidad de la misma.

CONCLUSIONES

Con los resultados del presente estudio puede obtenerse las siguientes conclusiones:

- la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial sistémica tienen disfunción endotelial (porcentaje de vasodilatación mediada por flujo menor al 110% del diámetro basal).
- Trimetazidina es superior a Simvastatina después de una administración a corto plazo, mejorando el porcentaje de vasodilatación mediada por flujo en pacientes con hipertensión arterial sistémica
- Trimetazidina es superior a Simvastatina después de una administración a corto plazo, revirtiendo la disfunción endotelial (superando el punto de corte que se ha establecido como marcador pronóstico de efectos cardiovasculares adversos [110% de VMF]).
- La administración de Trimetazidina a corto plazo es superior a Simvastatina mejorando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.
- Tanto la administración de Trimetazidina como de Simvastatina a corto plazo no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre los parámetros de disfunción diastólica evaluados en este estudio (relación E/A, TRIVI, Tiempo de Desaceleración, relación E/e').

BIBLIOGRAFIA

1. **Vallance P, Chan N.** Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-350
2. **Widlansky M, Gokce N, Keaney J.** The clinical implication of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60
3. **Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC.** The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93
4. **Duffy SJ, Vita JA, Keaney JF Jr.** Antioxidants and endothelial function. *Heart Failure* 1999;15:135-52
5. **Leung WH, Lau CP, Wong CK.** Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-500
6. **Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.** Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2003;107:422-8
7. **Stanley WC, Marzilli M.** Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2003;17:133-145
8. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
9. **Rosas M, Pastelín G, Vargas-Alarcon G, y cols.** Guías clínicas para la detección y tratamiento de hipertensión arterial sistémica en México (2008). *Arch Cardiol Mex* Vol. 78 Supl. 2/Abril-Junio 2008:S2, 5-57
10. **Zeiber AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H.** Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with

- different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391– 401.
11. **Doucette JW, Corl PD, Payne HM, et al.** Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1899 –911.
 12. **Anderson, Todd.** Assesment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. *J Am Coll Cardiol* Vol. 34, No. 3, 1999
 13. **Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al.** Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:1530–8.
 14. **Hokanson DE, Sumner DS, Strandness DEJ.** An electrically calibrated plethysmograph for direct measurement of limb blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 1975;22:25–9.
 15. **Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE.** Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22–7.
 16. **Cai, Hua, Harrison, David.** Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res.* 2000;87;840-844.
 17. **Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA.** Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87:1468-1474.
 18. **Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD.** The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A tiolase. *Circ Res* 2000;86:580–588.
 19. **Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP.** Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1989;6:292–312.
 20. **Stanley WC, Lopaschuck GD, Hall JL, McCormack JG.** Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic

- conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33: 243–257.
21. **Neunteufl, Thomas, Heher, Sandra.** Late prognostic Value of Flow-Mediated Dilation in the Brachial Artery of Patients With Chest Pain. *The American Journal of Cardiology.* 2000 Vol 86. Pag 207-210
 22. **Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P.** Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279–288.
 23. **Beatrice A. Golomb, MD, PhD; Joel E. Dimsdale, MD; Halbert L. White, PhD; Janis B. Ritchie, BSN; Michael H. Criqui, MD, MPH.** Reduction in Blood Pressure With Statins Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial. *Arch Intern Med/Vol 168 (No. 7), Apr 14, 2008.*
 24. **Gerard O'Driscoll, MB, BCh, BAO; Danny Green, PhD; Roger R. Taylor, MBBS, FRACP.** Simvastatin, an HMG–Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month. *Circulation.* 1997;95:1126-1131
 25. **Stanley, William, Marzilli, Mario.** Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17 (2003) 133–145
 26. **Belardinelli, R, Solenghi, M, Volpe, L.** Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *European Heart Journal* (2007) 28, 1102–1108
 27. **DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al.** Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000;102: 1351–7.
 28. **Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al.** Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999;100:1194–202.

29. **Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C.** Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709.
30. **Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al.** Effect of physical exercise on coronary endothelial function in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454–60.
31. **Gielen S, Schuler G, Hambrecht R.** Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001;103:E1–6. 51.
32. **Michael E. Widlansky, Noyan Gokce, John F. Keaney, Jr, and Joseph A. Vita.** The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42;1149-1160.
33. **Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD.** Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350–4.
34. **Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.** Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–35.
35. **Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al.** A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, betablockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284–91.
36. **Wassmann S, Hilgers S, Laufs U, Bohm M, Nickenig G.** Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves hypercholesterolemia associated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1208–12.
37. **Women’s Health Initiative Study Group.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.

ANEXOS Y GRAFICAS

Anexo 1. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Yo:

Con número de identificación oficial (IFE):

Manifiesto lo siguiente:

Acepto ser **PARTICIPANTE VOLUNTARIO** en el protocolo **“EFECTOS DE TRIMETAZIDINA COMPARADO CON SIMVASTATINA SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA DE LA CLÍNICA BRIMEX DEL CENTRO MÉDICO A.B.C. EN EL AÑO 2010”**

- He leído y comprendido la hoja informativa (anexa) que me ha sido entregada, en la cual se detallan los procedimientos a los cuales seré sometido así como sus potenciales efectos secundarios o complicaciones que pudieran presentarse.
- He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio y he recibido las correspondientes respuestas por parte del Investigador principal.
- Soy consciente de mi derecho a abandonar dicho estudio en el momento que lo desee, sin ninguna explicación y sin que ello afecte la atención que siempre he recibido en la Clínica BRIMEX del Centro Médico ABC.
- He sido informado de forma clara, precisa y suficiente respecto al manejo de los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación, quedando por entendido lo siguiente:
 - Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos de los usuarios de servicios médicos.
 - Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.

- **Estos datos no podrán ser cedidos para ser utilizados en otros protocolos o para intereses particulares de cualquier persona sin mi consentimiento expreso.**
- Doy mi consentimiento para la extracción de muestras (sangre) necesarias en la investigación y para que sean utilizadas exclusivamente en ella, sin posibilidad de compartir o ceder éstas, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en dicho estudio de investigación, hasta decidir lo contrario. Recibiré una copia de este consentimiento con la finalidad de tenerlo disponible para cualquier consulta o aclaración futura.

HOJA INFORMATIVA

FASES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION Y POSIBLES RIESGOS PARA EL PARTICIPANTE

- Entrevista y evaluación clínica: consiste en un interrogatorio dirigido a datos importantes para el desarrollo del protocolo, además una evaluación antropométrica, signos vitales y exploración física general
 - Posibles riesgos: ninguno
- Toma de muestras de laboratorio: consiste en tomar una muestra de sangre mediante una punción en las venas del brazo o la mano mediante una adecuada técnica de asepsia y antisepsia
 - Posibles riesgos: punción repetida en el mismo brazo o en el contralateral, hematoma en el sitio de punción, dolor leve.
- Ultrasonido vascular: consiste en evaluar los vasos sanguíneos mediante un transductor de ultrasonido que se coloca sobre el brazo, este estudio se realiza al inicio del estudio y 7 días después al finalizar el mismo. Cada evaluación consta de 2 fases: en la primera fase del estudio se coloca un baumanómetro (aparato para medir la presión arterial) sobre uno de los brazos, el cual permanece inflado durante 5 minutos. En la segunda fase del estudio se coloca un medicamento en spray en la cavidad oral que favorece la dilatación de los vasos sanguíneos.

- Posibles riesgos: dolor y entumecimiento sobre el brazo al estar inflado el baumanómetro. Puede presentarse hipotensión transitoria, dolor de cabeza, mareo, y/o náusea con la administración del medicamento en la cavidad oral (estos efectos son transitorios).
- Administración de medicamentos: se administraran 2 medicamentos cada uno por un periodo de 7 días a dosis terapéuticas (Simvastatina o Trimetazidina) en forma consecutiva y con un periodo de 3-5 días de descanso entre cada tratamiento.
 - Posibles riesgos:
 - Simvastatina: Los eventos adversos observados con una frecuencia mayor de 1% han sido principalmente en el aparato digestivo, por ejemplo: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia y náuseas. En raros casos, se han observado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, urticaria y angioedema), así como trastornos del sistema nervioso central, como: cefalea, mareo, alteración del gusto, ansiedad, insomnio, depresión y otros. Ha habido raros casos de dolor muscular e inflamación hepática.
 - Trimetazidina: En raras ocasiones, alteraciones gastrointestinales leves: náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Se han descrito en raras ocasiones cefaleas y vértigos.

FIRMAS DE CONSENTIMIENTO

Participante:

IFE:

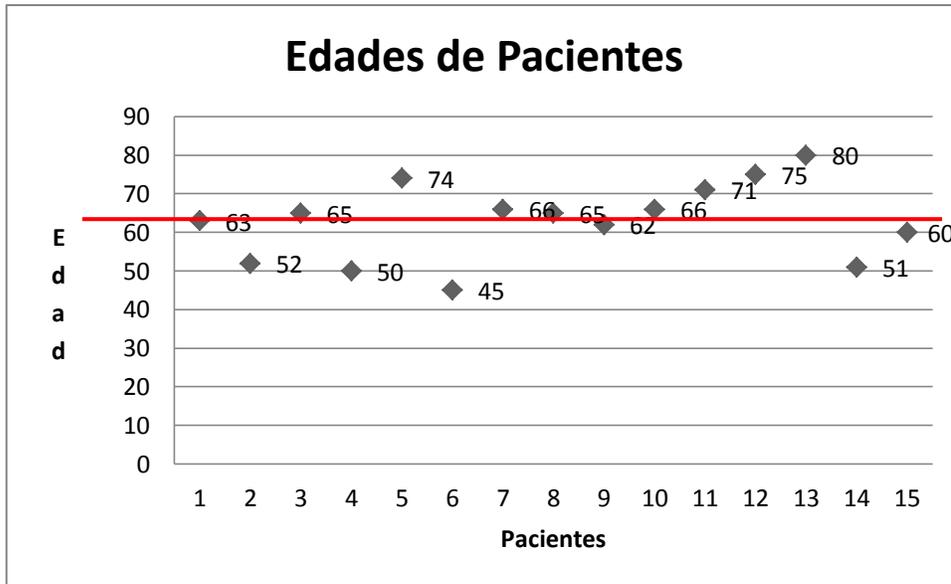
Fecha:

Investigador:

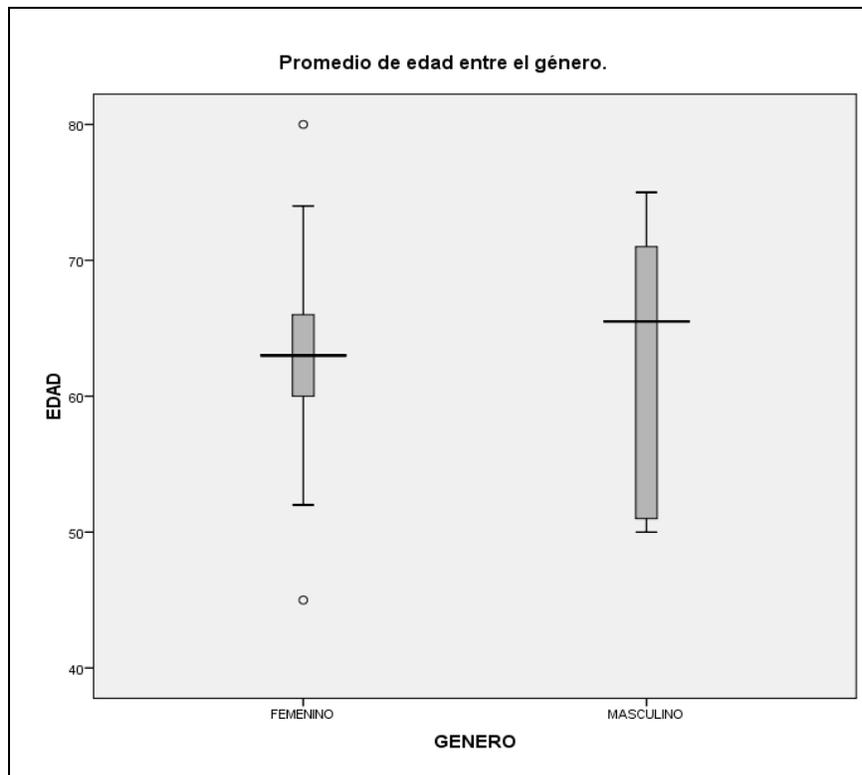
IFE:

Fecha:

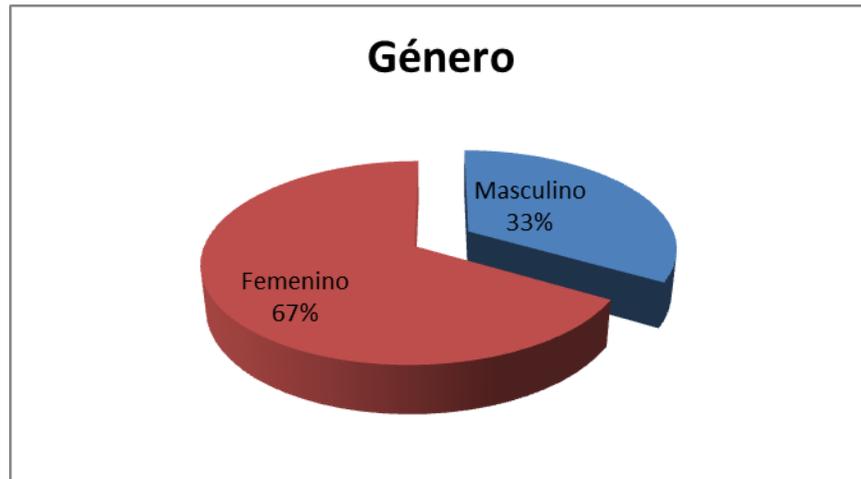
Gráfica 1. Edades de los pacientes estudiados. La media (63 años) se señala con una línea roja



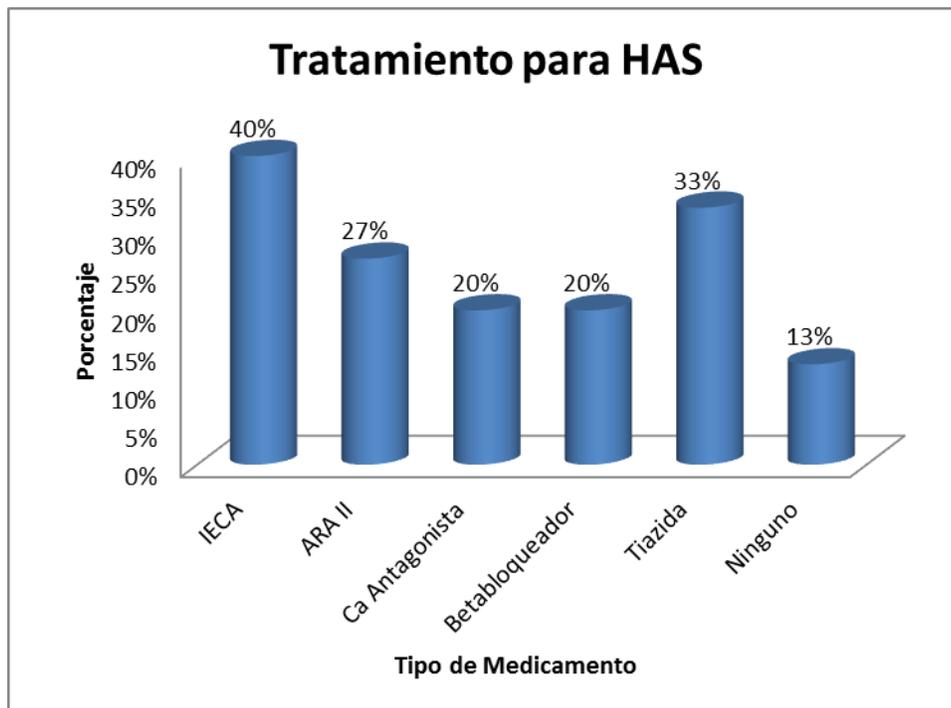
Gráfica 2. Distribución de edades dividida por género. Se señala también edad máxima y mínima (círculo)



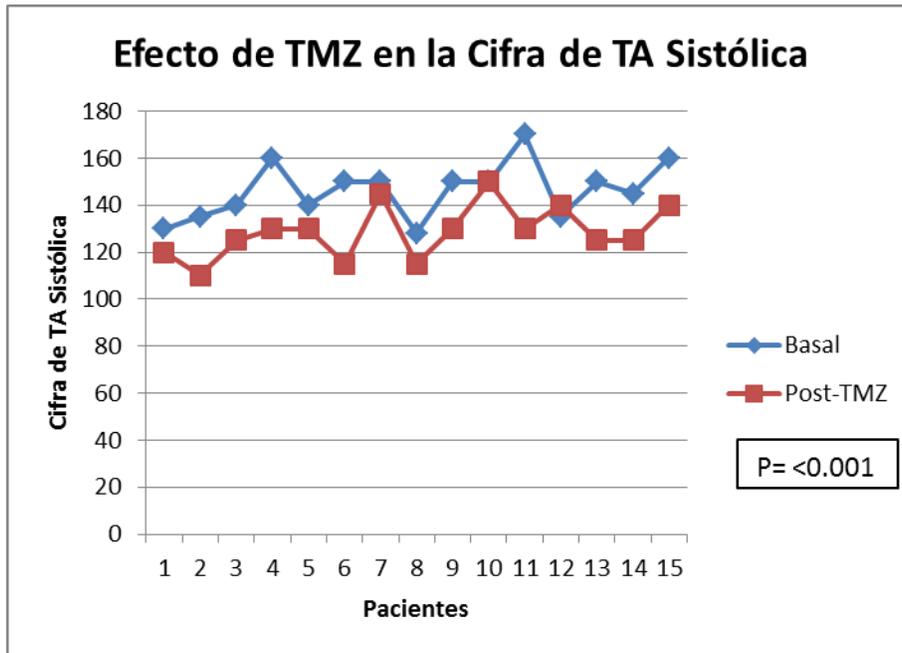
Gráfica 3. Frecuencia (porcentaje) de pacientes de cada género



Gráfica 4. Porcentaje de pacientes que recibía los distintos tratamientos para hipertensión arterial sistémica



Gráfica 5. Presión arterial sistólica antes y después de Trimetazidina



Gráfica 6. Presión arterial diastólica antes y después de Trimetazidina

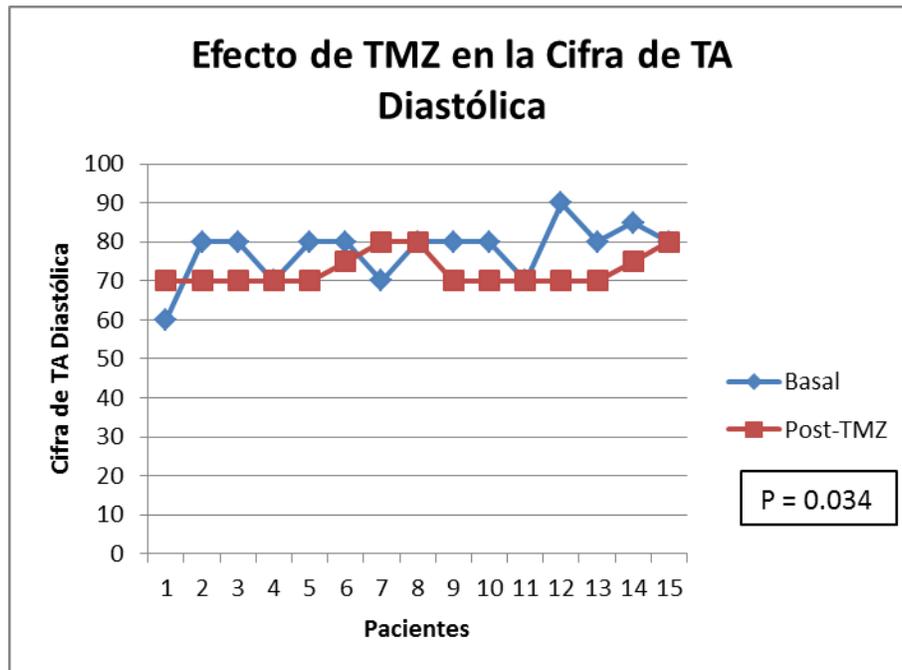
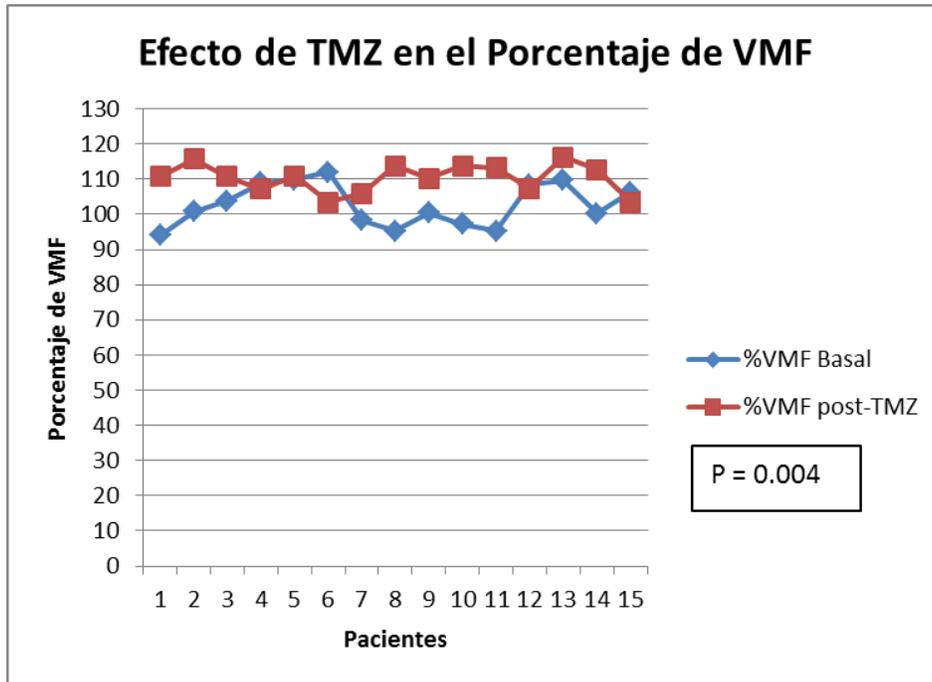
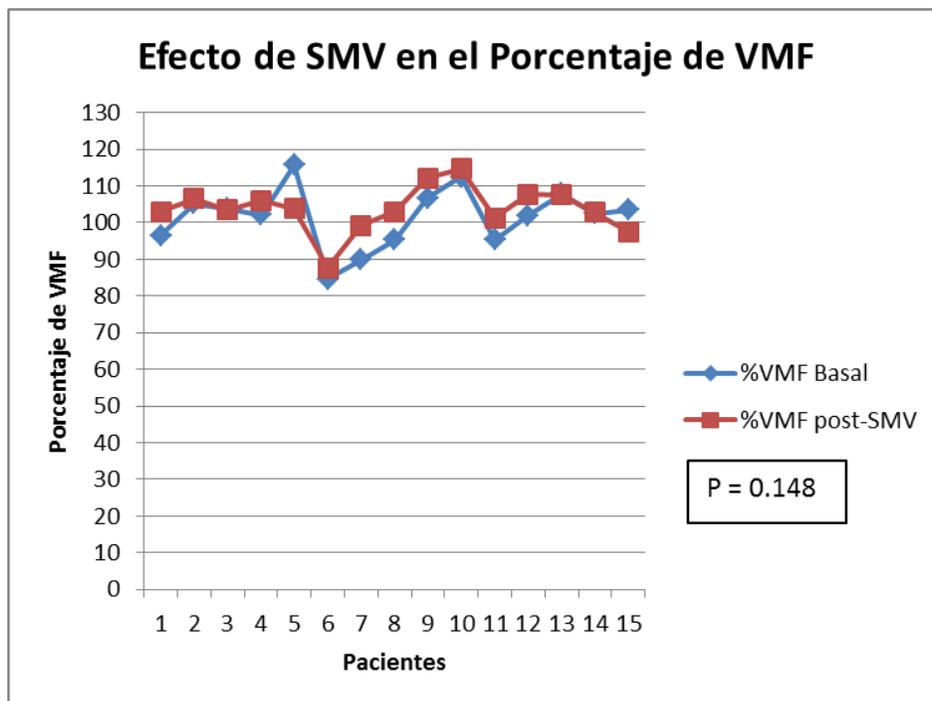


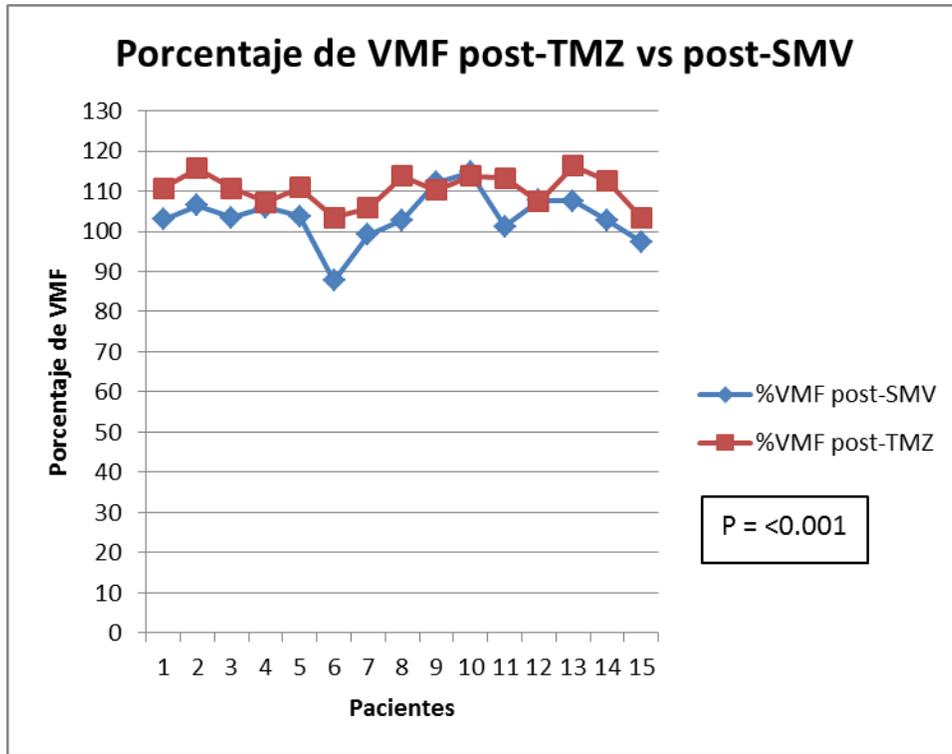
Gráfico 7. Porcentaje de vasodilatación mediada por flujo, antes y después de Trimetazidina



Gráfica 8. Porcentaje de vasodilatación mediada por flujo, antes y después de Simvastatina



Gráfica 9. Porcentaje de vasodilatación mediada por flujo después de Trimetazidina vs después de Simvastatina



Gráfica 10. Efecto de Trimetazidina sobre la FEVI

