



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,

ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DE CONOCIMIENTO: CIENCIAS MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Comportamiento temporal postcardioversión de AngII, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP séricas y su asociación con la recurrencia en sujetos con fibrilación auricular no valvular.”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

LUIS ANTONIO MORENO RUIZ

COMITÉ TUTORAL

DR. FRANCISCO BLANCO FAVELA

Tutor Principal Doctorado PMDCMOS

Unidad de Investigación Médica en Inmunología. UMAE Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI, IMSS.

DR. NIELS WACHER RODARTE

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI, IMSS.

DR. JESÚS ANTONIO GONZÁLEZ HERMOSILLO GONZÁLEZ

Instituto Nacional De Cardiología “Ignacio Chávez”.

Ciudad de México, Septiembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LUIS ANTONIO MORENO RUIZ
Alumno Doctorado PMDCMOS
UMAE Hospital de Cardiología. CMN Siglo XXI, IMSS.

DR. FRANCISCO BLANCO FAVELA.
Tutor Principal Doctorado PMDCMOS
Unidad de Investigación Médica en Inmunología. UMAE Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI, IMSS

DR. MAURO EDUARDO BERTA RAMASKO
Responsable de la Entidad Académica PMDCMOS
CMN Siglo XXI, IMSS

<u>Contenido</u>	<u>Página</u>
➤ Abreviaturas	4
➤ Resumen	5
➤ Antecedentes	6
➤ Justificación y planteamiento del problema	27
➤ Pregunta de investigación	29
➤ Hipótesis	29
➤ Objetivos	30
➤ Material y métodos	30
➤ Consideraciones éticas	46
➤ Resultados	50
➤ Discusión	57
➤ Conclusiones	61
➤ Referencias	62
➤ Anexos	70

Abreviaturas

Ang II: angiotensina II

TGF- β 1: factor de crecimiento transformante beta-1

MMP-9: metaloproteinasa 9

PIIINP: propéptido N terminal de de procolágena tipo III

ANOVA: analisis de varianza

FA: fibrilación auricular

ReMeFA: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

AHA: Asociación Americana de Cardiología

HDL: colesterol de alta densidad

IMC: indice de masa corporal

EROs: especies reactivas de oxígeno

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

AMP: adenosina monofosfato

IL: interleucina

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

PCR: proteína C reactiva

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo

ECA: enzima convertidora de angiotensina

ECG: electrocardiograma

IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

ARA: antagonistas del receptor de angiotensina

DGLa: deformación global longitudinal auricular pico

AINES: analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos

BNP: peptido natriurético cerebral

Resumen

“Comportamiento temporal postcardioversión de AngII, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP séricas y su asociación con la recurrencia en sujetos con fibrilación auricular no valvular”. Antecedentes. La activación del eje renina angiotensina aldosterona con elevación de marcadores inflamatorios y la fibrosis consecuente, juegan un papel fundamental en la remodelación auricular en la fibrilación auricular (FA), misma que está asociada con recurrencia postcardioversión. El propósito del estudio fue describir el curso temporal de angiotensina II (AngII), aldosterona, factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1), metaloproteinasa 9 (MMP-9) y propéptido N terminal de de procolágena tipo III (PIIINP) postcardioversión y su asociación con la recurrencia de la arritmia. Objetivos: Medir y comparar las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP (cuantificadas por técnica de Sandwich-CLIA) entre los sujetos con recurrencia vs aquellos con ritmo sinusal (determinado por electrocardiograma de 12 derivaciones o monitoreo Holter) para cada uno de los tiempos de muestreo (0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión) así como comparar las diferencias temporales intragrupo. Material y métodos. Se incluyeron sujetos adultos con FA no valvular persistente de larga duración, de ambos sexos, candidatos a cardioversión electiva. No se incluyeron embarazadas, isquémicos, miocardiopatías, cardiopatías congénitas, fracción de expulsión < 50 %, portadores de marcapaso, cardioversión urgente, frecuencia cardíaca < 40 o > 110 lpm, enfermedades infecciosas, inmunológica o neoplasias, falla renal o hepática, tratamiento inmunosupresor o antiinflamatorio. Se excluyeron sujetos con mala ventana ecocardiográfica, muerte por causa no cardiovascular o pérdida de derechohabencia. Se llevo a cabo muestreo consecutivo por criterios; se realizó ecocardiograma y cuantificación de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP con seguimiento a 6 meses para medir recurrencia. Se realizó análisis uni y bivariado, prueba de t de Student o U Mann Whitney para las diferencias entre grupos y para evaluar las diferencias de las moléculas en el tiempo ANOVA o Friedman en caso de distribución diferente a la normal y pruebas posthoc. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$. Resultados: Se observó una recurrencia del 53 % de la FA. Los sujetos con recurrencia presentaron mayores diámetros de la aurícula izquierda y menor deformación global longitudinal auricular pico 8.7 vs 19.7 % ($p < 0.001$), mayores niveles de AngII 431 vs 257 pg/ml ($p=0.003$) a 180 días, mayores niveles de aldosterona precardioversión 11.4 vs 5.0 pg/ml ($p=0.048$), a 1 día con 12.01 vs 5.0 pg/ml ($p=0.004$) y a 180 días con 12.6 vs 7.5 pg /ml ($p= 0.011$). No hubo diferencias en los niveles de PIIINP y MMP-9 entre ambos grupos. Conclusión. La postcardioversión eléctrica en sujetos con FA persistente de larga duración se asocia con niveles elevados de AngII y aldosterona.

Antecedentes.

Epidemiología de la fibrilación auricular (FA).

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en el humano y causa común de atención en la práctica clínica ya que es una enfermedad de espectro amplio que abarca desde episodios de paroxismos autolimitados asintomáticos hasta las formas persistentes y permanente que condicionan la remodelación cardíaca, alteraciones funcionales y alto riesgo tromboembólico; constituye en la actualidad un problema de salud pública debido al incremento exponencial en la prevalencia asociado con el envejecimiento poblacional (0.1 % en sujetos \leq 50 años hasta 10 % en \geq 80 años), su asociación con otras enfermedades crónicas, el impacto en la calidad de vida y la morbimortalidad producto de sus complicaciones.¹

En el momento actual la FA es la principal causa de hospitalizaciones y estancia prolongada debido a arritmia cardíaca; las proyecciones internacionales señalan que para el año 2050 se espera que la cifra de sujetos afectados se triplique.²

En México existen pocos datos acerca de la epidemiología de la FA; el Instituto Nacional de Cardiología ha reportado que representa el 27.45 % de la consulta de urgencias, 6.3 % de las consulta de clínica de arritmias y consignada como diagnóstico en el 14 % de egresos hospitalarios.³ El Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA) que es la primer cohorte nacional sobre este problema, incluyó 1193 sujetos de los cuales el 40 % fueron llevados a estrategia de control de ritmo con una frecuencia de evento vascular cerebral del 1 % mientras que en la estrategia de control de frecuencia se observó un 3 %.⁴

En el Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI que es un hospital de referencia y de acuerdo al registro SIMO se reciben anualmente un promedio de 4740 sujetos como consulta de primera vez de los cuales 1155 registraron como diagnóstico FA.

Definición y clasificación de la FA.

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una activación auricular desorganizada que lleva como consecuencia al deterioro de la función mecánica auricular. En el electrocardiograma de superficie se reconoce por la ausencia de ondas P y la presencia en el trazo de oscilaciones rápidas que van desde los 400 a 700 ciclos por minuto y que se denominan ondas "f"; se asocia con una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida si la conducción atrioventricular esta íntegra. ⁵⁻⁸ La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) clasifica la FA por su presentación y duración en cinco grupos (*Tabla I*). ⁸

Tipo de fibrilación auricular	Características
Diagnosticada por primera vez	Paciente que se presenta por primera vez con la arritmia demostrada electrocardiográficamente independientemente de la duración y severidad de los síntomas.
Paroxística	Autolimitada generalmente dentro de las 48 horas de su inicio aunque el paroxismo puede durar hasta 7 días.
Persistente	Episodio de FA que dura más de 7 días o que requiere de cardioversión eléctrica o farmacológica.
Persistente de larga duración	Aquella que ha durado un año o más desde su aparición y hasta que se decide optar por una estrategia de control del ritmo.
Permanente	Cuando la arritmia ha sido refractaria a los intentos de cardioversión y ha sido aceptada por el médico y el paciente.

Tabla I. Clasificación de la FA según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

A nivel mundial la mayor parte de los sujetos con FA presenta las formas persistente y permanente, lo que representa la historia natural de la enfermedad ya que a mayor tiempo de progresión de la arritmia se perpetúa el estado arritmogénico.⁸ Esta situación ha sido demostrada en el seguimiento a un año de sujetos incluidos en una rama del Euro Heart Survey dirigida por de Vos et al en donde de acuerdo al riesgo individual hasta un 50 % de sujetos con FA paroxística progresaron a persistente en un año siendo los predictores más importantes la edad > 75 años, la presencia de neumopatía obstructiva crónica, la hipertensión arterial e historia de insuficiencia cardíaca o eventos vasculares cerebrales.⁹ Por otra parte el Registro Canadiense de Fibrilación Auricular, ha demostrado una probabilidad de progresión de 8.6 % anual de las formas paroxísticas a persistentes.¹⁰

Es bien conocido que una de las principales causas de la FA son las enfermedades valvulares ya que estas originan cambios en la presión y volumen dentro de las aurículas que son sustrato para la génesis de la arritmia, sin embargo, también se ha demostrado que la FA puede estar asociada a otras enfermedades como la cardiopatía isquémica, neumopatía crónica, canalopatías, miocardiopatías, toxicidad por alcohol o miocarditis.¹¹ Los consensos internacionales han acordado separar la etiología valvular del resto de causas; la FA valvular es la que se presenta en sujetos con afectación valvular reumática (predominantemente estenosis mitral) ó con prótesis valvular (mecánica o biológica), tradicionalmente a todas las demas se les denominaba FA no valvular aunque la ESC recomienda especificar la condición subyacente.⁸

En México, el ReMeFA reportó que de los sujetos incluidos el 29 % tenían FA paroxística, 53 % con FA persistente y el 18 % con FA permanente; el 68 % de los participantes correspondieron a FA no valvular y el 80 % de los sujetos estaban sintomáticos, de modo que el escenario habitual que enfrenta el clínico con mucha frecuencia es sujetos con FA no valvular sintomática en sus variantes persistentes y permanente.^{3,4}

Comorbilidad de los sujetos con FA.

Las formas persistentes y permanente de la FA se asocian frecuentemente con la presencia de enfermedades crónico degenerativas (hipertensión, falla cardíaca, diabetes mellitus u obesidad) que favorecen la génesis y mantenimiento de la arritmia.¹²

En población mexicana, el ReMeFA reportó que el 22 % del total de sujetos incluidos presentaron diabetes mellitus, 63% hipertensión arterial y 32 % dislipidemia si bien la muestra incluyó sujetos con FA valvular (32 %), antecedente de enfermedad coronaria (11%), infarto del miocardio (7 %) y evento vascular cerebral (10 %).^{3,4}

En un estudio de nuestro grupo de investigación dirigido únicamente a FA no valvular las proporciones de los padecimientos crónico degenerativos fueron similares: 25 % con diabetes mellitus tipo 2, 87 % hipertensos, 20 % dislipidémicos y 35 % con tabaquismo.¹³

Existe evidencia en la literatura de que a mayor número de factores de riesgo cardiovascular presentes o mayor riesgo cardiovascular estratificado se incrementa el riesgo de presentar FA, situación que ha sido validada en diversos modelos.¹⁴

En la actualidad existen diferentes escalas para estratificar el riesgo cardiovascular siendo las más aceptadas a nivel internacional la escala de Framingham, la de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la de la Asociación Americana de Cardiología (AHA). La estratificación de riesgo de Framingham es una escala que predice la probabilidad de presentar un evento cardiovascular (muerte cardiovascular, enfermedad coronaria, evento vascular cerebral, enfermedad vascular periférica y falla cardíaca) de acuerdo a predictores como la edad, diabetes mellitus, tabaquismo, presión arterial, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL) e índice de masa corporal (IMC) lo que en un modelo automatizado otorga la edad vascular y la predicción de riesgo cardiovascular a 10 o 30 años; tiene la

desventaja de que las cifras de riesgo varían si se utiliza la aproximación con lípidos o con el IMC además que los autores sugieren la utilización de un algoritmo específico de género para la predicción de riesgo general e individual.^{15, 16}

La ESC publicó dos gráficos con la estratificación de riesgo cardiovascular a 10 años en donde se consideran como predictores el género, la edad, presión sistólica, colesterol total y estatus de tabaquismo; tiene la desventaja de que se acotan varias situaciones que pueden modificar el riesgo publicado en los gráficos, tales como la obesidad, el sedentarismo, la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, enfermedad renal, niveles de HDL entre otros.¹⁷

Por su parte la AHA publicó en 2013 las Guías de Valoración del Riesgo Cardiovascular¹⁸, en donde emiten las recomendaciones para la cuantificación de riesgo cardiovascular a 10 años para presentar un evento por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (muerte, enfermedad coronaria, infarto del miocardio no fatal, evento vascular cerebral fatal o no fatal) estimando un riesgo absoluto individual para prevención primaria aproximado de acuerdo a la base de datos de una muestra poblacional representativa y que ha sido simplificado en un modelo automatizado que toma en cuenta la edad, el género, la raza, colesterol total y HDL, presión sistólica y diastólica, tratamiento para hipertensión, diabetes mellitus y condición de fumador. Con la finalidad de estimar las características del riesgo cardiovascular de los sujetos que se pretende incluir en este estudio, utilizaremos esta herramienta. Existen por otro lado, sistemas digitalizados para estimar el riesgo para el desarrollo de FA en sujetos que reúnen las enfermedades señaladas previamente, tal como lo señalan Schnabel y colaboradores.¹⁹

Fisiopatología de la FA y fibrosis auricular.

La FA se origina y mantiene debido a los cambios que ocurren en el tejido auricular (sitio conductor) debido a agentes agresores externos que permiten la formación de circuitos de reentrada (únicos ó múltiples) o bien a pequeños focos ectópicos de descarga rápida. Las formas paroxísticas tienen el sustento en un conductor localizado a escasos milímetros de las venas pulmonares (actividad de disparo rápida o reentrada local) mientras que en las formas persistentes y permanente el conductor se localiza en el cuerpo de la aurícula constituido por un sustrato funcional que con el paso del tiempo evoluciona a un sustrato estructural por fibrosis o remodelación auricular en la que intervienen elementos celulares y matriz extracelular.^{8, 20}

La remodelación auricular se define como un fenómeno de regulación adaptativa (tiempo dependiente) que llevan a cabo los miocitos auriculares con la finalidad de mantener la homeostasis que se ve alterada por agentes estresores externos [sobrecarga de presión/volumen (disfunción diastólica-hipertensión, enfermedades valvulares), frecuencias de despolarización elevadas (taquicardia), isquemia, inflamación], mismos que generan una cascada de reacciones que condicionan cambios metabólicos, funcionales, eléctricos, estructurales y neurohumorales deletéreos para la aurícula asociados tanto con el inicio como con el mantenimiento de la FA.²⁰

La remodelación produce fenómenos mecánicos en la aurícula tales como la dilatación (incremento del diámetro, volumen ó área) reducción de la fracción de expulsión auricular y de la velocidad de vaciamiento de la orejuela, incremento en la turbulencia del flujo sanguíneo y formación de contraste espontáneo.²¹⁻²⁴

Una vez que se establece la FA, existe un acortamiento en la duración del potencial de acción auricular y del período refractario, disminución de las corrientes de calcio tipo L e incremento de la corriente rectificadora entrante de potasio, lo que constituye el fenómeno de remodelación eléctrica.²⁵

La remodelación eléctrica origina una alta frecuencia de despolarización de las células auriculares lo que produce un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) mismas que se generan por la actividad de enzimas como la NADPH oxidasa, xantina oxidoreductasa, sintasa de óxido nítrico desacoplada y la propia fosforilación oxidativa. Las EROs producen alteraciones en el metabolismo intracelular de Na^+ y Ca^{2+} debido a la oxidación de los grupos sulfhidrilo de proteínas que tienen que ver con el metabolismo de estos iones (adenilato ciclasa, calmodulina, canales iónicos o transportadores de sodio y calcio) o bien con fosfatasa o cinasas que regulan la función de dichas proteínas (proteína cinasa A dependiente de AMPc, proteína-cinasa II dependiente de Ca/calmodulina) así como la activación de células proinflamatorias.^{25, 26}

Las EROs producidas en el tejido auricular activan células proinflamatorias (neutrófilos, linfocitos, monocitos, macrófagos, etc.) que a su vez generan una cascada de citocinas que generan y perpetúan el fenómeno inflamatorio. Algunas de las citocinas involucradas en este proceso son la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), además de la síntesis y liberación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) con producción en particular de angiotensina II (AngII).²⁷⁻³¹

Nattel³² señala que la fibrosis auricular constituye uno de los principales fenómenos para el mantenimiento de la FA y está claramente asociado a las recurrencias, resistencia al tratamiento y a las complicaciones de la arritmia. La fibrosis auricular puede ser reactiva (intersticial) en donde la colágena se deposita entre las fibras musculares o bien de tipo reparativo (sustitución) en donde la fibrosis sustituye cardiomiocitos auriculares muertos a expensas de fibroblastos y matriz extracelular con la consecuente interrupción de la continuidad muscular. En los sujetos con FA la fibrosis reactiva permite el aislamiento de haces musculares y formación de cadenas gruesas de colágena que dan el sustento para la formación de circuitos y persistencia de la arritmia.

Los sistemas de señalización profibróticos cardíacos son complejos, sin embargo las principales vías y moduladores involucrados en la fibrosis auricular son: angiotensina II (AngII), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) siendo más importantes los dos primeros; una vez que se ha activado al fibroblasto se activa la producción y maduración de la colágena además de la participación de la matriz extracelular.³²

Existen en la actualidad varios métodos para poder medir la fibrosis auricular por métodos no invasivos, siendo la ecocardiografía y la resonancia magnética los más utilizados debido a su rendimiento diagnóstico y pronóstico. La resonancia magnética con gadolinio permite identificar el grado de fibrosis auricular en fase T1 a través de la visualización del reforzamiento tardío sin embargo se requiere de experiencia en los centros de imagen para la detección y cuantificación de la fibrosis auricular.³³

La ecocardiografía también permite la cuantificación indirecta de la fibrosis a través de la medición de la deformación longitudinal por speckle tracking que es una técnica no invasiva con buenos niveles de reproducción interobservador y para la cual se han realizado estudios comparativos con histología por Cameli et al³⁴, además de la validación con resonancia magnética por Kuppahally et al³⁵.

Vías limitantes de la fibrosis auricular.

*** Angiotensina II y factor de crecimiento transformante beta.**

Durante el fenómeno de inflamación-fibrosis en la fisiopatología de la fibrilación auricular, uno de los puntos de control es el sistema renina angiotensina aldosterona al participar en la remodelación electroanatómica de la aurícula. La angiotensina II es un oligopeptido producto de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre la angiotensina I a nivel pulmonar en su mayor proporción, sin embargo, en condiciones de estrés tensional como en el caso de la FA los

miocitos auriculares son capaces de sintetizarla y liberarla para ejercer actividad paracrina y autocrina, actuando sobre el receptor tipo 1 y a nivel intracelular en los sistemas JAK y MAPK.^{32, 36}

La Ang II, actúa a través de su receptor tipo 1 (AT1) en los fibroblastos que se encuentran en la aurícula y los activa a su forma de miofibroblastos, estos a su vez sintetizan y liberan TGF- β 1 el cual se considera la principal citocina profibrótica en el corazón. El TGF- β 1 es una proteína dimérica de 25-kDa cuyas funciones fisiológicas están involucradas en la reparación de las heridas, una vez que la lesión ocurre, es liberado por las plaquetas para el reclutamiento celular, activación de fibroblastos, síntesis y depósito de colágena para reparación del daño. En condiciones patológicas como la inflamación crónica fibrótica su regulación está alterada.³⁷

El TGF- β 1 induce fibrosis preferentemente en la aurícula en comparación con el ventrículo a través de su actividad por el complejo de receptor 1/2 para TGF- β , la vía Smad (proteínas de transducción de señal de la membrana al núcleo) y AP-1 (factores de transcripción) lo que favorece la síntesis y depósito de colágena I y III.³⁷⁻³⁹

Li et al, demostraron que la vía de TGF- β 1/Smad 3 favorece la fibrosis particularmente en las mujeres.⁴⁰ Smit MD et al demostraron que en sujetos con FA persistente (duración promedio de 4.5 meses) llevados a cardioversión, había niveles más elevados de TGF- β 1 previo al procedimiento en sujetos con recurrencia temprana de la FA (25.1 ± 13.2 vs 23.6 ± 8.8 ng/ml).⁴¹

Kim SK et al, encontraron evidencia controversial al comparar sujetos con FA llevados a cardioversión, comparando aquellos con recurrencia (< 2 semanas) vs aquellos en sinusal (13.38 ± 8.15 vs 13.6 ± 11.9 ; $p = 0.46$).⁴²

* Metaloproteinasas y productos de degradación de la colágena

Respecto a la actividad de la matriz extracelular en el fenómeno de remodelación, existe evidencia de un desbalance en el depósito y degradación de proteínas extracelulares, siendo las metaloproteinasas (MMPs) y sus inhibidores los responsables de este proceso. En modelos animales y en humanos, se ha demostrado que la FA incrementa la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP2 y MMP-9 o sus inhibidores tisulares en el intersticio auricular. Si bien se ha demostrado en diversos estudios, la correlación con otras metaloproteinasas, estas se encuentran a nivel tisular (tejido de biopsias cardíacas) situación no contemplada para fines de este proyecto por lo que al buscar marcadores no invasivos una alternativa es medir la MMP-9 que se encuentra a nivel sérico.⁴³⁻⁴⁵

Lewkowicz et al, demostraron que la MMP-9 sérica total (forma activa y no activa), se encuentra elevada en los sujetos con FA persistente en comparación con los sujetos de referencia (516.10 ± 281.99 vs 391.95 ± 97.03 ng/ml); así mismo el índice de masa corporal y el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo se asociaron de manera independiente con los niveles de MMP-9.⁴⁶

Sonmez et al, demostraron en un grupo de sujetos con FA no valvular persistente, niveles mayores de MMP-9 en comparación con los controles 404 (162-564) vs 104 (81-179) pg/ml, así como de PIIINP, con valores de 6710 (2370-9950) vs 1101 (500-1960) pg/ml ($p < 0.0001$), así mismo, demostraron que ambos guardan una correlación positiva con el volumen auricular izquierdo indexado lo que apoya su relación con la remodelación estructural.⁴⁷

Como se ha mencionado previamente, el hecho de que la aurícula presente remodelación estructural por fibrosis permite que exista el sustrato del conductor que perpetúa la arritmia condicionando las formas clínicas persistente y permanente, y

por otro lado, constituye un elemento en contra para el retorno a ritmo sinusal y un condicionante de recurrencia de la FA.⁴⁸⁻⁵⁰

Cuantificación de los niveles séricos de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP

Para la cuantificación de los niveles séricos una de las técnicas con mejor rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad es la de sandwich. La técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia (Sandwich-CLIA) tiene la ventaja de la amplificación de la señal gracias al doble anticuerpo, su alta sensibilidad para la detección (fentogramos), con coeficientes bajos de variación < 10%), constituye una alternativa automatizada sin sacrificar la eficiencia del inmunoensayo, evita la generación de ruido de fondo o contaminación durante las lecturas, los resultados son rápidos y los equipos son de fácil manejo.⁵¹

La Ang II puede medirse a nivel sérico o en plasma con ELISA, con un nivel mínimo detectable en el humano de 9,38 pg/ml y un coeficiente de variación de < 15 % (Elabscience). El TGF- β 1 puede medirse a nivel sérico o en plasma a través de técnicas como ELISA, con un rango mínimo detectable en el humano de 18,75 pg/ml con un coeficiente de variación < 10 % (Elabscience). La MMP-9 puede ser medida a nivel sérico o en plasma, a través de cuantificación por el método de ELISA, con un nivel mínimo detectable de 0.188 ng/ml y un coeficiente de variación < 10 % (Elabscience). El PIIINP se libera durante la síntesis de colágena, es un marcador de que el proceso de fibrosis ocurre en el miocardio; este puede ser cuantificado a través de la técnica de ELISA, con un mínimo detectable de 14.063 pg/ml y coeficiente de variación < 10 % (Elabsciences).

Estrategias de tratamiento de la FA

El tratamiento de la FA se dirige a tres ejes rectores: control del ritmo o frecuencia cardíaca, prevención del tromboembolismo y control de las enfermedades subyacentes.⁵² La determinación del riesgo tromboembólico se calcula a través de la escala de CHA₂DS₂-VASc (*Tabla II*) y cuando se obtiene un puntaje mayor o igual a 2 puntos el tratamiento anticoagulante debe continuarse de forma indefinida.^{5,6, 52}

La decisión de seguir una estrategia de control del ritmo o de la frecuencia cardíaca es individualizada por el médico tratante, en general se recomienda iniciar con una estrategia de control de frecuencia, dejando el control del ritmo para aquellos pacientes que pese al tratamiento óptimo se mantengan sintomáticos o en los que se determine un beneficio específico.⁵²⁻⁵⁴

Las nuevas estrategias de ablación con tasas altas de éxito en cardioversión, así como, la aparición de nuevos fármacos con menores efectos adversos, favorecen que los enfermos conserven el ritmo sinusal e inclinan la balanza a la estrategia de control de ritmo con el consecuente retorno a las condiciones fisiológicas de la aurícula: activación-contracción auricular y secuencia de activación atrio-ventricular eficientes, contribución de la contracción auricular con el 25-30 % del gasto cardíaco, funcionamiento correcto de las válvulas auriculoventriculares y eliminación de los elementos de la triada de Virchow que favorecen la trombosis y el consecuente embolismo (estasis sanguínea, disfunción endotelial, etc.).⁵²⁻⁵⁵ Cuando se opta por la estrategia de control del ritmo, se requiere del control de todos los factores que puedan desencadenar la FA y posteriormente ofrecer al enfermo terapia eléctrica o farmacológica. La cardioversión eléctrica es uno de los métodos más eficaces para revertir la FA a ritmo sinusal de manera inmediata con tasas de éxito del 77 al 94%.

52, 55

La terapia eléctrica debe iniciarse con una energía mínima de 200 Joules, con un cardiovertor-desfibrilador monofásico o su equivalente en energía bifásica (100 Joules) en modo sincrónico; si no se logra el éxito de la cardioversión, se puede repetir la descarga, siendo preferible utilizar la máxima energía del dispositivo cardiovertor. Para realizar la cardioversión eléctrica electiva, el enfermo debe tener una anticoagulación oral eficaz durante 3 semanas previas. Se recomienda la realización de un ecocardiograma transtorácico y transesofágico en busca de trombos auriculares, puesto que de encontrarse contraindican el procedimiento.⁵⁻⁸

Una cardioversión exitosa se define como la terminación de la FA documentada por la presencia de ondas “P sinusales” después de la aplicación de la descarga y tras el alta del paciente después del procedimiento, es decir debe existir evidencia electrocardiográfica de actividad auricular organizada, con ondas P negativas en aVR y positivas en DII (que indican la procedencia del estímulo en el nodo sinusal).⁵ Después de la cardioversión es necesario continuar tratamiento farmacológico antiarrítmico con propafenona o amiodarona para asegurar el mantenimiento del ritmo sinusal.^{5-8, 52-55}

Protocolo de atención habitual de FA y cardioversión electiva en el Hospital de Cardiología CMNSXXI.

Las vías de entrada que tiene un sujeto con FA al Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI son la consulta externa (referencia de primer, segundo o tercer nivel de atención) los servicios de urgencias, gabinetes y rehabilitación cardíaca; la totalidad de ellos son vistos en primera instancia por un cardiólogo clínico quien en valoración conjunta con el electrofisiólogo deciden si es candidato a estrategia de control del ritmo vs control de frecuencia.

El protocolo inicial incluye en todos los casos la anamnesis y exploración física, la realización de electrocardiograma, telerradiografía de tórax y un ecocardiograma

transtorácico en donde se toman medidas bidimensionales, flujos y velocidades transvalvulares y se puede identificar si existe o no patología estructural, además de identificar si es necesario tratar una causa subyacente (por ejemplo, valvulopatías, cardiopatía isquémica, etc.).

En aquellos en quienes se decide estrategia de control de ritmo, se verifica la anticoagulación oral efectiva con cumarínicos por mínimo 3 semanas con un INR entre 2.0 y 3.0 o bien con anticoagulantes orales directos (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) y posteriormente son llevados a la realización de un ecocardiograma transesofágico en el que intencionadamente se realiza búsqueda de trombos intracavitarios, se adquieren las velocidades de la orejuela y se verifica la presencia de contraste espontáneo además de corroborar los hallazgos del ecocardiograma transtorácico.

Cuando existen las condiciones ideales de anticoagulación óptima y ausencia de trombos, así como control de causas subyacentes se programa la cardioversión eléctrica una semana después de haber iniciado antiarrítmico (amiodarona para cardiopatía estructural y propafenona para el resto).

La cardioversión eléctrica se realiza previo consentimiento informado en un cubículo de hospitalización o en una camilla de Urgencias con monitorización continua (ECG, presión, oximetría), siguiendo un protocolo de sedación y analgesia (Anestesiología) a través de la administración de propofol y fentanilo (excepto cuando hay alergia declarada).

Una vez que se ha verificado la sedación se procede a la descarga de la cardioversión sincronizada al ECG con la energía seleccionada y se espera la recuperación del estado de conciencia del paciente que habitualmente dura 10-15 minutos. Los enfermos continúan la recuperación de 2-4 horas y egresan después del procedimiento a domicilio con seguimiento en la consulta externa de

Electrofisiología quien solicita un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones y un monitoreo Holter al mes 1, 6 y 12 después del procedimiento de cardioversión para determinar si el sujeto sigue en ritmo sinusal.

Para determinar si el enfermo ha presentado recurrencia antes de sus citas programadas, se le informa que debe acudir a Urgencias en caso de presentar síntomas como palpitaciones, disnea, dolor torácico, lipotimia, etc. En todos los casos el médico tratante es el encargado también de llevar el control de la anticoagulación oral para prevenir el riesgo de embolismo y ajuste de medicamentos.

Recurrencia de la FA postcardioversión.

El consenso de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco y la Red de Trabajo Alemana sobre FA definen una recurrencia como la presencia de cualquier arritmia con característica de FA con duración mayor de 30 segundos después de un procedimiento de cardioversión exitosa. La detección de la recurrencia en sujetos con FA persistente puede ser a través de métodos electrocardiográficos no continuos: ECG programado por visita, ECG disparado por síntomas del paciente y monitoreo Holter.⁵⁶ El riesgo de recurrencia de la FA después de la cardioversión exitosa llega a ser hasta del 60 % de los casos en el siguiente año, fenómeno que se ha intentado relacionar con la remodelación auricular.⁵⁷

Smit et al llevaron a cardioversión electiva a sujetos con FA persistente, les dieron seguimiento y encontraron una recurrencia del 59 % a un año de seguimiento; 30 % en el primer mes, estando presentes la mayoría de las recurrencias tempranas en la primer semana después del procedimiento.⁴¹

En un estudio con un diseño parecido, Kim et al llevaron a cardioversión electiva a 81 sujetos con FA persistente, el seguimiento para detectar recurrencia fue a las semanas 1, 2, 4 y 8 y posteriormente visitas cada 3 meses hasta un año. La recurrencia se presentó en el 64.9 %, con 45 % en las primeras dos semanas.⁴²

En sujetos mexicanos con FA no valvular persistente y persistente de larga duración llevados a cardioversión eléctrica electiva se observó una recurrencia a 6 meses del 58.7%, con un pico a los 30 días.¹³

En consideración a los hallazgos reportados de los estudios previamente descritos deriva que una vez que se lleva a los sujetos con FA persistente no valvular a cardioversión electiva, los picos de recurrencia se presentan a los días 7, 30 y 180 postprocedimiento lo que justifica su búsqueda intencionada a través de métodos electrocardiográficos no seriados (ECG programado por visita, disparado por síntomas o Holter).^{13, 41, 42, 56}

Factores asociados a recurrencia de FA postcardioversión.

A pesar de lograr un control adecuado del ritmo sinusal a través de una cardioversión exitosa, existe una gran proporción de sujetos que presentan recurrencia, situación que puede verse modificada por factores propios del enfermo, anatómicos o farmacológicos. Diversos estudios se han encaminado a la identificación de predictores clínicos, bioquímicos y morfológicos de recurrencia después de cardioversión eléctrica o farmacológica.⁵⁷⁻⁵⁹

Kim et al ⁶⁰ identificaron en un grupo de 81 sujetos con FA persistente (hipertensos y con insuficiencia cardíaca) llevados a cardioversión eléctrica, una recurrencia de 59.26 % a 13.1 ± 10.6 meses; estos autores señalan como predictores de recurrencia la edad, la presencia de contraste espontáneo y la falta de antiarrítmico o fármacos antiremodelación, como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) y espirolactona.

Por otra parte, Madrid E et al ⁶¹ reportaron que el tratamiento con ibesartan más amiodarona en sujetos con FA persistente (múltiples etiologías) se asoció con un

menor riesgo de recurrencia con 15.21 vs 36.84 % con solo amiodarona, a dos meses de seguimiento.

Fogari et al ⁶² reportaron hallazgos similares con amiodarona más losartan (50-150 mg/día) vs amlodipino (5-10 mg/día). En 2012, el mismo grupo de Fogari et al ⁶³, reportó el beneficio del telmisartan en la prevención de recurrencia de FA paroxística en sujetos con hipertensión esencial, independientemente del tamaño de la aurícula.

En un metanálisis de Healey et al ⁶⁴ se demostró que tanto los IECA como los ARA son eficaces en la prevención de ocurrencia o recurrencia de FA en varios escenarios, incluyendo la recurrencia después de cardioversión programada. Disertori et al ⁶⁵ refieren en otro metanálisis que no encontraron efecto de los ARA como prevención de la recurrencia de la FA, pero sin ser categóricos para los IECA.

Ökçün et al ⁶⁶ estudiaron pacientes con FA no valvular persistente (neumópatas, hipertensos, isquémicos) que fueron llevados a cardioversión eléctrica y farmacológica, reportaron una recurrencia de la FA de 48% a 6 meses; en el análisis bivariado encontraron como predictores de recurrencia el tiempo de evolución de la FA, la presencia de neumopatía crónica, el diámetro de la aurícula izquierda > 40 mm, fracción de expulsión de la orejuela izquierda < 30% y velocidades pico de la orejuela < 25 cm/seg, mientras que en el análisis multivariado solo persistió significativa la asociación con la fracción de expulsión de la orejuela < 30%.

Antonielli et al ⁶⁷, estudiaron 186 sujetos con FA persistente (< 1 año) sometidos a cardioversión (eléctrica y farmacológica), de los cuales a un año permanecieron en ritmo sinusal solo el 49%; se reportó una mayor velocidad de vaciamiento medida por Doppler tisular (por abordaje transesofágico) en los sujetos con ritmo sinusal vs recurrencia de la FA (41.7 ± 20.3 vs 27.7 ± 17.0 cm/seg), y en el análisis multivariado la velocidad > 40 cm/seg se asoció con la permanencia del ritmo sinusal a un año [OR 5.2; IC 95 % (2.7 – 10.1), $p < 0.0001$].

Marchese et al ⁶⁸, estudiaron un grupo de 411 pacientes con FA persistente de menos de 30 días, de origen no valvular en quienes describieron un 60.8% de recurrencia; ellos reportaron un volumen auricular indexado mayor en los sujetos con recurrencia, que en aquellos que conservaron ritmo sinusal (39.7 ± 8.4 vs. 31.4 ± 4.6 , $p < 0.001$), y en el análisis multivariado se encontró un OR 1.21, IC 95 % 1.11-1.30, ($p < 0.001$) para riesgo de recurrencia por cada ml/m^2 de incremento. Un año después, el mismo grupo de investigación, publicó la superioridad del volumen auricular indexado sobre el diámetro auricular izquierdo en la predicción de la recurrencia de FA ⁶⁹.

En otros grupos de estrategia de control de ritmo sinusal a través de ablación, también han buscado predictores de recurrencia, por ejemplo, el metanálisis de D'Ascenzo et al, ⁷⁰ reporta un menor índice de recurrencia 31.2 % a 22 meses, en un grupo heterogéneo de sujetos (valvulares, hipertensos, isquémicos, miocardiopatía dilatada) y encontraron que los principales indicadores de recurrencia fueron la aparición de la FA a un mes de la ablación, el origen valvular y la aurícula de > 50 mm.

Motoki H et al ⁷¹, reportaron que en un grupo de sujetos con FA paroxística y persistente (múltiple etiología), que fue llevado a ablación transcatéter, hubo recurrencia de 39 % a 8.5 meses de seguimiento; con un punto de corte de 12.58 % de DGLa se predijo recurrencia de la arritmia con un HR de 5.144, IC 95 % 2.51-10.50, $p < 0.001$.

Nuestro grupo de investigación demostró que la DGLa constituye un parámetro ecocardiográfico de remodelación auricular y que predice recurrencia a 6 meses con un punto de corte de DGLa $\leq 10.75\%$ con HR 19.3 [(6.9-53.6), $p < 0.001$] en sujetos con FA no valvular llevados a cardioversión eléctrica electiva.¹³

Factores asociados con modulación de la inflamación y fibrosis en FA.

Así como existen factores asociados con la recurrencia desde el punto de vista clínico, se han demostrado en la literatura algunos factores asociados con la inflamación y que pueden ser potenciales confusores en la determinación de los biomarcadores de inflamación y fibrosis.

En modelos animales de pericarditis, la aplicación tópica de metilprednisolona y antiinflamatorios no esteroideos disminuye la incidencia de FA sostenida después de la estimulación eléctrica con este fin.⁷² Halonen et al⁷³ estudiaron el efecto de la administración de 100 mg de hidrocortisona la noche previa a cirugía de revascularización o cirugía aórtica y después 100 mg cada 8 horas por 3 días, encontrando una reducción en la incidencia de FA postquirúrgica.

Por su parte Koyama et al⁷⁴ estudiaron el efecto de aplicar hidrocortisona (2 mg/kg) y 3 días con prednisona (0.5 mg/kg/día) sobre la recurrencia inmediata de FA postablación en sujetos con FA paroxística llevados a ablación de venas pulmonares, encontrando una menor recurrencia de FA vs placebo (7 vs 31 %), además de sobrevida libre de FA a 14 meses postablación y aislamiento de venas pulmonares en el grupo de esteroides vs placebo (85 vs 71 %).

Si bien los enfermos con FA se encuentran anticoagulados y debido a ello se les enfatiza en que no deben utilizar AINES, es posible que lleguen a consumirlos de manera ocasional y si bien no se ha estudiado con detalle en la recurrencia si se ha demostrado su asociación con el desarrollo de FA por Krijthe et al con un HR 1.76 (1.07-2.88).⁷⁵

Chao et al reportaron también una asociación entre los nuevos consumidores de AINES con el riesgo de desarrollo de FA con un OR 1.65 (1.38-1.97).⁷⁶

Las estatinas son fármacos asociados con la disminución en la recurrencia de FA y se ha documentado su potencial efecto en la inflamación y estrés oxidativo.⁷⁷ Un metanálisis de Loffredo L et al⁷⁸ demostró una reducción en la recurrencia de la FA

después de la cardioversión eléctrica en 6 estudios con 515 sujetos incluidos, siendo la recurrencia de 41.8 % en el grupo de estatinas vs 51.3 % en el grupo sin estatinas.

Chang et al ⁷⁹ demostraron en una cohorte de 645, 710 sujetos, en un seguimiento a 13 años una incidencia de FA de 1.5 %, el uso de metformina se asoció con una menor frecuencia de FA (HR 0.81, IC 0.76-0.86, $p < 0.05$) mismo que se mantiene incluso dos años después del uso de la misma; en el mismo artículo plantean que ello puede ser debido a que la metformina inhibe el estrés oxidativo generado por la frecuencia de despolarización de los miocitos y en consecuencia la remodelación auricular.

Variación temporal de los biomarcadores de inflamación postcardioversión y su valor predictivo para recurrencia.

Existe poca información al respecto de los cambios en los niveles de los biomarcadores del perfil fibroinflamatorio después de un procedimiento de cardioversión eléctrica y el valor predictivo para recurrencia de la FA, en particular en las formas persistente de larga duración y permanente.

En relación a la MMP-9, Lewkowicz et al demostraron que hubo variación en los niveles séricos de dicha proteína (formas total y activa) a las 24 horas del procedimiento de cardioversión 516.10 ± 281.99 vs 806.77 ± 676.69 .⁴⁶

Leftheriotis et al, estudiaron un grupo de pacientes con FA persistente (21-22 días duración) y midieron el rendimiento como prueba pronóstica de las concentraciones de hsCRP, citocinas (IL-6, IL-10, $TNF\alpha$), moléculas de adhesión celular (sICAM-1, sVCAM-1) y marcadores de estrés oxidativo (malondialdehído y nitrotirosina) y describieron la curva de concentraciones durante los tiempos 0, 1 hora, 24 horas, 1, 2, 4 y 6 semanas después de la cardioversión. Después de la cardioversión los niveles de IL-6 presentaron un incremento a las 24 horas y 7 días seguidos de una meseta con niveles persistentemente elevados en los sujetos con recurrencia mientras que en los sujetos con ritmo sinusal presentaron una reducción de las

concentraciones en los siguientes días y hasta las 6 semanas de seguimiento. Por otro lado demostraron que la reducción de los valores de IL-6 > 36.1 % a una semana de la cardioversión [S 89 % E 79 %, ABC 0.845 (0.69 – 0.99); p < 0.001], reducción de los niveles de la sICAM-1 > 5.2 % 2 semanas después de la cardioversión [S 87 % E 79 %, ABC 0.83 (0.67-0.98); p = 0.001], y la reducción de la nitrotirosina > 22.2 % dos semanas después de la cardioversión [S 88 % E 84 %, ABC 0.91 (0.67-0.98); p = 0.005], parecen ser los marcadores pronósticos mas poderosos para discriminar restauración y mantenimiento del ritmo sinusal, a través del área bajo la curva ROC. ⁵⁸

Kawamura et al, estudiaron un grupo de sujetos con FA persistente (36-39 días) llevados a cardioversión electiva y midieron los niveles de PIIINP, IL-6, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), BNP, renina y aldosterona en los tiempos 0, 1 y 2 años después del procedimiento. Respecto a los cambios postcardioversión solo se observo reducción de los niveles de PIIINP a 1 y 2 años en los sujetos con ritmo sinusal mientras que hubo un incremento en los sujetos con recurrencia, así mismo se observo diferencia en los niveles basales de PIIINP, previo a la cardioversión en el grupo de recurrencia vs sinusal (0.66 ± 0.09 vs 0.58 ± 0.07 U/ml), así mismo, demostraron que el PIIINP tiene valor predictivo para recurrencia a 2 años, ya que los sujetos con valores preprocedimiento de PIIINP en el cuartil mas alto (> 0.72 UI/ml) tienen un riesgo incrementado de recurrencia con un OR 2.63 (1.32-3.56), p=0.001.⁸⁰

Rizos et al, realizaron un estudio en sujetos con FA paroxística (< 24 horas), quienes se llevaron a cardioversión farmacológica con amiodarona. Se midieron los niveles de hsCRP, IL-6 y TNF α despues de la cardioversión se observó solo un incremento en las concentraciones de hsCRP en los sujetos con recurrencia (3.01 vs 16.9 mg l⁻¹ , p=0.002) así como de IL-6 (3.86 vs 15.09 mg l⁻¹ , p=0.001). Las concentraciones de hsCRP a las 48 horas de la cardioversión > 2.27 mg l⁻¹ se asociaron con recurrencia de la FA a un año con un HR 6.2 (2.2-17.6), p = 0.001. ⁸¹

Considerando estos antecedentes, no existen datos en la literatura sobre el curso temporal postcardioversión de los marcadores de inflamación y fibrosis particularmente aquellos involucrados en las vías limitantes que condicionan fibrosis auricular como el sustento principal de la génesis y mantenimiento de la FA tales como Ang II y TGF- β 1 así como de aquellos que son marcadores subgrados de fibrosis auricular a nivel sérico tales como PIIINP y MMP-9.

Justificación y planteamiento del problema

La FA es una epidemia del siglo XXI, debido a su prevalencia y asociación con enfermedades crónicas, así como por el impacto clínico en morbilidad, costos de atención, complicaciones, secuelas y necesidad de cuidados especiales en aquellos que la padecen. Los registros nacionales e internacionales señalan que una gran proporción de sujetos con FA entran en la clasificación de FA no valvular persistente y persistente de larga duración y a pesar de estar sintomáticos muchos de ellos son llevados a una estrategia de control de frecuencia, situación que a la larga favorece la remodelación auricular estructural (fibrosis) y su perpetuación hasta llegar a la FA permanente.

La cardioversión eléctrica o farmacológica permite el retorno del sujeto a ritmo sinusal con los consecuentes beneficios de la restauración de la fisiología auricular y la reducción del riesgo tromboembólico; si en el sustrato arritmogénico predomina la remodelación funcional (eléctrico, bioquímico) sobre la estructural (fibrosis), las probabilidades de una cardioversión exitosa y el mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo son mayores.

Se desconoce al momento el efecto de la cardioversión sobre el comportamiento temporal de las moléculas participantes en la fibrosis auricular y su asociación con la recurrencia, particularmente en los tiempos en que se detectan los picos de mayor frecuencia. Se ha identificado como punto limitante del fenómeno de la remodelación la activación de las vías mediadas por AngII y TGF- β 1 para la activación de los miofibroblastos y los marcadores que indican que ocurre el fenómeno de fibrosis a nivel del miocardio auricular como son la MMP-9 y la producción del PIIINP que además tienen la ventaja de ser cuantificados en el suero o plasma.

Por otra parte, la mayoría de los estudios que exploran recurrencia y moléculas participantes en la remodelación auricular se han realizado en poblaciones heterogéneas, incluyendo solo FA de reciente inicio o paroxística, algunos con persistente pero prácticamente ninguno ha incluido la forma persistente de larga duración.

Consideramos pertinente la realización de un estudio en donde se incluyeran a los sujetos con FA persistente de larga duración, describir el efecto de la cardioversión sobre los elementos a nivel molecular que participan en el proceso de fibrosis auricular y las diferencias entre sujetos que recurren vs aquellos que se mantienen en ritmo sinusal.

Por otro lado, los estudios publicados en su mayoría no tomaron en cuenta los posibles confusores de la recurrencia o el posible efecto sobre las moléculas que participan en el proceso de fibrosis auricular, situación que justifican la realización del estudio.

Preguntas de investigación

En sujetos adultos con FA no valvular persistente de larga duración e indicación de cardioversión eléctrica electiva exitosa:

1. ¿Cuál es la diferencia en las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP entre los sujetos con recurrencia vs aquellos que mantienen ritmo sinusal en los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión respectivamente?
2. ¿Cuál es la diferencia en las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP entre los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión en los sujetos con ritmo sinusal y en los sujetos con recurrencia respectivamente.

Hipótesis

En sujetos adultos con FA no valvular persistente de larga duración e indicación de cardioversión eléctrica electiva exitosa:

1. Las concentraciones séricas de PIIINP serán mayores en los sujetos con recurrencia vs ritmo sinusal en la determinación al tiempo cero con una diferencia de al menos 0.08 pg/ml. *
2. Las concentraciones séricas de PIIINP serán diferentes entre los días 0, 1, 7, 30 y 180 en los sujetos con ritmo sinusal siendo más bajas al menos a los 180 días vs el tiempo 0 con una diferencia de 0.03 pg/ml. *

* No se genera un compromiso para el resto de las moléculas debido a que no hay antecedentes en la literatura de cada uno de los biomarcadores en esta población en particular, se ensayará la hipótesis con cálculo de la muestra de acuerdo con un proxy para PIIINP por el estudio de Kawamura et al.⁸⁰

Objetivos

En sujetos adultos con FA no valvular persistente de larga duración e indicación de cardioversión eléctrica electiva exitosa:

1. Medir y comparar las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP (cuantificadas por técnica de Sandwich-CLIA) entre los sujetos con recurrencia vs aquellos con ritmo sinusal (determinado por electrocardiograma de 12 derivaciones o monitoreo Holter) para cada uno de los tiempos de muestreo (0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión).
2. Medir y comparar las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP (cuantificadas por técnica de Sandwich-CLIA) entre los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión (determinado por electrocardiograma de 12 derivaciones o monitoreo Holter) para cada uno de los grupos: sinusal y recurrencia.

Material y métodos

Estudio de factor pronóstico

Por la maniobra del investigador: observacional.

Por el número de mediciones: longitudinal.

Por el número de grupos: analítico.

Por la recolección de datos: prolectivo.

Por la temporalidad: prospectivo.

Por la naturaleza del estudio: clínico.

Población de estudio:

- Diana: Sujetos adultos con FA no valvular, persistente de larga duración, de cualquier género, que tienen indicación de cardioversión eléctrica.
- Accesible: Sujetos adultos con FA no valvular, persistente de larga duración, de cualquier género, derechohabientes del IMSS, referidos de cualquier nivel de atención, de los servicios de la Consulta Externa, Gabinetes, Urgencias o Rehabilitación Cardíaca que son atendidos en el Hospital de Cardiología CMNSXXI y que tienen indicación de cardioversión eléctrica.

Tamaño de la muestra

No se ha reportado en la literatura un estudio en donde se pretendan determinar el comportamiento temporal de las moléculas señaladas en seguimiento a los tiempos propuestos, sin embargo, la propuesta de Kawamura et al ⁸⁰ permite el cálculo de la muestra por un proxy a partir de los niveles de PIIINP en sujetos con FA llevados a cardioversión electiva, a los tiempos 0, 12 y 48 meses después del procedimiento con las siguientes diferencias:

Niveles de PIIINP (pg/ml)

	Basal	12 meses	48 meses	Valor de p
Sinusal	0.58 ± 0.22	0.55 ± 0.24	0.54 ± 0.21	0.04
Recurrencia	0.66 ± 0.2	0.68 ± 0.26	0.69 ± 0.25	0.04

Entre grupos para probar la hipótesis 1, la diferencia más pequeña se ubicó en el tiempo 0: se obtuvo una concentración de PIIINP sérico de 0.66 ± 0.09 UI/ml en recurrencia vs 0.58 ± 0.07 UI/ml en sinusal, con una diferencia de 0.08 UI/ml. Para el cálculo por diferencia de medias se obtuvo una n de 26 sujetos, 13 en sinusal y 13 en recurrencia solo para esta molécula en un grupo de sujetos con FA persistente, ajustado para un 20 % de pérdidas se tendría una n de 28 sujetos. Se realizó un estimado con n= 18 con una potencia del 80 %.

Intragrupo para probar la hipótesis 2, en el grupo con ritmo sinusal se observa una reducción tanto a 12 como 48 meses de los niveles de PIIINP ($p=0.04$) mientras que en el grupo de recurrencia existe incremento en los niveles hasta los 48 meses ($p=0.04$). Tomando en cuenta la diferencia más pequeña del basal a 12 meses para el grupo de ritmo sinusal tendríamos una diferencia de media de 0.03, con las desviaciones estándar correspondientes para grupos emparejados y un coeficiente de correlación de 0.90 se esperaría incluir un total de 98 sujetos.

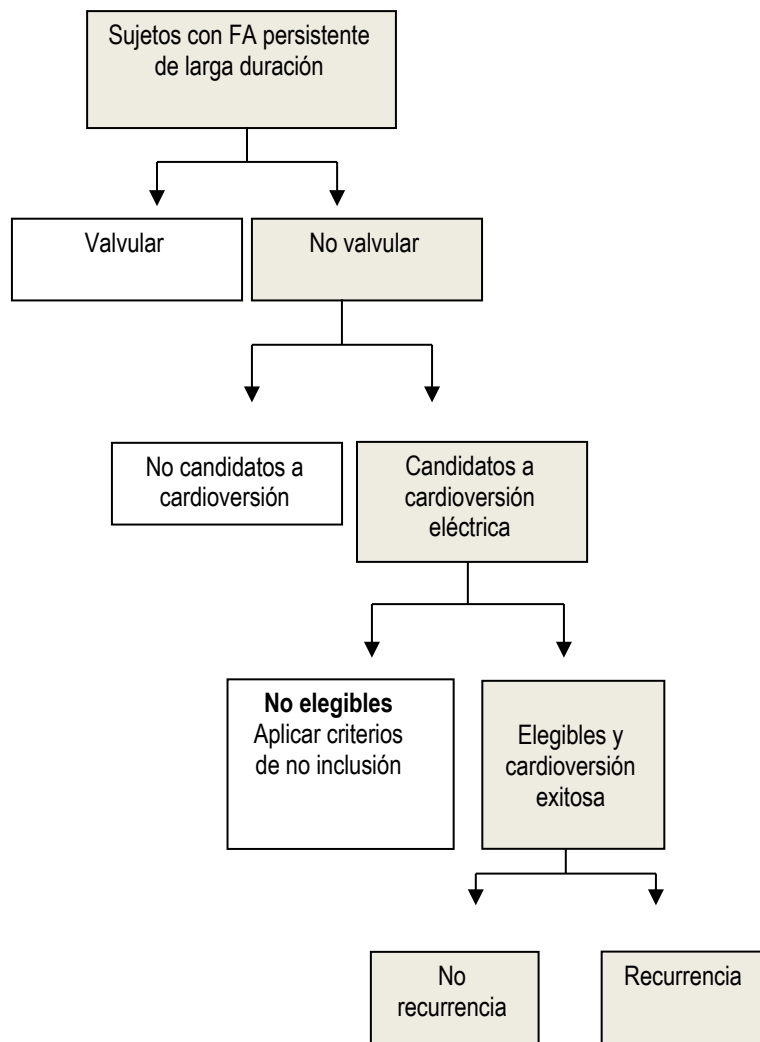
Criterios de inclusión

- Sujetos adultos con FA no valvular, persistente de larga duración, de cualquier género, derechohabientes del IMSS candidatos a cardioversión eléctrica, debidamente informados y que hayan firmado el consentimiento de participación.

Criterios de no inclusión

- Embarazo.
- Cardiopatía isquémica, miocardiopatías, cardiopatías congénitas o daño miocárdico con FEVI < 50 %.
- Necesidad de cardioversión eléctrica de urgencia por inestabilidad clínica
- Cardioversión previa de menos de 6 meses.
- Presencia de marcapaso uni o bicameral.
- Respuesta ventricular media > 110 latidos por minuto o menor de 40 latidos por minuto.
- Enfermedades infecciosas, inmunológicas o neoplasias que modifiquen las concentraciones séricas de AngII, aldosterona, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP detectadas como antecedente durante el interrogatorio, expediente o exploración física.
- Tratamiento previo con antiinflamatorios o inmunosupresores en los últimos 6 meses.
- Sedación-analgésia con fármacos diferentes a propofol-fentanilo

Flujograma del estudio



Definición de variables de interés:

Dependiente: Recurrencia de la FA.

Definición conceptual: El consenso de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco y la Red de Trabajo Alemana sobre FA definen una recurrencia como la presencia de cualquier arritmia con característica de FA con duración mayor de 30 segundos después de un procedimiento de cardioversión exitosa. La detección de la recurrencia en sujetos con FA persistente puede ser a través de métodos electrocardiográficos no continuos: ECG programado por visita, ECG disparado por síntomas del paciente y monitoreo Holter.⁵⁶

Definición operacional: Se consideró como recurrencia a la presencia en los trazos electrocardiográficos (ECG de superficie de 12 derivaciones o Holter) de FA de acuerdo con la definición conceptual, mismos que fueron evaluados tanto por el alumno de doctorado, como por un cardiólogo colaborador y el electrofisiólogo ambos de manera cegada e independiente al mes, 6 meses o antes en caso de presentar síntomas.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala y unidad de medición: Presente o ausente.

Independientes: Concentraciones séricas de biomarcadores de inflamación y fibrosis

a) Angiotensina II (AngII).

Definición conceptual: Oligopéptido derivado de la conversión de angiotensina I a partir de la escisión de dos residuos C terminales por la enzima convertidora de angiotensina, principalmente a nivel pulmonar, aunque en lo particular en patología que cursa con estrés de la célula miocárdica también en corazón.

Definición operacional: Medición de la concentración de la proteína en suero tomado en los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión, a través de la técnica de Sándwich-CLIA.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: picogramos/mililitro (pg/ml).

a) Aldosterona

Definición conceptual: Hormona esteroidea sintetizada en la corteza suprarrenal (la capa exterior de la glándula suprarrenal). Ayuda a controlar el equilibrio del agua y las sales en el riñón al mantener sodio en el interior del cuerpo y liberar el potasio del cuerpo. Demasiada aldosterona puede causar hipertensión y acumulación de líquido en los tejidos corporales. La aldosterona es un tipo de hormona mineralocorticoide.

Definición operacional: Medición de la concentración de la proteína en suero tomado en los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión, a través de la técnica de Sándwich-CLIA.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: picogramos/mililitro (pg/ml).

b) Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFβ1).

Definición conceptual: El factor de crecimiento transformante beta 1 es una proteína homodimérica, producida por plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos; es un agente fibrogénico importante que estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Además, disminuye la actividad de las proteasas de la matriz extracelular y aumenta las actividades inhibitoras de proteasas, lo que resulta en una disminución de la degradación del colágeno.^{32, 37-39.}

Definición operacional: Medición de la concentración de la proteína en suero tomado en los tiempos 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión, a través de la técnica de Sándwich-CLIA.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: picogramos/mililitro (pg/ml).

c) Metaloproteinasa 9 (MMP-9).

Definición conceptual: La metaloproteinasa 9 es una enzima que genera proteólisis incluyendo la descomposición de colágeno, que se encuentra en los espacios entre las células de los tejidos. ^{42, 43}

Definición operacional: Medición de la concentración de la proteína en suero tomado en los 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión, a través de la técnica de Sándwich-CLIA.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: nanogramos/ml (ng/ml).

d) Propéptido amino-terminal de la procolágena tipo III (PIIINP).

Definición conceptual: propéptido amino terminal que se libera durante la síntesis de colágena, es un marcador subrogado del depósito acelerado de colágena y formación de fibrosis en el miocardio. ⁴³⁻⁴⁶

Definición operacional: Medición de la concentración de la proteína en suero tomado en los 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión, a través de la técnica de Sándwich-CLIA.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: picogramos/mililitro (pg/ml).

Variables Confusoras:

a) Edad.

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo hasta la fecha actual. La edad se asocia tanto con la recurrencia como con la fibrosis auricular.

Definición operacional: Se cuantificó el tiempo que transcurre desde el nacimiento del sujeto hasta la fecha de inclusión al protocolo.

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua.

Escala y unidad de medición: años.

b) Sexo

Definición conceptual: conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres. Se ha demostrado que las mujeres tienen mayor predisposición al desarrollo de fibrosis auricular.⁴⁰

Definición operacional: se asignó de acuerdo con las características previamente descritas asignadas al género hombre o mujer.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala y unidad de medición: Masculino o femenino

c) Índice de masa corporal

Definición conceptual: es una medida de asociación entre la masa y el cuadrado de la talla de un individuo. Se ha definido que el peso es un predictor de recurrencia.

Definición operacional: Se calculó dividiendo el peso en kg entre la talla en metros cuadrados.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: kg/m²

d) Duración de la FA.

Definición conceptual: Tiempo desde el inicio de los síntomas a referir del enfermo o la documentación de la FA por electrocardiograma, Holter o historial clínico hasta la cardioversión y se ha considerado como un predictor de recurrencia.^{5-8, 57-60}

Definición operacional: Se consideró el tiempo desde la identificación de la FA hasta la fecha de inclusión al protocolo en meses.

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua.

Escala y unidad de medición: meses

e) Diámetro auricular izquierdo.

Definición conceptual: Se define como el diámetro mayor de la aurícula izquierda en el eje para esternal largo durante la sístole máxima. ^{57-60, 66, 86}

Definición operacional: Al mismo momento de la realización del ecocardiograma se midió en una proyección de eje largo paraesternal el diámetro mayor de la aurícula izquierda del borde externo de la cara posterior de la aorta al borde interno de la pared posterior de la aurícula izquierda. ⁸⁶

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: milímetros (mm).

f) Volumen auricular indexado de la aurícula izquierda.

Definición conceptual: Se define como la determinación del volumen auricular a través del método de área-longitud o por el método de discos, ajustados a la superficie corporal del paciente. ^{57-60, 68,69, 86}

Definición operacional: Al mismo momento de la realización del ecocardiograma se calculó en proyección de 4 y 2 cámaras el volumen sistólico de la aurícula izquierda, una vez promediados se ajustaron a la superficie corporal del enfermo de acuerdo con la fórmula de Mosteller [(peso (kg)*altura(cm))/3600]0.5. ⁸⁶

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: mililitros/metro² (ml/m²).

g) Velocidades de la orejuela izquierda.

Definición conceptual: Se define como la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en la entrada de la orejuela izquierda. ^{66,67, 86}

Definición operacional: Durante la realización del ecocardiograma transesofágico se determinará con Doppler pulsado la velocidad del flujo sanguíneo en el orificio de entrada de la orejuela izquierda. ⁸⁶

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala y unidad de medición: centímetros/segundo (cm/seg).

h) Deformación global longitudinal auricular

Definición conceptual: es el cambio relativo en longitud de la fibra miocárdica normalizado a su longitud inicial; la determinación con la técnica de “speckle tracking” se basa en la imagen bidimensional y utilizando las irregularidades acústicas o puntos en blanco y negro de la imagen denominados “speckles” que se observan en el miocardio como resultado de la interacción entre el tejido y el ultrasonido y que cambian de posición en el tiempo. Estos marcadores acústicos son captados y seguidos (“tracking”) en su desplazamiento en el espacio lo que permite medir los cambios en la longitud (deformación longitudinal) tanto global como segmentaria. La deformación se mide en el máximo valor obtenido. ^{13, 33, 71, 82-86}

Definición operacional: Se midió la DGLa en las proyecciones de 4 y 2 cámaras en modo bidimensional, con el método de “speckle tracking” obteniendo el promedio de la deformación pico de todos los segmentos, en un total de 3 latidos. El estudio ecocardiográfico transtorácico se realiza a los enfermos que serán sometidos a cardioversión por indicación del médico tratante y los datos se obtuvieron a partir del análisis con software QLAB a partir de formato DCOM.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Escala y unidad de medición: unidades porcentuales.

i) Uso de fármacos antiremodelación

Definición conceptual: Son fármacos que por su actividad influyen sobre la remodelación auricular a diferentes niveles (desde la molecular hasta la fibrosis) lo que reduce el riesgo de recurrencia de la FA después de la cardioversión. ⁷⁴⁻⁸¹

Definición operacional: Se registró en la hoja de recolección el uso de medicamentos pertenecientes a los siguientes grupos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista del receptor de

angiotensina, antagonistas de aldosterona, estatinas, AINES ó metformina. Se consideró presente cuando el sujeto de investigación este tomando al menos uno de los fármacos previamente señalados por espacio mínimo de 6 semanas de acuerdo con los estudios previamente reportados.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala y unidad de medición: Presente o ausente.

VARIABLES DESCRIPTORAS:

a) Diabetes tipo 2

Definición conceptual: Conjunto de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, que se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.¹⁴⁻¹⁸

Definición operacional: diagnóstico realizado por algún profesional de la salud con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y que sea consignado en la historia clínica o por interrogatorio al enfermo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala y unidad de medición: Presente o ausente.

b) Tabaquismo

Definición conceptual: Adicción crónica generada por el tabaco, que produce dependencia física y psicológica.¹⁴⁻¹⁸

Definición operacional: identificación por el historial clínico o del enfermo del consumo de tabaco.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala y unidad de medición: Presente o ausente.

c) Dislipidemia

Definición conceptual: Condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre. ¹⁴⁻¹⁸

Definición operacional: identificación por el historial clínico o del enfermo del diagnóstico de la enfermedad.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala y unidad de medición: Presente o ausente.

d) Riesgo cardiovascular

Definición conceptual: Es una escala que predice la probabilidad de presentar un evento cardiovascular a 10 años (muerte cardiovascular, enfermedad coronaria, evento vascular cerebral, enfermedad vascular periférica y falla cardíaca) estimando un riesgo absoluto individual para prevención primaria aproximado de acuerdo a la base de datos de una muestra poblacional representativa y que ha sido simplificado en un modelo automatizado que toma en cuenta la edad, el género, la raza, colesterol total y HDL, presión sistólica y diastólica, tratamiento para hipertensión, diabetes mellitus y condición de fumador. ¹⁴⁻¹⁸

Definición operacional: cuantificación del riesgo de acuerdo con la herramienta automatizada de la AHA/ACC.

Tipo de variable: Cuantitativa discontinua.

Escala y unidad de medición: Unidades porcentuales.

Descripción general del estudio.

Se incluyeron por muestreo consecutivo a pacientes adultos con el diagnóstico de FA no valvular, persistente de larga duración (> 1 año), de cualquier género, referidos del primer, segundo y tercer nivel de atención, consulta externa, gabinetes, urgencias o rehabilitación, que pertenezcan a la población derechohabiente del Hospital de

Cardiología CMN SXXI, candidatos a cardioversión electiva. Como parte del estudio de rutina, previo al procedimiento el médico tratante envía a los sujetos a la realización de ecocardiogramas transtorácico y transesofágico; el estudiante de doctorado (que no forma parte de los médicos tratantes) acudió diariamente a la consulta externa de Electrofisiología, Urgencias, Gabinetes y Rehabilitación para verificar los potenciales candidatos a incluirse, posteriormente en la consulta de decisión de la cardioversión (una vez que se cuenta ya con los resultados de ecocardiografía). En este mismo día en que se les dio la información de la cardioversión por su médico tratante se abordó a los sujetos en un cubículo ex profeso de la consulta externa en donde se obtuvo el consentimiento informado para la realización de los siguientes procedimientos:

1. Interrogatorio de datos demográficos (edad, género, factores de riesgo cardiovascular) y realización de medidas antropométricas (peso, talla, presión arterial).
2. Autorización para la utilización de los datos obtenidos con el registro electrónico de su ecocardiograma en formato DCOM mismos que se utilizaron para el análisis ex profeso de la DGLa de acuerdo con el proyecto de investigación.
3. Autorización para la toma de muestra de sangre para la medición de los biomarcadores de fibrosis e inflamación tomados los 0, 1, 7, 30 y 180 días postcardioversión.
4. Autorización para utilizar datos derivados del seguimiento habitual por Electrofisiología en un enfermo llevado a cardioversión, mismos que se obtienen por electrocardiografía y Holter con la finalidad de determinar si hubo o no recurrencia de la arritmia. Para poder mejorar el seguimiento de los enfermos, la localización telefónica se llevó a cabo única y exclusivamente por parte del alumno de doctorado auxiliado por trabajo social para sujetos que no acudieron a sus citas programadas, con el compromiso de los investigadores de no utilizarlos con otro fin.

Los datos obtenidos por el interrogatorio y antropometría se registraron en la hoja de captura correspondiente. Como parte habitual del tratamiento del enfermo con FA no valvular llevado a cardioversión y que no tenga como etiología cardiopatía isquémica, miocardiopatías, cardiopatías congénitas y/o daño miocárdico con FEVI < 50 %, todos los enfermos reciben propafenona como parte del tratamiento farmacológico para mantenimiento del ritmo sinusal, por lo que este es una constante en todos los sujetos de estudio.

Todos los estudios ecocardiográficos en el Hospital de Cardiología CMNSXXI se realizaron con el sujeto en decúbito supino y lateral izquierdo, utilizando un sistema de ultrasonido Phillips iE33, con transductor multifrecuencia S5/1. Las imágenes bidimensionales permiten la adquisición estándar de las cámaras cardíacas, válvulas y de grandes vasos, en los ejes largo paraesternal y apical (4, 2 y 3 cámaras) con una velocidad 80 – 100 cuadros por segundo incluyendo 3 latidos por registro y con monitoreo electrocardiográfico simultáneo. Así mismo, se tomaron adquisiciones en eje corto paraesternal a nivel basal, medio y apical según las características descritas previamente. Se midieron las dimensiones (longitud y volumen) de ambas aurículas y el anillo aórtico al final de la sístole; la raíz aórtica y las dimensiones y grosor parietal de ambos ventrículos en la telediástole. Se calcularon: fracción de expulsión por el método de Simpson modificado, fracción de acortamiento y volúmenes ventriculares finales sistólico y diastólico. En la proyección apical de 4 cámaras se obtuvo el registro espectral del flujo de llenado mitral con Doppler pulsado. Se midió el área de las aurículas en sístole y diástole en proyección de 4 cámaras. Para la determinación de los volúmenes auriculares, se aplicó el método de área-longitud en proyección de 4 y 2 cámaras en sístole y después de promediarlas se indexan a la superficie corporal (fórmula de Mosteller). Se registraron proyecciones apicales de 4 y 2 cámaras en secuencias de 3 latidos, cada una para el análisis fuera de borda. Del ecocardiograma transesofágico, realizado en el protocolo habitual de atención con una sonda S7-2 omni, registrando la velocidad de la orejuela izquierda con Doppler pulsado.

El mismo día de la firma del consentimiento y realización del estudio ecocardiográfico, el alumno de doctorado acudió al servicio de gabinetes a grabar la información del ecocardiograma transtorácico almacenado en el ecocardiógrafo y descargarla a un CD-R ó DVD-R en formato DCOM para su análisis posterior con el software QLAB (Philips), por dos colaboradores ecocardiografistas (observadores independientes y cegados).

El cálculo de la DGLa se realizó a través del trazo del borde endocárdico de la aurícula y la determinación automatizada con el software de cuantificación avanzada QLAB (Philips) de la DLa en las proyecciones apical de 4 y 2 cámaras (promedio de 3 latidos cada una) y posteriormente se promediaron los valores para obtener el valor de DGLa. Se realizó coeficiente de correlación intraclase para medir la variabilidad interobservador.

Como parte del control de calidad, los equipos ecocardiográficos iE33 reciben calibración y mantenimiento cada 3 meses por técnicos expertos en equipo médico de Philips. Invariablemente cuando se enciende el equipo, el software realiza una “prueba de sistema” de modo tal que cuando se encuentran fallos envía un código de error mismo que se notifica al proveedor de Philips Ultrasound para resolverlo, este sistema de seguridad es un control de calidad para que las imágenes y datos obtenidos sean válidos y precisos. La precisión de las medidas acústicas referida en la Guía de Introducción del Sistema Philips iE33 (4535 613 09871 Rev.A, 2007), se determinó efectuando múltiples mediciones y expresando la desviación estándar (como porcentaje) de acuerdo a la norma Output Display Standard; presión apical de rarefacción en megapascuales (5.4 %), potencia ultrasónica en milivatios (6.2 %), frecuencia central en MHz (< 1 %) e integral de intensidad de pulso en posición apical en J/cm² (3.2%).

Después de la cardioversión además del seguimiento habitual por los médicos tratantes, el seguimiento de los sujetos fue conjunto por el alumno de doctorado y el electrofisiólogo colaborador para identificar recurrencia además de la toma de

muestras sanguíneas para la caracterización de la curva de las moléculas de respuesta inflamatoria y fibrosis miocárdica.

Se realizó la toma de muestra sanguínea por punción venosa (de la vena basilíca o cefálica) en cinco momentos durante el estudio: tiempo 0 precordioversión, tiempo 1 a 1 día postcardioversión, tiempo 2 a los 7 días postcardioversión, tiempo 3 a 30 días postcardioversión, tiempo 4 a los 180 días postcardioversión. La cantidad de muestra sanguínea fue de 10 ml por toma y se separó en 2 tubos de 5 ml, sin anticoagulante, las cuáles dos horas después de ser tomadas se llevaron a centrifugación a 1000 rpm por 15 minutos para la obtención de suero y posteriormente su separación en alícuotas de 700 microlitros congeladas a -70 °C y almacenadas hasta su procesamiento, a esta temperatura se garantiza la calidad de una muestra por espacio de 24 meses. Se aseguró un espacio de almacenamiento a propósito del estudio y los refrigeradores se encuentran bajo resguardo de la red de frío de la Unidad de Investigación en Inmunología de modo que existe control de calidad sobre el almacenamiento y seguridad de las muestras.

Cada alícuota fue etiquetada con un código alfanumérico correspondiente al sujeto de estudio por categoría (FAP = FA persistente, FAPLD = FA persistente de larga duración), el número consecutivo de reclutamiento y el tiempo de toma de la muestra (A = precordioversión; B = 1 día postcardioversión; C= 7 días postcardioversión; D = 30 días postcardioversión; E = 180 días postcardioversión) por ejemplo F_001_A. de manera que solo el investigador responsable conoció si es del grupo de recurrencia o sinusal.

La lectura de las muestras para la determinación de cada uno de los biomarcadores del perfil fibroinflamatorio se realizó por el alumno de doctorado en conjunto con el Laboratorio de Investigación Médica en Inmunología. El procesamiento se realizó por bloques de 40 alícuotas que se descongelaron simultáneamente. El control de calidad de los equipos de laboratorio es de manera anual.

Así mismo se solicitó que en caso de acudir a Urgencias de forma espontánea los enfermos avisaran vía telefónica al alumno de doctorado o al investigador responsable para verificar si hubo recurrencia previa al seguimiento; el alumno de doctorado verificó los registros electrocardiográficos que se toman a todo paciente en Urgencias y la información del expediente clínico. Los casos con uso de antiinflamatorios o esteroides se censaron para el análisis.

Como parte del control de calidad, los electrocardiógrafos y grabadoras de monitoreo Holter y el programa de análisis de estos reciben mantenimiento semestral por parte de técnicos especializados en equipo biomédico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio inicial. Se realizó prueba de normalidad para determinar el tipo de distribución de datos. El análisis univariado de las variables continuas se describieron de acuerdo con su distribución (mediana y percentiles), las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para las diferencias entre grupos en los diferentes tiempos se utilizó U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución. Se realizó Friedman para evaluar las diferencias de los biomarcadores en el tiempo y pruebas posthoc. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

El protocolo fué sometido a evaluación por parte de la CNIC. El presente estudio y los procedimientos propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como con la declaración de Helsinki y sus enmiendas de acuerdo con los siguientes apartados:

- a) Riesgo de la investigación.

De acuerdo con la Ley General de Salud, es un estudio de riesgo mínimo (procedimientos en exámenes físicos o diagnósticos que para este caso son el

interrogatorio y la antropometría, así como toma de muestra sanguínea) por lo que para ello se solicitó la firma de consentimiento informado.

Se incluye, así mismo, la solicitud de autorización para el uso de información documental de los estudios realizados al paciente como parte de la práctica clínica habitual como son el ecocardiograma, los electrocardiogramas y monitoreo Holter, así como, la medicación prescrita, del expediente clínico.

b) Posibles beneficios.

El sujeto de estudio no recibió ningún beneficio directo de su participación, sin embargo, los resultados del proyecto permitirán un aporte al conocimiento de la enfermedad al identificar el comportamiento temporal de estas moléculas después de la cardioversión y en el futuro identificar nuevos predictores y más tempranos de recurrencia de la arritmia después del procedimiento de cardioversión eléctrica.

Cualquier información que se obtenga derivada del estudio que pueda ser relevante para el tratamiento del paciente, le fue proporcionado al médico tratante.

c) Posibles riesgos.

Es un estudio de riesgo mínimo, puesto que la única intervención de los investigadores diferente a la de la práctica habitual es la toma de muestra sanguínea para la determinación de estas moléculas séricas misma que representa menos del 2 % del volumen circulante (10 ml por toma).

d) Balance riesgo-beneficio.

No existe un beneficio directo para el participante, ya que el resultado de este estudio podría proporcionarnos información necesaria para una decisión terapéutica que podría mejorar el pronóstico en el futuro de enfermos con esta patología, y para el Instituto al permitir más adelante la identificación de sujetos que potencialmente pueden beneficiarse de la cardioversión y diferenciarlos de aquellos que no, por lo que al prácticamente no existir riesgos adicionales el balance se inclina al beneficio.

e) Confidencialidad.

Los investigadores se comprometen a resguardar los datos obtenidos de los sujetos de investigación (datos demográficos, variables antropométricas, resultados electrocardiográficos y ecocardiográficos) y que todos serán anónimos; para ello las hojas de recolección de datos fueron identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponderá con los datos que puedan identificar al sujeto de estudio y solo el tutor y el alumno de doctorado tendrán acceso a los mismos.

Se solicitó además un seguimiento telefónico para los sujetos que no cumplieran con sus visitas con la finalidad de disminuir las potenciales pérdidas con el compromiso de que solo el alumno de doctorado auxiliado por trabajo social utilizaron los datos con ese solo fin.

Los investigadores se comprometen a utilizar únicamente las muestras sanguíneas para la determinación de las moléculas séricas, sin embargo en el futuro puede incluir otras citocinas o marcadores de estrés oxidativo por lo que se solicitó el consentimiento para utilizarlas en otros estudios de la misma línea de investigación.

Todas aquellas muestras que no se utilicen serán desechadas de acuerdo a los lineamientos marcados por la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 de Protección ambiental – salud ambiental–residuos peligrosos biológico infecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo, y al manual interno de manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos, con la inactivación a través de la aplicación de hipoclorito de sodio con una concentración de cloro libre al 7% (solución comercial) para una concentración final de 0.7 % por espacio de 30 minutos hasta su destino final (drenaje).

f) Consentimiento informado.

El alumno de doctorado (que no forma parte del grupo de los médicos tratantes de sujetos con FA llevados a cardioversión) fue el encargado de entrevistarse con el sujeto de investigación para solicitar el consentimiento informado en un cubículo ex

profeso de la consulta externa, el mismo día en que se le notificó al sujeto que será llevado a cardioversión eléctrica electiva.

Una vez resueltas las dudas se procedió a la firma en presencia de dos testigos; todos los sujetos reclutados firmaron el consentimiento. El consentimiento informado fue impreso y firmado por duplicado con una copia para el participante y una para el expediente.

g) Selección de participantes.

Los sujetos con el diagnóstico de FA no valvular participantes son derechohabientes del IMSS además de que se realizó un muestreo consecutivo, por lo que todos tuvieron la posibilidad de participar.

h) Conflictos de interés.

No hay conflictos de interés por parte de ninguno de los miembros del equipo de investigación en este proyecto.

Resultados

Se reclutaron un total de 99 sujetos, de 66.7 ± 13.1 años, sexo masculino (55%), con un peso de 75.3 ± 11.7 kg, talla de 1.62 ± 0.09 m, índice de masa corporal (IMC) de 28.4 ± 3.1 kg/m², 30 % con diabetes tipo 2, 83 % hipertensión, 34 % tabaquismo y 34 % dislipidemia, con un CHA2DS2 Vasc de 4.0 (3.0-5.0) y HASBLED de 1.0 (1.0-2.0) con duración de la arritmia de 2 (1-4) años (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos incluidos

	Total n = 99	RS n = 46	FAR n = 53	Valor de p*
Edad, años	66.7 ± 13.1	64.9 ± 14.1	68.2 ± 12.03	ns
Femenino, n (%)	45 (45)	22 (47)	23 (43)	ns
Masculino, n (%)	54 (55)	24 (52)	30 (56)	ns
Peso, kg	75.3 ± 11.7	74.0 ± 11.3	76.5 ± 12.0	ns
Talla, m	1.62 ± 0.09	1.62 ± 0.08	1.63 ± 0.1	ns
SC, m ²	1.8 ± 0.1	1.79 ± 0.1	1.83 ± 0.1	ns
IMC, kg/m ²	28.4 ± 3.1	28.2 ± 1.79	28.6 ± 2.9	ns
Diabetes, n (%)	30 (30)	13 (28)	17 (32)	ns
Hipertensión, n (%)	83 (83)	38 (82)	45 (85)	ns
Tabaquismo, n (%)	34 (34)	17 (37)	17 (32)	ns
Dislipidemia, n (%)	34 (34)	18 (39)	16 (30)	ns
IECA, n (%)	33 (33)	16 (34)	17 (32)	ns
ARA, n (%)	41 (41)	20 (43)	21 (40)	ns
Espironolactona, n (%)	12 (12)	4 (8)	8 (15)	ns
CHA2DS2-Vasc	4.0 (3.0-5.0)	4.5 (3.2-5.0)	3.5 (2.0-4.0)	ns
HASBLED	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	ns
Duración FA, años	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)	ns

Los valores cuantitativos se muestran como media ± desviación estandar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución. RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente; SC: superficie corporal; IMC: índice de masa corporal; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonista del receptor de angiotensina; ACOD: anticoagulantes orales directos; FA: fibrilación auricular. * t Student, U Mann Whitney o ji cuadrada de acuerdo al tipo de variable y su distribución.

Posterior a la cardioversión se registró 53 % de recurrencia de la FA (n=53) en un seguimiento a 6 meses sin eventos embólicos o hemorrágicos. No se observaron diferencias en las características demográficas de los sujetos del grupo en ritmo sinusal comparado con el grupo de recurrencia de FA ni en el tratamiento farmacológico (Tabla 1).

El comportamiento de las características ecocardiográficas de cada uno de los grupos se muestra en la Tabla 2.

Los sujetos reclutados presentaron dilatación de los diámetros de la aurícula izquierda: anteroposterior 44.3 ± 6.2 mm, cefalocaudal 54.9 ± 9.8 mm y mediolateral 43.0 ± 9.4 mm, así como volumen indexado 38.8 ± 14.0 ml/m², reducción de la velocidad de flujo de entrada a la orejuela izquierda 30 (28-39) cm/s y deformación global longitudinal auricular (DGLa) 13.8 ± 8.6 %.

Los sujetos con recurrencia de la FA postcardioversión mostraron mayor dilatación auricular que los sujetos en ritmo sinusal, en el diámetro anteroposterior 46.4 ± 5.8 mm vs 41.9 ± 5.8 mm ($p < 0.001$) y cefalocaudal 58.1 ± 9.0 vs 51.2 ± 9.5 ($p < 0.001$), mayor volumen auricular 43.2 ± 14.5 mm vs 33.8 ± 11.6 ($p = 0.001$) y menor DGLa con $8.7 \pm 5.3\%$ vs 19.7 ± 7.9 % respectivamente. No hubo diferencias en los valores de diámetros y área de la aurícula derecha entre ambos grupos (Tabla 2).

En relación a las características de las dimensiones del ventrículo izquierdo, los sujetos reclutados presentaron hipertrofia concentrica ventricular, sin embargo no hubo diferencia en las dimensiones o espesores del ventrículo izquierdo, ni en la fracción de expulsión entre el grupo de sujetos con ritmo sinusal vs recurrencia (Tabla 2).

Tabla 2. Características ecocardiográficas de los sujetos reclutados

	Total n = 99	RS n = 46	FAR n = 53	Valor de p*
Aurícula izquierda				
DAP, mm	44.3 ± 6.2	41.9 ± 5.8	46.4 ± 5.8	< 0.001
DCC, mm	54.9 ± 9.8	51.2 ± 9.5	58.1 ± 9.0	< 0.001
DML, mm	43.0 ± 9.4	41.5 ± 9.4	44.4 ± 9.3	ns
VAi, ml/m ²	38.8 ± 14.0	33.8 ± 11.6	43.2 ± 14.5	0.001
VOI, cm/s	22.2 ± 7.5	23.3 ± 7.1	21.3 ± 7.8	ns
DGLa, %	13.8 ± 8.6	19.7 ± 7.9	8.7 ± 5.3	< 0.001
Aurícula derecha				
DCC, mm	49.0 ± 8.3	47.4 ± 7.9	50.4 ± 8.4	ns
DML, mm	43.4 ± 8.1	42.0 ± 8.0	44.7 ± 8.1	ns
VAi, ml/m ²	32.1 ± 23.5	30.4 ± 13.9	33.6 ± 14.4	ns
Ventrículos				
DDVI, mm	44 ± 4.0	44 ± 4.2	44 ± 3.9	ns
DSVI, mm	28 ± 4.5	28 ± 4.4	28 ± 4.6	ns
S, mm	12 ± 0.2	12 ± 0.3	12 ± 0.2	ns
PP, mm	12 ± 0.2	12 ± 0.4	12 ± 0.2	ns
VTDVI, ml	90 ± 15.3	89 ± 15.6	91 ± 14.5	ns
VTSVI, ml	29 ± 10.8	28 ± 10.6	29 ± 10.9	ns
VD, mm	29 ± 1.1	29 ± 1.0	29 ± 1.1	ns
FEVI, %	0.66 ± 0.2	0.67 ± 0.2	0.65 ± 0.2	ns

Los valores cuantitativos se muestran como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente; DAP: diámetro anteroposterior; DCC: diámetro cefalocaudal; DML: diámetro mediolateral; VAi: volumen aurícula indexado, VOI: velocidad de la orejuela izquierda. DGLa: deformación global longitudinal pico de la aurícula izquierda. DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; S: septum; PP: pared posterior; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. *t Student

Tabla 3. Comportamiento temporal de los biomarcadores de fibrosis.

	Total n = 99	RS n = 46	FAR n = 53	Valor de p*
Angiotensina II (pg/ml)				
Basal	423 (336-446)	385 (335-453)	426 (345-449)	ns
1 día	370 (338-432)	354 (281-428)	378 (360-486)	ns
7 días	408 (331-457)	368 (301-418)	422 (399-532)	ns
30 días	326 (261-432)	274 (229-423)	371 (287-461)	ns
180 días	374 (308-466)	257 (178-328)	431 (371-497)	0.003
Aldosterona (pg/ml)				
Basal	11.1 (5.8-12.1)	5.4 (4.2-9.8)	11.4 (8.1-12.1)	0.048
1 día	9.3 (5.4-13.3)	5.0 (2.3-6.2)	12.0 (9.3-14.7)	0.004
7 días	11.3 (6.9-13.2)	10.4 (6.9-12.3)	11.5 (6.3-13.9)	ns
30 días	12.2 (9.6-14.4)	9.6 (6.8-12.0)	12.8 (10.9-15.4)	ns
180 días	11.2 (9.8-12.8)	7.5 (5.2-10.5)	12.6 (10.8-13.7)	0.01
PIIINP (pg/ml)				
Basal, pg/ml	6.4 (5.4-7.4)	6.5 (5.3-7.4)	6.1 (5.4-7.4)	ns
1 día,	5.7 (5.2-6.5)	5.9 (5.1-6.8)	5.7 (5.1-6.4)	ns
7 días, pg/ml	6.4 (5.7-7.1)	6.4 (5.3-7.1)	6.4 (5.8-7.9)	ns
30 días, pg/ml	6.1 (5.1-7.0)	5.1 (3.9-7.4)	6.4 (5.8-6.9)	ns
180 días, pg/ml	5.9 (5.0-6.5)	5.9 (5.2-6.7)	5.9 (5.0-6.6)	ns
MMP-9 (pg/ml)				
Basal	4.3 (4.0-4.8)	4.5 (4.3-5.1)	4.2 (3.8-4.7)	ns
1 día	4.0 (3.7-4.3)	4.0 (3.4-4.2)	4.0 (3.7-4.8)	ns
7 días	4.5 (3.8-4.9)	4.6 (3.9-4.9)	4.2 (3.6-5.2)	ns
30 días	4.4 (4.0-5.2)	4.6 (4.2-5.3)	4.4 (3.5-5.2)	ns
180 días	3.9 (3.4-4.6)	4.4 (3.5-4.7)	3.9 (3.4-4.3)	ns

Los valores cuantitativos se muestran como mediana (rango intercuartílico) de acuerdo a su distribución RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente; PIIINP: Propéptido amino-terminal de la procolágena tipo III; MMP-9: metaloproteínasa 9. * U Mann Whitney. ** Sin diferencia intragrupo por Friedman.

Los niveles precordioversión de AngII fueron de 423 (336-446) pg/ml, 370 (338-432) pg/ml a las 24 horas, 408 (331-457) pg/ml a los 7 días, 326 (261-432) pg/ml a los 30 días y 374 (308-466) pg/ml a los 6 meses. Se observó una mayor concentración de AngII en los sujetos con FA recurrente vs sinusal a los 180 días con 431 vs 257 pg/ml ($p=0.003$) respectivamente (Figura 1).

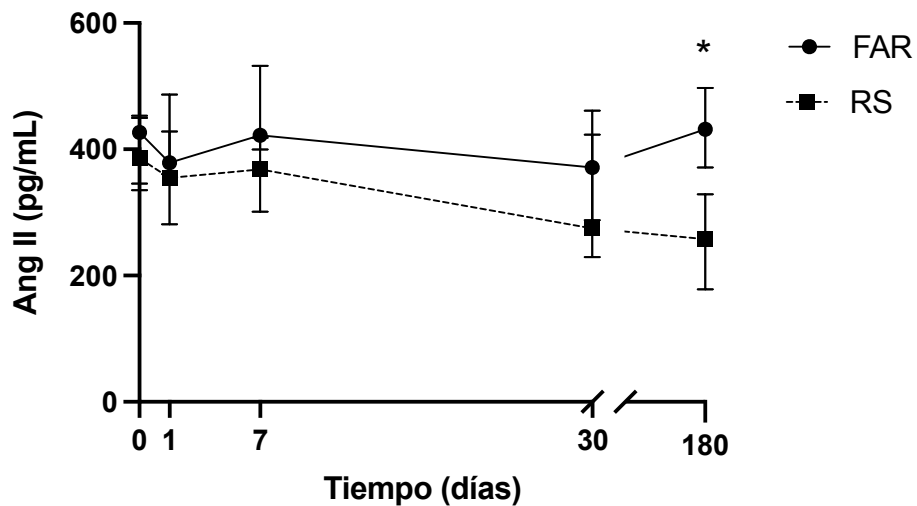


Figura 1. Curso temporal de los niveles séricos de Ang II en sujetos con FA. SR: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente Ang II: angiotensina II. Se observó diferencia significativa entre los grupos hasta los 180 días. * $p = 0.003$ (U Mann Whitney). No hubo diferencias intragrupo (Friedman).

Los niveles de aldosterona fueron de 11.1 (5.83-12.14) pg/ml preprocedimiento, 9.3 (5.4—13.3) a las 24 horas, 11.3 (6.9-13.2) pg/ml a los 7 días, 12.2 (9.6-14.4) pg/ml a los 30 días y 11.2 (9.8-12.8) pg/ml a los 180 días. El grupo de recurrencia tiene una tendencia a presentar mayores niveles de aldosterona comparativamente con el grupo en ritmo sinusal alcanzando diferencias significativas precordioversión con 11.4 vs 5.4 pg/ml ($p=0.048$), a las 24 horas de la cardioversión con 12.0 vs 5.0 pg/ml ($p=0.004$) y a los 180 días con 12.6 vs 7.5 pg/ml ($p= 0.01$) (Figura 2)

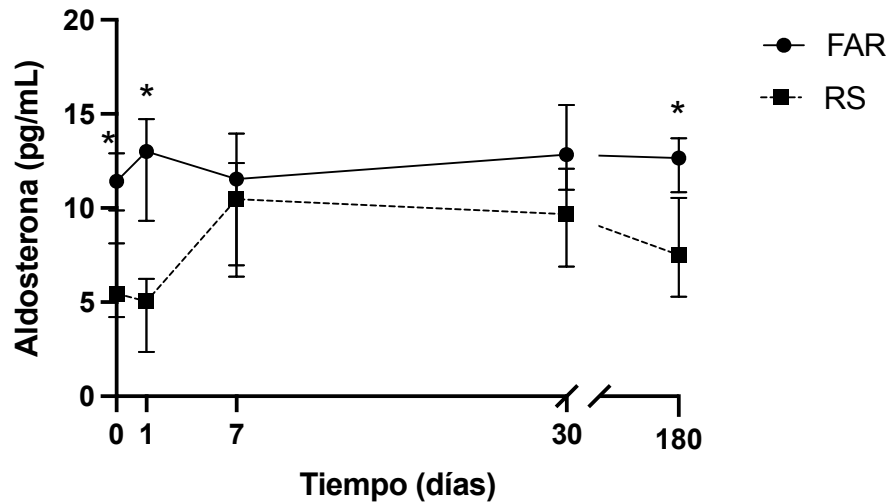


Figura 2. Curso temporal de los niveles séricos de aldosterona en sujetos con FA. RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a los 0, 1 y 180 días. * $p < 0.05$ (U Mann Whitney). No hubo diferencias intragrupo (Friedman).

Los niveles precordioversión de MMP-9 fueron de 4.3 (4.0-4.8) pg/ml, 4.0 (3.7-4.3) pg/ml a las 24 horas, 4.5 (3.8-4.9) pg/ml a los 7 días, 4.4 (4.0-5.2) pg/ml a los 30 días y 3.9 (3.4-4.6) pg/ml a los 180 días. No se encontraron diferencias en los niveles de MMP-9 entre los sujetos con FA recurrente vs sinusal en el seguimiento a 6 meses, según se muestra en la Figura 3.

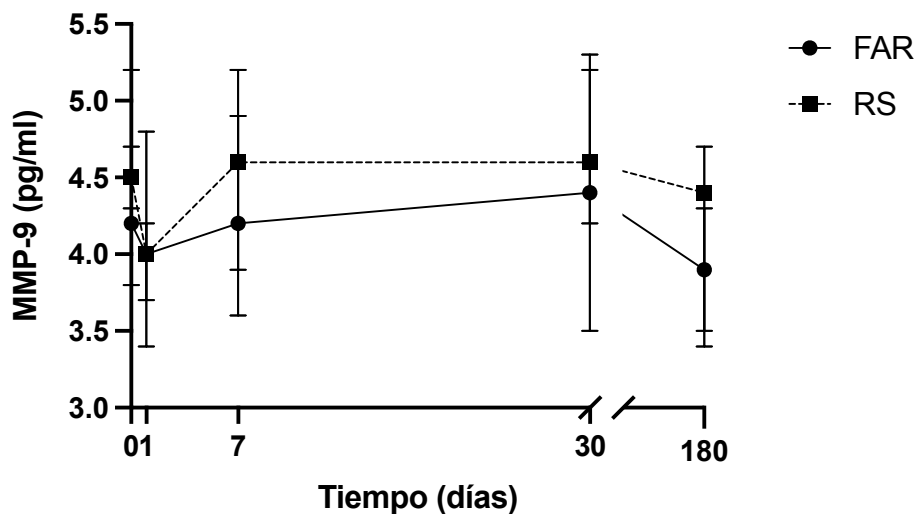


Figura 3. Curso temporal de los niveles séricos de MMP-9 en sujetos con FA. MMP-9: metaloproteínasa 9; RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a los 0, 1 y 180 días (U Mann Whitney). No hubo diferencias intragrupo (Friedman).

Los niveles precordioversión de PIIINP fueron de 6.4 (5.4-7.4) pg/ml, 5.7 (5.2-6.5) pg/ml a las 24 horas, 6.4 (5.7-7.1) pg/ml a los 7 días, 6.1 (5.1-7.0) pg/ml a los 30 días y 5.9 (5.0-6.5) pg/ml a los 180 días. No se encontraron diferencias en los niveles de PIIINP entre los sujetos con FA recurrente vs sinusal en el seguimiento a 6 meses.

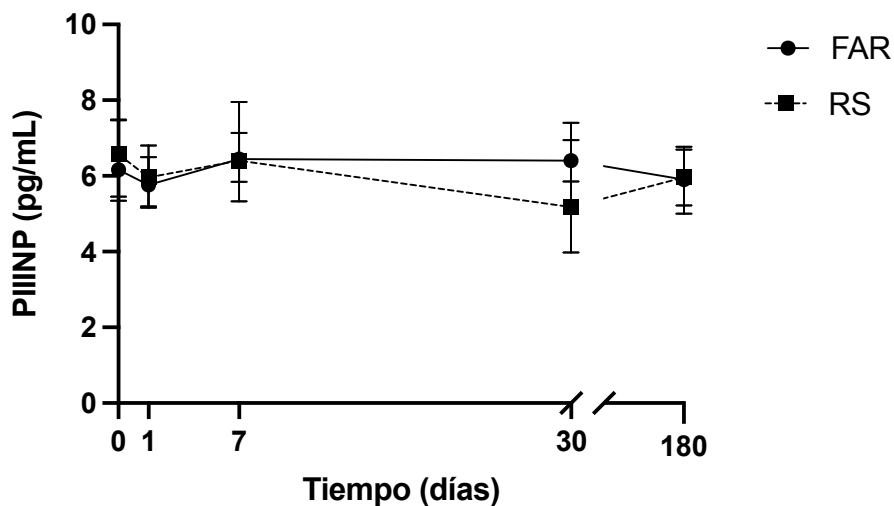


Figura 4. Curso temporal de los niveles séricos de PIIINP en sujetos con FA. RS: ritmo sinusal, FAR: fibrilación auricular recurrente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos a los 0, 1 y 180 días. (U Mann Whitney). No hubo diferencias intragrupo (Friedman).

Discusión

Los sujetos con FA persistente de larga duración no asociada con prótesis mecánica o valvulopatía presentan como parte de la evolución natural de la enfermedad un fenómeno de remodelación auricular cuya fase final es la producción y depósito de colágena resultado de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, producción de TGF beta y activación de los miofibroblastos auriculares.²⁰

Es común que los enfermos con FA en su forma persistente de larga duración cursen con multimorbilidad, como fue el caso de este estudio, en donde se encontró a la hipertensión como la enfermedad más prevalente con un 83 % de los sujetos reclutados, 22 % de diabetes, 30 % de tabaquismo y 61 % de dislipidemia de forma muy parecida lo que reportó el Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa)³⁻⁴ con 63 % para hipertensión, 22 % para diabetes y 32 % de dislipidemia y en consistencias por un estudio reportado previamente por nuestro grupo de investigación, en donde encontramos 87 % de hipertensión, 25 % de diabetes, 20 % de dislipidemia y 35 % de tabaquismo.¹³

De los sujetos reclutados que fueron llevados a cardioversión electiva se obtuvo ritmo sinusal en el 100 % de los casos sin evidencia de complicaciones embólicas en ninguno de ellos. Se presentó recurrencia postcardioversión en el 55 % de los sujetos reclutados, lo que es similar a reportes previos como el estudio publicado por Casaclang-Verzosa et al⁵⁷ en donde se reportó 60 % de recurrencia al año, Smit et al⁴¹ con 59 % de recurrencia al año y Kim y et al⁴² con un 64.9 % de recurrencia. En un estudio previo del grupo de investigación demostramos recurrencia del 58 % a 6 meses de seguimiento.¹³

Los enfermos con FA persistente de larga duración tienen asociados factores anatómicos que se asocian con mayor recurrencia como es la presencia de dilatación auricular con un punto de corte de 40 mm, de acuerdo a reportes preliminares como

el estudio de Ökçün et al ⁶⁶; en nuestro estudio se documentó dilatación de los diámetros anteroposterior, cefalocaudal y mediolateral, con diferencia significativa entre los grupos en el diámetro anteroposterior siendo mayor en los sujetos con recurrencia y una dilatación mayor del diámetro mediolateral lo que podría dar pie a pensar que existe una remodelación auricular diferencial dependiente de la etiología.

Otro dato importante es la velocidad de entrada de la orejuela izquierda disminuida, con valores < 25 cm/seg como predictor de recurrencia ⁶⁶, situación que observamos en los sujetos reclutados con una velocidad 22.2 ± 7.5 cm/s sin diferencia significativa entre ambos grupos.

Por otro lado, en relación a la medición no invasiva e indirecta de la fibrosis auricular a través de la cuantificación de la deformación auricular por speckle tracking, de acuerdo al estudio de Motoki et al ⁷¹ y al previamente reportado por nuestro grupo de investigación¹³, encontramos de manera similar reducción en los valores de deformación auricular con 13.8 ± 8.6 %, habiendo diferencia significativa entre los sujetos con recurrencia comparados con el grupo en ritmo sinusal 8.7 ± 5.3 vs 19.7 ± 7.9 % respectivamente ($p < 0.001$).

Derivado de los fenómenos biológicos que ocurren en la remodelación auricular, existe una sucesión de eventos relacionados con la inflamación, estrés oxidativo y fibrosis, elevación de interleucina 6, malondialdehído, nitrotirosina y Ang II además de altos niveles de expresión del ARNm del receptor AT1. En este estudio se identificó una tendencia a tener niveles más elevados de Ang II y aldosterona en los sujetos con recurrencia postcardioversión eléctrica selectiva comparado con aquellos en ritmo sinusal, siendo más evidente a los 180 días, de manera similar al fenómeno inflamatorio observado por Leftheriotis et al ⁵⁸, salvedad que los fenómenos del eje renina angiotensina aldosterona son temporalmente más tardíos que los de citocinas.

Este hallazgo es consistente con la relación inversa que se observa entre la deformación auricular y la presencia de biomarcadores del eje renina-angiotensina-aldosterona, es decir, a mayores niveles de angiotensina y aldosterona, se espera mayor fibrosis y en consecuencia menor deformación global longitudinal auricular, tal como se observó en este estudio.¹³

AngII se produce localmente por la actividad de las quimasas en el miocardio y su unión al receptor AT1, que ha sido ampliamente estudiado en sujetos con FA⁸⁷, produce inflamación, fibrosis auricular debido a la expresión de la actividad de la proteína quinasa por mitógeno (MAPK), reducción de la actividad de la colagenasa y remodelación eléctrica al acortar el período refractario y el potencial de acción.⁸⁸

El aumento de los niveles de AngII y TGF- β 1 se asocia con una mayor expresión y depósito de colágeno tipo I y III, así como de fibronectina en el miocardio⁸⁹, que puede medirse de forma sustituta a través de los niveles de PIIINP.⁹⁰ Milliez et al⁹¹ reportaron una alta frecuencia de FA en sujetos con hiperaldosteronismo en un estudio retrospectivo, situación que se replicó en la cohorte reportada por Rossi GP et al⁹², en sujetos hipertensos con FA; ambos hallazgos son consistentes con este estudio.

Los niveles elevados de aldosterona se asocian con fibrosis miocárdica y remodelado eléctrico, lo que favorece el mantenimiento y recurrencia de la FA.^{93,94} Teniendo en cuenta el diseño y el propósito del estudio, solo se puede afirmar que existe una asociación entre niveles elevados de AngII y aldosterona en sujetos con recurrencia de FA; sin embargo, puede contribuir al agrandamiento auricular, que a su vez se debe a múltiples factores, incluidas las alteraciones hemodinámicas de la asincronía auriculoventricular y la disfunción diastólica.⁹⁵

Siguiendo esta vía fisiopatológica, algunos metaanálisis han demostrado el valor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina^{64,96,97}, así como los antagonistas de la

aldosterona⁹⁸ para prevenir la recurrencia de la FA; sin embargo, en nuestro estudio el efecto de confusión es limitado porque no hubo diferencia en la prescripción farmacológica entre ambos grupos.

En este estudio no encontramos diferencias en las concentraciones de PIIINP, similar a lo informado por Begg et al ⁹⁹; una razón que justifica este comportamiento es la diferencia en la ventana de tiempo para las determinaciones de biomarcadores. Kawamura et al ⁸⁰, demostraron niveles elevados en sujetos con recurrencia 1 y 2 años después del procedimiento de cardioversión. Sin embargo, es importante señalar que existe evidencia controvertida sobre el comportamiento del PIIINP en la recurrencia de la FA ya sea post-ablación o post-cardioversión ^{80, 99}.

Este estudio aporta conocimiento sobre las variaciones temporales de los marcadores del sistema renina angiotensina aldosterona y la fibrosis auricular, así como su asociación con el fenómeno de recidiva por remodelado auricular, tras un procedimiento de cardioversión eléctrica electiva en una población compleja como la FA persistente de larga evolución.

Es novedoso ya que la mayoría de los datos existentes sobre estas moléculas provienen de estudios con ablación de venas pulmonares, en poblaciones heterogéneas que incluyen mayoritariamente sujetos con FA paroxística y persistente, sin tener en cuenta potenciales factores de confusión.

Por otro lado, la curva de los marcadores nos permite ver la importancia de la ventana temporal para observar las diferencias entre los sujetos que presentan recurrencia frente a los que permanecen en ritmo sinusal a 180 días.

El hecho de que el estudio se haya realizado en un solo centro, con una n relativamente pequeña, está entre las limitaciones del estudio; aunque los pacientes fueron seguidos de manera regular por la consulta externa, con toma de

electrocardiogramas y monitoreo Holter de 24 horas, es posible que no se detecten episodios asintomáticos de FA, por lo que los resultados deben interpretarse bajo este contexto.

Conclusiones

La recurrencia postcardioversión eléctrica electiva en sujetos con FA persistente de larga duración se asocia con niveles mayores de angiotensina y aldosterona comparados con aquellos que mantienen ritmo sinusal a 6 meses postprocedimiento.

Referencias

1. Ball C, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1807-1824.
2. Khaykin Y, Shamiss Y. Costs considerations in the management of atrial fibrillation – impact of dronedarone. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 67-68.
3. Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Nava-Towsend S, Mendoza C, Márquez MF et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control del ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). *Arch Cardiol Mez* 2011; 81: 13-17.
4. Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Flores P. Registro mexicano de fibrilación auricular (ReMeFa). *Gaceta Médica de México* 2014; 150: 48-59.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2106 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
6. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. México: Secretaría de Salud. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50: 213 - 231.
7. January CT, Wann S, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021 [e-pub ahead of print].
8. Fuster V, Ryde'n LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-e367.
9. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins M, Tieleman R, Coelen RJS et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 725-731.
10. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal* 2005; 149: 489-496.
11. Jawad-Ul-Qamar M, Kirchhof P. Almanac 2015: atrial fibrillation research in Heart. *Heart* 2016; 102: 573-580.
12. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understandig of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 394-409.

13. Moreno-Ruiz LA, Madrid-Miller A, Martínez-Flores JE, González-Hermosillo JA, Arenas-Fonseca J, Zamorano-Velázquez N et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking as independent predictor of recurrence after electrical cardioversion in persistent and long standing persistent non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep;35(9):1587-1596
14. Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update. *Circulation* 2015; 133: e38-e360.
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-753.
16. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 3078-3084.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
18. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49-S73.
19. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-745.
20. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology. *Circulation* 2011; 124: 2264-2274.
21. Nattel S. Electrophysiological remodeling: are ion channels static players or dynamic movers? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1553– 1556.
22. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968–74.
23. Ausma J, Litjens N, Lenders MH, Duimel H, Mast F, Wouters L et al. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:2083–94.
24. Li DS, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs—atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87–95.
25. Jalife J. Novel upstream approaches to prevent atrial fibrillation perpetuation. *Heart Failure Clin* 2016; 12: 309-322.
26. Sag CM, Wagner S, Maier LS. Role of oxidants on calcium and sodium movement in healthy and diseased cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 338-349.

27. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitsky V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 943-959.
28. Korantzopoulos P, Letsas K, Tse, FRagakis N, Goudis C, Liu T. Inflammation and atrial fibrillation: a comprehensive review. *Journal of Arrhythmia* 2018; 34: 394-401.
29. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, Bianconi L, Auriti A, Calo L et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421-1424.
30. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 1642-1648.
31. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful electrical cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2005;108: 346-353.
32. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017; 3: 425-435.
33. Lacalzada-Almeida J, García-Niebla J. How to detect atrial fibrosis. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC* 2017;14: 185-194.
34. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2013; 111: 595-601.
35. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 231-239.
36. De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 2011; 89: 754-765
37. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor- β (TGF- β). *Growth factors* 1993; 8: 1-9.
38. Verheule S, Sato T, Everett T, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004; 94: 1458-1465.
39. Rahmutula D, Marcus GM, Wilson EE, Ding CH, Xiao Y, Paquet AC et al. Molecular basis of selective atrial fibrosis due to overexpression of transforming growth factor- β 1. *Cardiovascular Res* 2013; 99: 769-779.

40. Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, Xue X, Han J et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017; 8: 53714.
41. Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Kobold ACM, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012; 14: 810-817.
42. Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Wi J et al. Serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Korean Circ J* 2010; 40:185-190
43. Chen CL, Huang SK, Lin JL, Lai LP, Lai SC, Liu CW et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 742-753.
44. Nakano Y, Niida S, Dote K, Takenaka S, Hirao H, Miura F et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 818-825.
45. Mukherjee R, Herron AR, Lowry AS, Stroud RE, Stroud MR, Wharton JM et al. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 532-537.
46. Lewkowicz J, Knapp M, Tankiewicz-Kwedlo A, Sawicki R, Kaminska M, Waszkiewicz E et al. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2015; 64: 285-291.
47. Sonmez O, Ertem FU, Vatankalu MA, Erdogan E, Tasal E, Kucukbuzcu S et al. Novel fibro-inflammation markers in assesing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2014; 20: 463-470.
48. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: S24-S27.
49. Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 373-375.
50. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 802-809.
51. Kricka LJ. Chemiluminescent and bioluminescent techniques. *Clinical Chemistry* 1991; 37: 1472-1481.
52. Moreno-Ruíz LA, Rodríguez-Piña H, Martínez-Enríquez JE. Fibrilación auricular. Evaluación y tratamiento. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50: 273 - 284.
53. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus the rhythm management controversy. *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42: 23-34.
54. Sopher SM, Comm AJ. Atrial fibrillation: Maintenance sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996;77: 24A–37A.
55. Valencia MJ, Climent PVE, Marin OF, Monmeneu MJV, Martínez MGJ, García MM et al. Eficacia de la cardioversión programada en la fibrilación auricular. Comparación de dos esquemas de tratamiento: cardioversión eléctrica frente a cardioversión farmacológica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 113-120.

56. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 1006-1023.
57. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium. Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1-11.
58. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, Parissis JT, Panou FK, Andreadou IT et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2009; 135: 361-369.
59. Shelton RJ, Kaye GC, Cleland JGF. Controlling persistent atrial fibrillation. *QJM* 2004; 97: 179-180.
60. Kim SK, Pak HN, Park JH, Ko KJ, Lee JS, Choi JI et al. Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace* 2009; 1632-1638.
61. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marín I, Peña G, Bernal E et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-336.
62. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E et al. Losartan and prevention of atrial recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50.
63. Fogari R, Zoppi A, Maffioli P, Mugellini A, Pretti P, Perrone T. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size. *Clin Cardiol* 2012; 35: 359-364.
64. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832 - 1839.
65. Disertori M, Barlera S, Staszewsky L, Latini R, Quintarelli S, Franzosi M. Systematic review and metaanalysis: renin-angiotensin system inhibitors in the prevention of atrial fibrillation recurrences: an unfulfilled hope. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 1: 47-54.
66. Ökçün B, Yigit Z, Küçükoglu MS, Mutlu H, Sansoy V, Güzelsoy D et al. Predictors for maintenance of sinus rhythm after cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 2002; 19: 351-357.
67. Antonielli E, Pizzuti A, Pálincás A, Tanga M, Gruber M, Michelassi C et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1443-1449.
68. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E, Barbieri A et al. Indexed left atrial volume predicts de recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 214-221.

69. Marchese P, Malavasi V, Rossi L, Nikolskaya N, Delle Donne G, Becirovic M et al. Indexed left atrial volume is superior to left atrial diameter in predicting non valvular atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion: a prospective study. *Echocardiography* 2012; 3: 276-284.
70. D'Ascenzo F, Corieto A, Biondi-Zoccal G, Anselmino M, Ferraris F, Di Biase L et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1984-1989.
71. Motoki H, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Chung MK, Marwick TH, et al. Left atrial global longitudinal strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: A 13210.
72. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *Journal of Surgical Research*, 2006; 135: 68-75.
73. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1562-1567.
74. Koyama T, Tada H, Sekiguchi Y, Arimoto T, Yamasaki H, Kuroki K et al. Prevention of atrial fibrillation recurrence with corticosteroids after radiofrequency catheter ablation: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1463-1472.
75. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, Franco OH, Stricker BH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014; 4: e004059.
76. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 312-316.
77. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxidants & redox signaling* 2014; 20: 1268-1285.
78. Loffredo L, Angelico F, Perri L, Violi F. Upstream therapy with statin and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Review of the literature and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders* 2012;12: 1.
79. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 123.
80. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, Onishi K, Onuma Y, Kikuchi M et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012; 14: 1719-1725.
81. Rizos I, Rigopoulos AG, Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Dragomanovits S, Sakadakis EA et al. Hypertension and paroxysmal atrial fibrillation: a novel

- predictive role of high sensitivity C-reactive protein in cardioversion and long-term recurrence. *J Hum Hypertens* 2010;24:447–57.
82. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112: 2157 - 2162.
 83. Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006; 92:1102- 1108.
 84. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two dimensional speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7: 1-6.
 85. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PM. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 577-583.
 86. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echo* 2015; 28: 1-39.
 87. Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, Sessa M, Scavone C, Berrino L et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? *Heart Fail Rev* 2020; 25(2): 367–80.
 88. Novo G, Guttilla D, Fazio G, Cooper D, Novo S. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(3): 345–51.
 89. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, Pregla R, Zurbrügg HR, Warnecke C et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1443–9.
 90. Jabati S, Fareed J, Liles J, Otto A, Hoppensteadt D, Bontekoe J et al. Biomarkers of Inflammation, Thrombogenesis, and Collagen Turnover in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(5): 718–23.
 91. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1243–8.
 92. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; 62(1): 62–9.
 93. Pan CT, Tsai CH, Chen ZW, Chang YY, Wu VC, Hung CS et al. Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2020; 52(6): 357–65.
 94. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2098–108.

95. Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep* 2018;8(1):6366.
96. Zhao D, Wang ZM, Wang LS. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors on essential hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Biomed Res* 2015; 29(6): 475–85.
97. Chaugai S, Meng WY, Sefery AA. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016; 21(4): 388–404.
98. Neefs J, Van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:155–61.
99. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS One* 2018; 13(1): e0189936.

Anexos

1. Cronograma del proyecto

Fechas	2018	2019				2020				2021	
	O-D	E-M	A-J	J-S	O-D	E-M	A-J	J-S	O-D	E-M	A-J
Búsqueda y actualización	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dictamen CNI	X										
Reclutamiento		X	X	X	X	X	X				
Conformación base datos		X	X	X	X	X	X				
Seguimiento y lectura de muestras							X	X	X	X	
Análisis de resultados										X	
Publicación										X	

Planeado
Realizado

X

2. Manual de procedimientos:

a) Alumno de doctorado:

1. Será el encargado de verificar en conjunto con el médico tratante los expedientes de todos y cada uno de los sujetos con FA referidos del primer, segundo o tercer nivel de atención.
2. Verificará en conjunto con el electrofisiólogo los posibles candidatos a cardioversión eléctrica, una vez que de acuerdo al flujograma se hayan descartado aquellos sujetos con cardiopatía estructural.
3. Solicitará el consentimiento informado de participación del estudio en un cubículo ex profeso de la consulta externa a los sujetos candidatos a cardioversión.
4. Verificará en conjunto con el electrofisiólogo los sujetos que no se incluyen de acuerdo a los criterios de selección.
5. Rescatará en formato D-COM el estudio ecocardiográfico de todos los sujetos que serán cardiovertidos para su análisis posterior con la plataforma QLAB de Phillips.
6. Llevará a cabo la somatometría y al acopio de elementos del expediente para el llenado del formato de recolección de datos.
7. Identificará los sujetos en la agenda de las citas para cardioversión para estar presente el día del procedimiento así como del seguimiento habitual del sujeto postcardioversión para definir en conjunto con el electrofisiólogo la presencia o no de recurrencia en los tiempos señalados.
8. Realizará la toma de muestra sanguínea por punción venosa, el transporte a la Unidad de Investigación Médica en Inmunología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, su procesamiento y almacenamiento en los tiempos señalados.
9. Entablará el seguimiento en conjunto con el electrofisiólogo y trabajo social para evitar la pérdida de sujetos del seguimiento.
10. Realizará el análisis fuera de borda de los datos crudos en formato D-COM además del ecocardiografista para la determinación de la DGLa como observador independiente.
11. Efectuará la lectura de los biomarcadores de fibrosis e inflamación en conjunto con el colaborador del laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.
12. Verificará la posibilidad de ocurrencia a Urgencias como espontaneo para identificar recurrencia en el seguimiento antes de las visitas programadas.
13. Elaborará la base de datos electrónica para la captura de los mismos desde las hojas de recolección.
14. Participará activamente en el análisis estadístico que llevara en conjunto con el tutor principal y el Comité Tutor, así como la emisión de resultados y conclusiones.

b) Ecocardiografista:

1. Será el encargado de la realización de los ecocardiogramas transtorácico y transesofágico habituales en el estudio de un sujeto con FA que será cardiovertido.
2. Colaborará con el alumno de doctorado para la grabación del estudio transtorácico en formato DCOM.
3. Realizará la determinación de la DGLa en plataforma QLAB cegado al desenlace y seguimiento de los sujetos.

c) Electrofisiólogo:

1. Es el médico en colaboración con el tratante de los sujetos con FA que serán llevados a cardioversión, funge como colaborador y no participa en la solicitud del consentimiento para la inclusión en este proyecto.
2. Definirá que sujetos con FA son candidatos a cardioversión.
3. Verificará en conjunto con el alumno de doctorado los posibles candidatos a cardioversión eléctrica, una vez que de acuerdo al flujograma se hayan descartado aquellos sujetos con cardiopatía estructural.
4. Verificará en conjunto con el alumno de doctorado los criterios de no inclusión al proyecto.

5. Es el responsable en conjunto con el cardiólogo de urgencias del procedimiento de la cardioversión así como de la vigilancia de la anticoagulación óptima y riesgo de sangrado.
 6. Será el encargado de dar el seguimiento de acuerdo a los lineamientos internacionales para la definición de la recurrencia de la arritmia en los tiempos ya señalados.
- d) Cardiólogo de urgencias:**
1. En conjunto con el electrofisiólogo realizan el procedimiento de cardioversión eléctrica.
- e) Unidad de Investigación Médica en Inmunología**
1. Colabora con el alumno de doctorado en el procesamiento, almacenamiento y lectura de las muestras de suero tomadas de los sujetos de estudio en los momentos señalados.
 2. Supervisa el entrenamiento del alumno de doctorado en la técnica de ELISA para la cuantificación de los biomarcadores de fibrosis e inflamación.
 3. Participa en el control de calidad de la cuantificación de los biomarcadores de fibrosis e inflamación por ELISA.
- f) Tutor de tesis y Comité Tutor**
1. Lleva a cabo la función de supervisión y logística de todo el proyecto, desde la formación del protocolo, supervisa las actividades del alumno de doctorado, verifica el cumplimiento del cronograma y realiza recomendaciones en cada etapa, supervisa la elaboración de la base de datos, análisis estadístico, elaboración de la tesis y publicación de resultados.

Procedimientos:

Ecocardiograma:

Todos los estudios ecocardiográficos se realizarán con el sujeto en decúbito supino y lateral izquierdo, utilizando un sistema de ultrasonido Phillips iE33, con transductor multifrecuencia S5/1. Las imágenes bidimensionales se obtienen en adquisiciones estándar de las cámaras cardíacas, válvulas y de grandes vasos, en los ejes largo paraesternal y apical (4, 2 y 3 cámaras) con una velocidad 80 – 100 cuadros por segundo incluyendo 3 latidos por registro y con monitoreo electrocardiográfico simultáneo. Así mismo se toman adquisiciones en eje corto paraesternal a nivel basal, medio y apical según las características descritas previamente. Se medirán las dimensiones (longitud y volumen) de ambas aurículas y el anillo aórtico al final de la sístole; la raíz aórtica y las dimensiones y grosor parietal de ambos ventrículos se medirán en la telediástole. Se calculan: fracción de expulsión por el método de Simpson modificado, fracción de acortamiento y volúmenes ventriculares finales sistólico y diastólico. En la proyección apical de 4 cámaras se obtiene el registro espectral del flujo de llenado mitral con Doppler pulsado. Se determina el área de las aurículas en sístole y diástole en proyección de 4 cámaras. Para la determinación de los volúmenes auriculares se aplica el método de área-longitud en proyección de 4 y 2 cámaras en sístole y después de promediarlas se indexan a la superficie corporal (fórmula de Mosteller). Se registran proyecciones apicales de 4 y 2 cámaras en secuencias de 3 latidos cada una para el análisis fuera de borda. Del ecocardiograma transesofágico realizado con una sonda S7-2 omni se tomará la determinación de la velocidad de la orejuela izquierda con Doppler pulsado.

Como parte del control de calidad, los equipos ecocardiográficos iE33 reciben calibración y mantenimiento cada 3 meses por técnicos expertos en equipo médico de Philips. Invariablemente cuando se enciende el equipo, el software realiza una “prueba de sistema” de modo tal que cuando se encuentran fallos envía un código de error mismo que se notifica al proveedor de Philips Ultrasound para resolverlo, este sistema de seguridad es un control de calidad para que las imágenes y datos obtenidos sean válidos y precisos. La precisión de las medidas acústicas referida en la Guía de Introducción del Sistema Philips iE33 (4535 613 09871 Rev.A, 2007), se determinó efectuando múltiples mediciones y expresando la desviación estándar (como porcentaje) de acuerdo a la norma Output Display Standard; presión apical de rarefacción en megapascuales (5.4 %), potencia ultrasónica en milivatios (6.2 %), frecuencia central en MHz (< 1 %) e integral de intensidad de pulso en posición apical en J/cm² (3.2%).

Determinación de la DGLa

El cálculo de la DGLa se realizará a través del trazo del borde endocárdico de la aurícula, identificando tres puntos para el trazado automático en el siguiente orden: aurícula izquierda borde septal en su unión con anillo mitral, aurícula izquierda borde lateral en su unión con anillo mitral y finalmente el techo auricular. Se solicita al programa QLAB (Philips) la determinación automatizada con el software de cuantificación avanzada en las proyecciones apical de 4 y 2 cámaras (promedio de 3 latidos cada una) y posteriormente se promediarán los valores para obtener el valor de DGLa.

Electrocardiograma de 12 derivaciones:

Lavado de manos, recolectar el material, informar del procedimiento a realizar y acomodarlo en decúbito supino, retirar objetos de metal portados por el sujeto, descubrir el tórax, antebrazo y piernas, preparar la zona con alcohol o gel, encender la maquina y verificar buen funcionamiento, seleccionar la velocidad del trazado a 25 mm/s y el voltaje a 1mv. Seleccionar "filtro" y modalidad automática.

Colocar los electrodos en los puntos indicados

· Tórax. Derivaciones precordiales.

V 1 – Cuarto espacio intercostal, borde externo derecho.

V 2 – Cuarto espacio intercostal, borde externo izquierdo.

V 3 – Entre V 2 y V 4 .

V 4 – 5 ° espacio intercostal, línea medio-clavicular izquierda.

V 5 – Línea anterior axilar izquierda a la misma altura que V 4.

V 6 – Línea axilar media izquierda a la misma altura que V 4.

· Extremidades (tercio medio antebrazo y pierna)

RA: Muñeca derecha.

LA : Muñeca izquierda.

RF: Tobillo derecho.

LF: Tobillo izquierdo.

Solicitar al sujeto que se relaje, permanezca quieto y respire normalmente evitando hablar durante el procedimiento, efectuar el trazado y controlar que el registro de todas las derivaciones sea correcto. Retirar los electrodos, retirar el gel y limpiar la piel. Indicar o vestir al paciente. Registrar datos en el trazo. Los electrocardiógrafos reciben mantenimiento semestral por técnicos biomédicos.

Monitoreo Holter:

Con el sujeto con el pecho preparado de igual manera al electrocardiograma (rasurado si es necesario) se colocan parches conductores de acuerdo al modelo en específico los que se conectan a un monitor de registro, el cual funciona mediante energía obtenida de algún tipo de batería. Se sujeta la grabadora la cual se puede colgar al cuello o llevar en la cintura. Mientras se está utilizando el monitor, éste irá registrando la actividad eléctrica cardíaca y la persona debe llevar un registro diario de las actividades que hace durante el periodo de toma del examen. Pasadas veinticuatro horas desde el inicio del examen, se analiza en el software específico los trazos electrocardiográficos para su descarga e impresión.

Toma de muestras sanguíneas, transporte, procesamiento y almacenamiento

Se tomara sangre venosa por punción de la vena basilica o cefalica en cinco momentos durante el estudio: tiempo 0 precardioversión, tiempo 1 a 1 día postcardioversión, tiempo 2 a los 7 días postcardioversión, tiempo 3 a 1 mes postcardioversión, tiempo 4 a 6 meses postcardioversión. La cantidad de muestra sanguínea será de 10 ml por toma y será separada en 2 tubos de 5 ml, sin anticoagulante. Las muestras se transportarán en una gradilla con recipiente hermético a temperatura ambiente a la Unidad de Investigación Médica en Inmunología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y a las dos horas después de ser tomadas se llevarán a centrifugación a

1000 rpm por 15 minutos para la obtención de suero y posteriormente su separación en alícuotas de 700 microlitros congeladas a -70 °C, codificadas y almacenadas hasta su procesamiento, a esta temperatura se garantiza la calidad de una muestra por espacio de 12 meses. Se ha garantizado un espacio para almacenamiento de las muestras a propósito del estudio y los refrigeradores están en la red de frío de la Unidad de Investigación en Inmunología, por tanto con un control de calidad en el almacenamiento y seguridad de las mismas.

Cada alícuota será etiquetada con un código alfanumérico correspondiente al sujeto de estudio por categoría (FAP = FA persistente, FAPLD = FA persistente de larga duración; C=control), el número consecutivo de reclutamiento y el tiempo de toma de la muestra (0 = precardioversión; 1 = 1 día postcardioversión; 2 = 7 días postcardioversión; 3 = 1 mes postcardioversión; 4 = 6 meses postcardioversión) por ejemplo FAP_25_0. Las muestras solo se podrán descongelar una vez al momento de la lectura de biomarcadores.

Procedimiento de cuantificación de biomarcadores por Sándwich-CLIA

La lectura de las muestras para la determinación de cada uno de los biomarcadores del perfil fibroinflamatorio se realizará por el alumno de doctorado en conjunto con el Laboratorio de Investigación Médica en Inmunología. Por cada kit es posible procesar 40 muestras de 100 microlitros, los estándares de referencia y sus respectivos duplicados (como control de calidad), de modo que el procesamiento se realizará por bloques de 40 alícuotas que se descongelaran simultáneamente.

La cuantificación por Sándwich-CLIA se realizará de acuerdo al procedimiento señalado en el inserto de los kits de cuantificación de los biomarcadores. Una vez descongeladas las muestras (por única ocasión) se mantendrán junto con los reactivos a temperatura ambiente antes de su uso. Se centrifuga la muestra de nuevo tras la descongelación antes del ensayo. Todos los reactivos se mezclarán girando suavemente antes de pipetear y evitando la formación de espuma. Se dará lectura a las muestras por duplicado.

1. Muestra: Se añadirán 100 microlitros del estándar, blanco o la muestra por pocillo. Las soluciones se añadirán a la parte inferior de la placa de micro ELISA, evitando tocar la pared interior y la formación de espuma tanto como sea posible. Se mezclará suavemente y se cubrirá la placa con el sellador integrado en el kit. Se incubará durante 90 minutos a 37 °C.

2. Detección de Ab biotinilado: Se retirará el líquido de cada pocillo, sin periodo de lavado. Inmediatamente se añadirán 100 microlitros de Ab de detección biotinilado a cada pocillo y se cubrirá con el sellador de placas. Se golpeará suavemente la placa para asegurar una buena mezcla e incubaremos durante 1 hora a 37 °C.

3. Lavado: Se aspirará cada pocillo y se realizará un período de lavado, repitiendo el proceso tres veces. Se lavará llenando cada pocillo con tampón de lavado (aproximadamente 350 microlitros). La eliminación completa de líquido en cada paso es esencial. Después del último lavado, se extrae el tampón de lavado por aspiración o decantación. Se invertirá la placa contra un papel absorbente limpio.

4. Conjugado HRP: Se añadirán 100 microlitros de solución de trabajo HRP Conjugado a cada pocillo. Se cubrirá con el sellador de placas y se incubará durante 30 minutos a 37 °C.

5. Lavado: Se repetirá el proceso de lavado durante cinco veces llevada a cabo en el paso 3.

6. Sustrato: Se añadirán 90 microlitros de solución de sustrato a cada pocillo y se cubrirá con un nuevo sellador de placas para incubar durante 15 minutos a 37 °C, protegiendo a la placa de la luz. El tiempo de reacción puede ser reducido o ampliado de acuerdo con el cambio de color real, pero no más de 30 minutos. Cuando el gradiente aparente aparece en los pocillos estándar se detendrá la reacción.

7. Detener la reacción: Se añadirán 50 microlitros de solución de parada a cada pocillo, el color se vuelve amarilla inmediatamente. El orden de adición de la solución de parada debe ser el mismo que la solución de sustrato.

8. OD de medida: Se determinará la densidad óptica (valor OD) de cada pocillo a una vez, usando un lector de micro-placas ajustado a 450 nm. El lector de micro-placas se preparará con antelación, precalentando el instrumento y estableciendo los parámetros de prueba.

3. Consentimiento informado



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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“Comportamiento temporal postcardioversión de AngII, TGF- β 1, MMP-9 y PIIINP séricas y su asociación con la recurrencia en sujetos con fibrilación auricular no valvular”.

Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI. Fecha_____

Lo estamos invitando a participar en este estudio junto con otras 243 personas; porque usted tiene una enfermedad llamada fibrilación auricular, que es cuando el corazón pierde su ritmo (arritmia) y su médico considero que es candidato para regresarlo al ritmo normal. Uno de los problemas frecuentes es que a pesar de que el procedimiento sea exitoso, la arritmia puede volver a presentarse en los siguientes días o meses. Este estudio pretende saber si algunas sustancias que se miden en la sangre tienen concentraciones diferentes entre quienes les regresa la arritmia y quienes mantienen su ritmo normal lo cual ayudará en el futuro al tratamiento de enfermos como usted.

En caso de aceptar, su participación consistirá en:

- a) Contestar algunas preguntas sobre su enfermedad y medicación, así como autorizar el uso de los datos de los estudios que se realizan habitualmente durante el seguimiento de su enfermedad.
- b) Autorizar la toma de muestras de sangre de una de las venas de los brazos en cantidad de 10 ml (2 cucharaditas) en cuatro ocasiones que son: el día del procedimiento para regresarlo a su ritmo y 1, 7, 30 y 180 días después del procedimiento (4 citas). Las muestras de sangre se procesarán para obtener suero y serán almacenadas en un congelador para después ser utilizadas para la medición de sustancias que circulan en la sangre, así mismo solicitamos su autorización para poder usarlas en estudios futuros en esta línea de investigación.
- c) El investigador responsable (Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz) se comunicará con usted por vía telefónica para dar un seguimiento paralelo al que usted lleva de manera habitual en el hospital con su médico tratante con la finalidad de verificar si la arritmia regresa y para recordarle las citas de las tomas de sangre a 1, 7, 30 y 180 días después del procedimiento. En caso de tener síntomas (brincos o palpitaciones, falta de aire, dolor en el pecho) antes de sus citas, usted puede acudir las 24 horas del día los 365 días del año al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI y/o con el Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz de lunes a viernes de 7:00 a 14:00 horas en el segundo piso de Hospitalización Adultos, teléfono 56276900 extensión 22164.

Las molestias que puede presentar debidas a la obtención de la sangre son dolor en el sitio de punción o un moretón que se resuelve en un par de días, por lo que el riesgo es mínimo. En caso de haber alguna complicación asociada por la punción recibirá la atención especializada en el IMSS.

Usted no tendrá un beneficio directo de la investigación, pero los resultados del estudio nos darán a conocer qué enfermos pueden beneficiarse más con el procedimiento para regresarlos a su ritmo normal con el menor riesgo de que la arritmia regrese.

Los resultados de las sustancias medidas en su sangre serán proporcionados a su médico tratante en caso necesario.

Su participación es totalmente voluntaria. Para poder participar solo necesita ser derechohabiente del IMSS, tener la arritmia que se explicó al inicio y que su médico lo haya considerado como candidato a regresarlo a su ritmo normal. Si usted decide no participar en el estudio no se afectará la atención médica en ningún momento y seguirá sus citas habituales con su médico tratante. Si al inicio acepta participar y posteriormente cambia de opinión usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto afecte la atención habitual por su médico tratante.

Todos los datos que usted nos proporcione son confidenciales y solo el investigador responsable (Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz) y el tutor de investigación (Dr. Francisco Blanco Favela) tendrán acceso a ellos de modo que nadie conocerá los mismos. Los investigadores de este estudio nos comprometemos a que los datos de identificación (nombre y afiliación) y personales de localización proporcionados por usted serán utilizados única y exclusivamente para los fines del seguimiento de la investigación.

“Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido contestadas a mi entera satisfacción. Se me ha otorgado copia de este formato y al firmar estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe”.

En caso de colección de material biológico:

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

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

Investigador Responsable:

Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz. H Cardiología CMNSXXI IMSS. 56276900 Ext 22167

Colaboradores:

Dr. Francisco Blanco Favela, Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de
Pediatría CMNSXXI IMSS. 56276900 Ext 22447

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

4. Hoja de recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE CARDIOLOGIA CMNSXXI.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Protocolo: "Comportamiento temporal postcardioversión de AngII, TGF-β1, MMP-9 y PIIINP séricas y su asociación con la recurrencia en sujetos con fibrilación auricular no valvular."

Folio	Fecha	Edad	Género

Fármacos	
IECA	
ARA	
Espironolactona	
Betabloqueador	
Estatina	
Warfarina	
Acenocumarina	
Rivaroxaban	
Apixaban	
Otro	

Fibrilación auricular	
Duración (meses)	

Antecedentes	
Diabetes mellitus	
Hipertensión arterial	
Tabaquismo	
Dislipidemia	
Síntomas	
NYHA	
Palpitaciones	

Somatometría	
Peso (kg)	
Talla (m)	
SC (m ²)	
IMC (kg/m ²)	
TAS (mm Hg)	
TAD (mm Hg)	
TAM (mm Hg)	
FC (lpm)	

Medidas auriculares	
AI_ap (mm)	
AI_cefalocaud (mm)	
AI_mediolat (mm)	
AD_cefalocaud (mm)	
AD_mediolat (mm)	
VAI (ml)	
VAI_index (ml/m ²)	
VAD (ml)	
VAD_index (ml/m ²)	
Area_AI (mm ²)	
Area_AI_index (mm ² /m ²)	
Area_AD (mm ²)	
Area_AD_index (mm ² /m ²)	
Vel_orejuela (cm/s)	

Medidas ventriculares		Anexos	
DD VI (mm)		RAo (mm)	
DS VI (mm)		AAo (mm)	
S (mm)		PSAP (mm Hg)	
PP (mm)		Función diastólica Onda E (cm/s) <input type="text"/> T. desaceleración (ms) <input type="text"/> TRVI (ms) <input type="text"/> E/E' <input type="text"/>	
DD VD (mm)			
VDFVI (ml)			
VSFVI (ml)			
FEVI			
FAC			

Válvulas			
	GMax (mm Hg)	GMed (mm Hg)	Insuficiencia
Mitral			
Aorta			
Pulmonar			
Tricuspide			

Doppler tisular					
	Lateral	Septal	Inferior	Anterior	Promedio
Onda S (cm/s)					
Onda E' (cm/s)					

Deformación auricular	
Apical 4C (%)	
Apical 2C (%)	
DGLa	

Recurrencia	
Fecha cardioversión	
Tiempo recurrencia	
ECG	
Holter	
Síntomas y ECG	

Moléculas					
	0 días	1 día	7 días	30 días	180 días
AngII					
TFGβ1					
MMP-9					
PIIINP					



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Miércoles, 21 de febrero de 2018

Ref. 09-B5-61-2800/201800/000397

M.C. Luis Antonio Moreno Ruíz
DIVISION DE CARDIO NEUMOLOGIA, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Comportamiento temporal postcardioversión de AngII, TGF-beta1, MMP-9 y PIIINP séricos y su asociación con la recurrencia en sujetos con fibrilación auricular no valvular.**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2018-785-006.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Anexo comentarios:

Aprobado

SNN/ iah. F-CNIC-2017-193

Atentamente,

Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comité Nacional de Investigación Científica

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext.21210 correo@scnic.gob.mx