



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION MÉDICA

“CREACIÓN DE UNA COHORTE INSTITUCIONAL DE SEGUIMIENTO DE  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EXPULSIÓN  
PRESERVADA (ICFEP) Y SÍNDROME METABÓLICO”

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

**LUIS ALEJANDRO CHANONA ESPINOSA**

TUTOR:

MARTIN ROSAS PERALTA

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



---

## **Índice**

Resumen.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Objetivos.....	4
Hipótesis.....	4
Justificación.....	5
Marco teórico.....	6
Metodología.....	17
Pacientes y métodos.....	18
Características del diseño .....	18
Criterios de selección.....	19
Muestra.....	19
Instrumentos para la recolección de datos.....	19
Flujograma del protocolo del estudio.....	21
Análisis estadístico.....	22
Aspectos éticos.....	22
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	22
Apéndices.....	24-33
Bibliografía.....	34



## **Resumen**

### ***Creación de una cohorte Institucional de Seguimiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión Preservada (ICFEP) y Síndrome Metabólico.***

**ANTECEDENTES:** A pesar de la importancia de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP), nuestra comprensión de su patofisiología es incompleta y el tratamiento óptimo sigue siendo en gran medida indefinido. La muy alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en ICFEP tales como hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia y diabetes tipo II, han establecido posibles vínculos fisiopatológicos en donde la disfunción endotelial es un factor común. Las alteraciones microcirculatorias han quedado bien establecidas sobre todo cuando se analiza la falla microvascular en otros órganos tales como el riñón, de ahí el surgimiento de síndromes de enlace orgánico como el denominado síndrome cardiorenal. En México en general la tasa de síndrome metabólico se estima ser mayor a 36% de la población adulta. Más de la mitad de ellos se estima son portadores de disfunción diastólica. Siendo que la mortalidad por ICFEP es de 3-14% año y la morbilidad asociada a descompensación aguda es de 36% año. Por lo que la creación de cohortes de seguimiento son ya una necesidad prioritaria.

**OBJETIVO:** El objetivo general en esta primera fase es la creación de una cohorte de pacientes con síndrome metabólico e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada para su seguimiento y control.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluirán pacientes enviados a nuestro centro, procedentes de clínicas de primer nivel o segundo nivel de atención, que cumplan con los criterios de selección. En una visita previa se hará por parte de los investigadores para mayor claridad el tipo de pacientes, y el mínimo de estudios a realizar en su clínica de adscripción.

A todos se les realizará historia clínica completa, exámenes de laboratorio de rutina, estudio ecocardiográfico integral incluyendo doppler tisular para evaluación de parámetros en reposo esfuerzo de disfunción sistólica y diastólica, siendo este último la población de interés (Pacientes con ICFEP).

**RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:** El estudio se llevará a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios paraclínicos que se utilizarán forman parte de la atención del paciente, con excepción de los estudios de perfil Neurohormonal para lo que se buscaran recursos.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO DE INVESTIGADORES:** los investigadores cuentan con publicaciones relacionadas con el tema de insuficiencia cardíaca y con el síndrome metabólico. Así mismo tienen amplia experiencia en la detección y evaluación de pacientes con ICFEP. Los médicos cardiólogos ecocardiografistas tienen amplia experiencia en la realización y evaluación de estudios ecocardiográficos de pacientes con éste diagnóstico.



## **Planteamiento del problema**

A pesar de la carga global que representa la insuficiencia cardiaca y la evidencia acumulada del incremento exponencial de ICFEP en el mundo, en México no se cuenta con registros nacionales fidedignos de estas afecciones, ni existen cohortes que se encuentren en seguimiento.

La hipótesis de unificación señala que es la alteración en la función endotelial la que demarca los trastornos en la microcirculación y en consecuencia la liberación de mediadores bioquímicos neurohormonales en los que el sistema renina angiotensina aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelinas y sistema adrenérgico participan inicialmente como sistema de contra regulación pero con el tiempo en sistemas nocivos que favorecen la remodelación anormal, perpetuando así el inicio de la progresión del daño miocárdico.

No existe un Gold estándar de tratamiento para ICFEP, por lo que el médico ante este escenario se limita a tratar los factores de riesgo cardiovascular, Siendo estos los principales promotores de daño en la función endotelial, inflamación y respuesta Neurohormonal; de acuerdo a esta premisa consideramos primordial la creación de una cohorte de seguimiento de pacientes con síndrome metabólico con síntomas de insuficiencia cardiaca en los cuales se encuentre preservada de la función ventricular izquierda, con el fin de establecer sus características basales y su comportamiento en el tiempo, esta cohorte permitirá conocer más el contexto de esta entidad en nuestro medio.

Bajo la pregunta de investigación:

*\* ¿Cuáles son las características basales (clínicas y bioquímicas) de los pacientes con síndrome metabólico y que proporción de este grupo presenta ICFEP?*

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

La creación de una cohorte de pacientes con síndrome metabólico e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada para establecer sus características basales seguimiento, estudio y control.

### **Objetivo particular.**

Conocer las características funcionales medidas por ecocardiografía integral de la fase sistólica y diastólica de pacientes portadores de Síndrome Metabólico e identificar la proporción de pacientes con criterios clínicos y ecocardiograficos de ICFEP; Así como sus características bioquímicas basales.

## **HIPÓTESIS**

**Hi.-** más del 50% de los pacientes con síndrome metabólico que presenten historia de disnea al esfuerzo presentaran ICFEP de acuerdo a los criterios diagnósticos actuales.

**Ha.-** menos del 50% de los pacientes con síndrome metabólico que presenten historia de disnea al esfuerzo presentaran ICFEP de acuerdo a los criterios diagnósticos actuales.



---

## **Justificación**

Los factores de riesgo cardiovascular tales como, hipertensión, diabetes, Dislipidemia y obesidad, son altamente prevalentes y de consecuencias catastróficas en lo referente a carga de la enfermedad tanto económica, social e individual. Así, aunque los avances en el conocimiento de cada uno ha sido indudable en los últimas dos décadas, se tienen problemas graves incluso en su detección. Lo anterior se magnifica si tomamos en cuenta que son entidades cuya coexistencia es lo común en nuestro medio. De hecho son componentes del síndrome metabólico. En México en general la tasa de síndrome metabólico se estima ser mayor a 36% de la población adulta. Más de la mitad de ellos se estima son portadores de disfunción diastólica. Siendo que la mortalidad por IC-FEP es de 3-14% año y la morbilidad asociada a descompensación aguda es de 36% año, el estudio de alternativas terapéuticas está ampliamente justificado. Más aún la creación de cohortes de seguimiento es ya una necesidad prioritaria.

El estudio con ecocardiograma se ha vuelto el estándar de oro como método no invasivo de detección de disfunción diastólica a través del estudio del flujo transmitral mediante ecocardiografía Doppler, mediciones indirectas de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas mediante Doppler tisular, así como mediciones volumétricas de la aurícula izquierda, todas en su conjunto indicadores de disfunción diastólica; en nuestro hospital contamos con el equipo y personal altamente especializado, por lo que la realización de esta estudio es piedra angular en este protocolo.



## **Marco Teórico**

### **Definiendo la insuficiencia cardiaca**

La insuficiencia cardiaca actualmente es considerada un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier alteración ya sea funcional o estructural en el proceso de llenado o de eyección de la sangre a través del corazón. Las manifestaciones cardinales son la presencia de disnea o fatiga, los cuales limitan la tolerancia al ejercicio, así como la retención de líquidos, que puede llevar al paciente a la congestión pulmonar, esplancica o edemas periféricos. El espectro clínico de presentación es muy amplio, desde pacientes con presencia de intolerancia al ejercicio sin presentar signos de sobrecarga de volumen, hasta aquellos con franca retención de líquidos<sup>1</sup>.

El síndrome clínico puede ser secundario a alteraciones en el pericardio, miocardio, endocardio, valvulopatías o de los grandes vasos<sup>1</sup>.

Es importante mencionar que acorde a la definición previamente dada, insuficiencia cardiaca no es sinónimo de disfunción ventricular izquierda que tradicionalmente es entendida como Fracción de Expulsión disminuida, o por dilatación de las cavidades izquierdas, sino por cualquier alteración ya sea anatómica o funcional durante el ciclo cardiaco ( fase sistólica / diastólica) , que tendrán como consecuencia la presencia de signos y síntomas. Está por demás decir que el concepto es por demás complejo, pudiéndose presentar ambas en un continuo dentro de la evolución de la enfermedad (disfunción diastólica, disfunción sistólica, IC-FER) o coexistir ambas en un mismo punto.

### **Epidemiología: ICFER (Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida) vs ICFEP(Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada)**

Aproximadamente un 1-2% de la población adulta de los países desarrollados tiene IC, pero la prevalencia aumenta hasta más del 10% entre las personas de 70 años o más, y al menos la mitad de estos tendrá una fracción de expulsión reducida, la enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus (DM) probablemente sean factores contribuyentes. La IC-FEP parece tener un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la IC-FER. Los pacientes con IC-FEP son más mayores, y más frecuentemente mujeres y obesos comparados con los que tienen IC-FER. Tienen menos probabilidades de tener una cardiopatía coronaria y más de hipertensión y fibrilación auricular (FA)<sup>2</sup>.

Hasta hace algunos años se pensaba que el curso clínico y mortalidad para aquellos pacientes con ICFEP era más benigno que aquellos con ICFER, sin embargo estudios recientes demuestran lo contrario, encontrando que Los pacientes con ICFEP presentan tasas de mortalidad al cabo de un año de 29% (versus 32% en los pacientes con IC sistólica), y de 65% al cabo de cinco años (versus 68%)<sup>3</sup>. La prevalencia de esta entidad en la población General en Estados Unidos ese estima en 1.1% a 5.5%<sup>4</sup>, en México no disponemos de este dato hasta la actualidad.

Una función diastólica normal no es un hallazgo poco común en la comunidad; En la cohorte de Olmsted, se documentó que el 20.8% de los individuos padece disfunción diastólica ligera, en un 6.6% moderada y solo el 0.7% severa; comparativamente la prevalencia de una fracción de expulsión menor al 50% fue del 6% y solo 2% se reportó con fracción de expulsión menor al 40%. Del total, el 5.6% se les documento disfunción diastólica con fracción de expulsión preservada<sup>5</sup>.



La presencia de disfunción diastólica incrementa el riesgo de falla cardíaca y la mortalidad por todas las causas, incluso después de su ajuste por edad, sexo, y Fracción de expulsión. La disfunción diastólica ligera se ha asociado a un aumento de 8 veces el riesgo de muerte cuando se le compara con una función cardíaca normal, y diez veces cuando progresa a moderada o severa<sup>6</sup>.


Hasta este punto es importante tener en claro que disfunción diastólica no es sinónimo de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada, sin embargo si es un componente importante para integrar su diagnóstico (como se explicara en párrafos posteriores), y que su identificación confiere un importante factor pronóstico.

Como ya se mencionó en párrafos anteriores, los factores de riesgo difieren para aquellos con IC-FEP comparados con aquellos con IC-FER. En un estudio de la cohorte de Framingham, se observó que los predictores independientes para IC-FEP fueron presión sistólica elevada (odds ratio [OR] 1.13 por 10 mmHg), fibrilación atrial (OR 4.23), y sexo femenino (OR 2.29). El IAM previo (OR 0.32) y el bloqueo completo de la rama izquierda (OR 0.21) fueron pobremente asociados a IC-FEP. Los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo diabetes, tabaquismo e hipertensión comúnmente preceden el inicio de tanto IC-FER como IC-FEP, es importante aclarar que estos factores pre inicio no son capaces de distinguir uno del otro<sup>7</sup>.


Actualmente la sobrevida de los pacientes con IC-FEP no se ha logrado modificar en los últimos años a pesar de los diferentes tratamientos propuestos (a diferencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca Sistólica), encontramos que este subgrupo de pacientes, son los que presentan un pronóstico más ominoso durante su evolución y por lo tanto un reto para el clínico.

**Diagnóstico: IC-FEP**

De acuerdo a la sociedad europea de cardiología se necesitan 4 requisitos para integrar el diagnostico de IC-FEP:

1. Síntomas típicos de insuficiencia cardíaca	
2. Signos típicos de insuficiencia cardíaca	
3. FEVI normal o ligeramente reducida y ventrículo izquierdo no dilatado.	
4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda, crecimiento auricular), disfunción diastólica.	
<b>Tabla 1</b>	

De acuerdo a la ACCF/AHA la insuficiencia cardíaca se clasifica y se define de acuerdo al cuadro siguiente:

<i>Clasificación</i>	<i>FE (%)</i>	<i>Descripción</i>	
IC con fracción de expulsión reducida	<=40%	Referido como IC sistólica, es el único subgrupo de pacientes en los que la terapia se ha demostrado eficaz.	
IC con fracción de expulsión conservada	>=50%	Referido con IC diastólica, hasta la fecha no existe terapia eficaz para este grupo de pacientes	
IC-FEP "bordeline"	41-49%	Grupo intermedio, sus características, patrones de	





		tratamiento y resultados son similares al grupo de ICfEP.	
ICfEP, recuperado	>40%	Pacientes que evolucionan de ICfEP a ICfEP, hasta la actualidad subgrupo de pacientes poco estudiado.	
			<b>Tabla 2</b>

Validar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada es difícil, ya que requiere evidencia de IC en presencia de una función sistólica ventricular normal o cerca de lo normal. Actualmente existe controversia si las alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, distensibilidad al llenado, o rigidez medida por cateterismo o por ecocardiografía son parámetros necesarios para el diagnóstico.

Hasta hoy en día, la evaluación aislada mediante ecocardiografía es capaz de identificar aquellos pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca, más no necesariamente aquellos con IC clínica.

### **Fisiopatología: ICfEP**

Hoy en día, existe controversia si la insuficiencia cardíaca diastólica y la sistólica forman parte de una misma entidad, como parte de una misma historia natural de la enfermedad, o si son dos entidades completamente diferentes. De acuerdo a las evidencias actuales, en los que claramente se ha observado que cada una de ellas presenta un perfil epidemiológico, histológico, molecular, de estructura y función ventricular, incluso de eficacia terapéutica distintos, podemos inclinarnos a que son dos entidades completamente independientes. En la tabla 3 se enumeran las características de cada una de ellas<sup>8</sup>.

El entendimiento de la Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICfEP), tradicionalmente conocida como “falla cardíaca diastólica”, ha evolucionado en las últimas décadas; hoy en día se sabe que la disfunción diastólica es solamente uno de sus componentes, en los que la función sistólica de reserva, la frecuencia cardíaca de reserva, el ritmo, la rigidez de las pared ventricular y de los vasos sanguíneos, la alteraciones en la vasodilatación, la hipertensión pulmonar, disfunción endotelial, el músculo esquelético juegan también un papel importante en el desarrollo de esta entidad. Algunos autores han sugerido que la ICfEP es una manifestación extrema del llamado “envejecimiento cardiovascular”, por lo cual debería ser considerada la última etapa de un envejecimiento cardíaco prematuro o presbica<sup>9</sup>.

A continuación mencionamos los principales componentes fisiopatológicos de ICfEP.

**Tabla 3 - Comparación de las características de los pacientes con ICfEP y IC sistólica**

Características	ICfEP	IC sistólica
<b>Función sistólica</b>		
Fracción eyección	N (o ↓)	↓↓
Volumen de eyección	N (o ↓)	↓ (o N)
Contractilidad	N	↓
<b>Función diastólica</b>		
Presión telediastólica VI	↑↑	↑
Constante tiempo de relajación	↑↑	↑
Espesor relativo de la pared <sup>1</sup>	↑	↓
Tasa de llenado ventricular	↓↓	↓
Rigidez ventricular	↑↑	↓
Rigidez del miocardio	↑	N
<b>Remodelado ventricular</b>		
Volumen del VI	N (o ↓)	↑↑
Masa del VI	↑	↑
Geometría del VI	Concéntrica	Excéntrica
Cardiomiocitos	↑ Diámetro	↑ Largo
Colágeno matriz extracelular	↑↑	↓ (o N o ↑)
BNP	↑	↑↑
Edad	Frecuentemente añosos	Todas edades, típicamente 50-70 A
Sexo	Frecuentemente mujeres	Más frecuente en hombres
<b>Comorbilidades</b>		
Hipertensión	+++	++
Diabetes	+++	++
Infarto miocardio previo	+	+++
Obesidad	+++	+
Insuficiencia renal	++	0
Fibrilación atrial	++	+
Enfermedad pulmonar crónica	++	0

VI - ventrículo izquierdo; N - normal; ↑ - aumentado; ↓ - disminuido; BNP - brain natriuretic peptide; El espesor relativo de la pared describe la geometría del ventrículo izquierdo y es definida como la razón entre el espesor del ventrículo izquierdo y el diámetro de la cavidad ventricular izquierda.



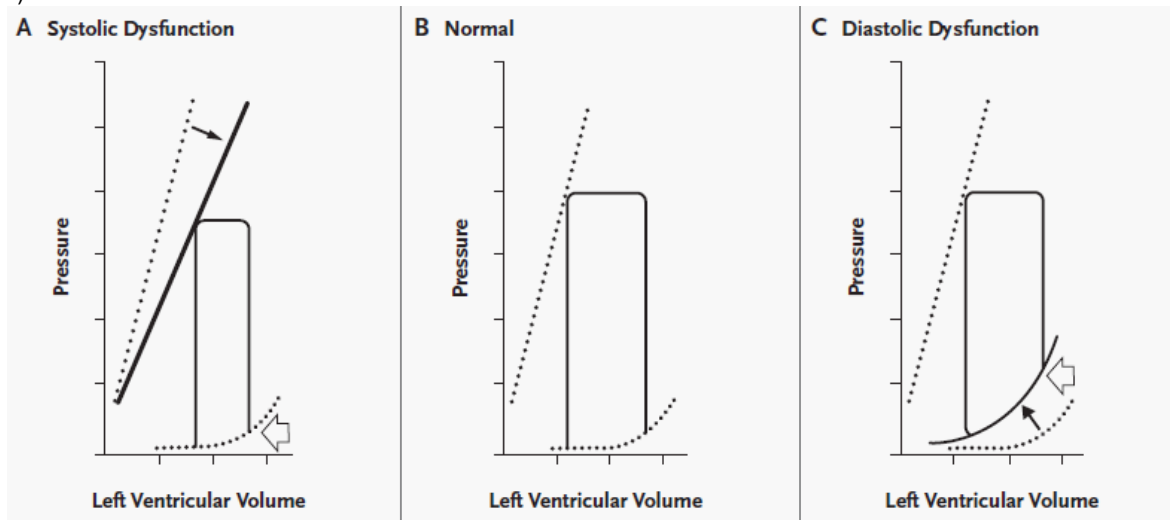
### \*Estructura del ventrículo izquierdo y remodelado.

En los primeros estudios descriptivos en pacientes con lcFEP sugerían como hallazgo típico la hipertrofia ventricular concéntrica con cámaras cardiacas de tamaño normal. Sin embargo publicaciones recabadas desde el 2007 demuestran que los pacientes con lcFEP también presentan remodelado concéntrico en ausencia de hipertrofia, incluso VI de tamaño normal. A nivel estructural los cardiomiocitos son más gruesos y menos elongados que los pacientes con ICFER, y que el contenido de colágeno se encuentra incrementado cuando se les compara con grupos controles<sup>9</sup>.

### \*Limitación en la función diastólica

La disfunción diastólica es definida como la incapacidad del ventrículo izquierdo para llenarse con un adecuado volumen de precarga (Volumen tele diastólico) a presiones bajas aceptables<sup>10</sup>. La función diastólica es conceptualizado como un proceso activo, durante el cual existe una caída de presión (relajación), durante la diástole temprana, y que se encuentra relacionado a la disociación de los miofilamentos y a la recaptura de calcio, y al retroceso pasivo relacionado con las propiedades visco elásticas que se encuentran gobernados por cambios mecánicos de la sarcomera hacia la matriz extracelular, las cámaras cardiacas y el pericardio<sup>9</sup>.

Las alteraciones en las propiedades elásticas del corazón generalmente son causadas por una combinación de masa miocárdica incrementada y alteraciones en la red de colágeno extra miocárdico. Esto trae como resultado que la curva de presión/volumen se desplace hacia arriba y a la izquierda, la complianza de las cámaras izquierdas disminuya, el tiempo de llenado se altere, y la presión diastólica se aumente<sup>11</sup>(imagen 1).



### CURVAS DE PRESIÓN –VOLUMEN DEL VI.

**Imagen 1.-** en la disfunción diastólica (panel C) la relación presión –volumen en diástole es desplazada hacia arriba y a la izquierda (flecha negra). Existe una capacidad disminuida al llenado del VI a bajas presiones de la aurícula izquierda. La presión tele diastólica es elevada (flecha abierta)<sup>11</sup>.



De manera fisiológica, cuando la frecuencia cardíaca aumenta (como sucede durante el ejercicio), el ventrículo izquierdo favorece la relajación esto con la finalidad de que la presión intraventricular decaiga de una forma más acelerada. En los pacientes con lcFEP este componente está perdido, por lo que se contribuye al aumento de presiones en el ventrículo izquierdo y aurícula izquierda<sup>9</sup>. De esta forma el ventrículo izquierdo sano actúa como una aspiradora que previene la hipertensión de la aurícula izquierda, potenciando su succión en respuesta al aumento del retorno venoso y al ejercicio.

La rigidez pasiva en la diástole ventricular se pensó originalmente que era causado por el aumento en el colágeno y de la calidad de la matriz extracelular, sin embargo estudios recientes han demostrado que en los pacientes con lcFEP la rigidez de los cardiomiocitos se debe a una hipofosforilación de la titina, una macromolécula sarcomérica, la cual está relacionada con una deficiencia de GMPc, trayendo como consecuencia aumento en el estrés oxidativo<sup>12</sup>.

La disfunción diastólica se presenta de forma universal en los pacientes con lcFEP, ya que se documenta únicamente en dos terceras partes durante un estudio ecocardiográfico en reposo. Sin embargo muchos pacientes con lcFEP desarrollan presiones altas de llenado con el estrés o ejercicio físico, indicando que se encuentran en una etapa temprana de la enfermedad<sup>13</sup>.

#### **\*limitaciones en la función Sistólica**

Un número grande de pacientes con disfunción diastólica tienen un volumen latido bajo y gasto cardíaco bajo a pesar de manejar una fracción de eyección normal, además de la incapacidad para aumentar su gasto cardíaco durante el ejercicio; esto es debido a la incapacidad del Ventrículo izquierdo para reducir su volumen en tele sístole (VSF), más que una limitación en incrementar el volumen Diastólico Final. Como es de entenderse, la succión creada en diástole ante un Volumen Sistólico Elevado es menor, por lo que en estas condiciones se mantienen hipertensa la aurícula izquierda. Este mecanismo asociado a la incompetencia crono trópica limitan el volumen latido de reserva y el gasto cardíaco durante el estrés<sup>14</sup>.

Los pacientes con disfunción diastólica ya sea que cursen o no con Insuficiencia cardíaca tienen pobre tolerancia al ejercicio, esto por dos razones; la primera es que la elevada presión intraventricular durante la diástole así como la elevada presión en el circuito pulmonar causa una reducción en la complianza pulmonar, lo cual incrementa el trabajo respiratorio manifestándose clínicamente como disnea, obligando a los pacientes a limitar el esfuerzo; un segundo mecanismo propuesto es que un inadecuado gasto cardíaco lleva a la fatiga de los músculos de las piernas, y de los músculos accesorios de la respiración<sup>11</sup>.

#### **\*Di sincronía ventricular.**

Aunque la di sincronía (bloqueo avanzado de la rama izquierda del Haz de His) es un hallazgo poco común en pacientes con lcFEP estudios recientes apuntan a que la di sincronía mecánica entre sístole y diástole es bastante frecuente. La magnitud de la di sincronía está relacionada con el grado de la disfunción<sup>15</sup>.

#### **\*Disfunción auricular izquierda y fibrilación auricular.**

De acuerdo a lo hasta ahora analizado, podemos deducir que la aurícula izquierda es una estructura anatómica que se ve seriamente afectada en la disfunción diastólica, por ser puente entre la circulación pulmonar y el ventrículo izquierdo. Al tener constantemente presiones elevadas de llenado en el ventrículo izquierdo, se mantiene a la aurícula izquierda hipertensa, haciendo que esta estructura se dilate, se pierda la reserva contráctil sobre todo en el estrés, y por último se desarrolle fibrilación atrial, con lo que se pierde la contribución de la patada auricular al gasto cardíaco (20 -25%); es lógico deducir que los pacientes que



cursan con IcFEP y que desarrollan fibrilación atrial presentan deterioro de su clase funcional, pobre tolerancia al ejercicio, mayores tasas de disfunción ventricular derecha y aumento en la mortalidad <sup>9,11,16</sup>.

#### **\*disfunción ventricular derecha y enfermedad vascular pulmonar.**

La hipertensión pulmonar es un hallazgo frecuente en pacientes con IcFEP, principalmente durante el ejercicio, no es difícil entender el mecanismo por el cual se genera la HAP, entendiendo que las presiones altas de llenado en el ventrículo izquierdo se transmiten retrógradamente por la circulación pulmonar de esta forma aumentando la postcarga del ventrículo derecho. Este es un hallazgo que se presenta hasta en el 50% de los pacientes referidos a un laboratorio de hemodinámica.

El grado de hipertensión pulmonar tiene impacto sobre la mortalidad en este grupo de pacientes, se ha determinado que por cada aumento de 10 mmhg en la presión de la arteria pulmonar le confiere un aumento en mortalidad del 28% a 3 años<sup>9</sup>.

Se ha demostrado que la función ventricular derecha está comprometida en pacientes con IcFEP, incluso tomando en cuenta el grado de hipertensión pulmonar; la transmisión de la presiones a través de la circulación pulmonar y el mecanismo de interdependencia ventricular juegan un papel importante en el desarrollo de esta afección.

#### **\*Restricción del pericardio**

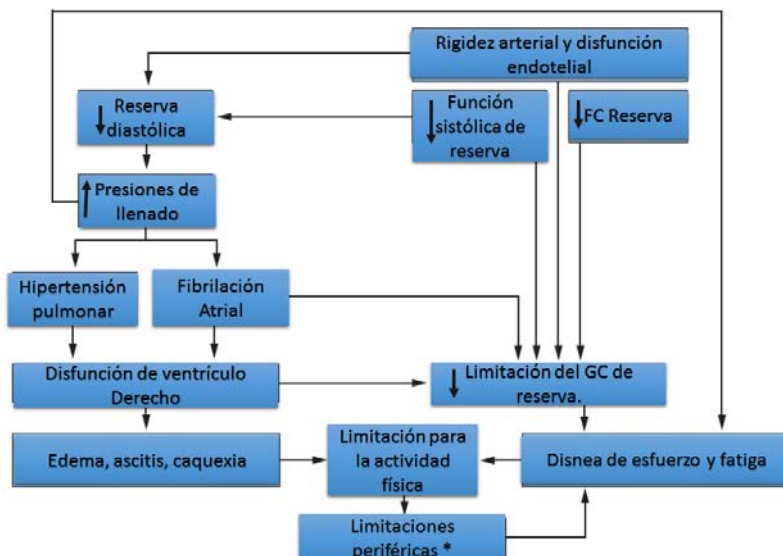
El crecimiento ventricular derecho y de la aurícula izquierda incrementan el volumen cardiaco total, incluso con un ventrículo izquierdo de tamaño normal, esto crea un fisiología restrictiva, favoreciendo la interdependencia ventricular en el cual los cambios de volumen o presión en el Ventrículo derecho afectan a los del ventrículo izquierdo, sobre todo durante el ejercicio<sup>17</sup>.

#### **\*Disfunción y rigidez vascular**

En adición a la falta de reserva contráctil en pacientes con IcFEP, se ha observado que existe además incompetencia para la vasodilatación el cual contribuye a la incapacidad para reducir el Volumen Sistólico de reserva y por lo tanto del volumen latido, es decir existe un adecuado acoplamiento ventrículo-arterial, esto se ha asociado a disfunción endotelial, ya que se ha documentado en este subgrupo de pacientes una reserva limitada de Oxido nítrico<sup>9-16</sup>.

#### **\*incompetencia cronotrópica**

En la mayoría de los estudios, más no en todos, se ha documentado una falta de aumento en la frecuencia cardiaca al esfuerzo en los pacientes con Ic FEP, además de presentar una tasa de recuperación alterada, la cual refleja una disfunción autonómica; ambos mecanismos contribuyendo a la falta de reserva en el volumen latido<sup>9</sup>.



cardiaca al esfuerzo en los pacientes con Ic FEP, además de presentar una tasa de recuperación alterada, la cual refleja una disfunción autonómica; ambos mecanismos contribuyendo a la falta de reserva en el volumen latido<sup>9</sup>.

#### **\*Otros factores**

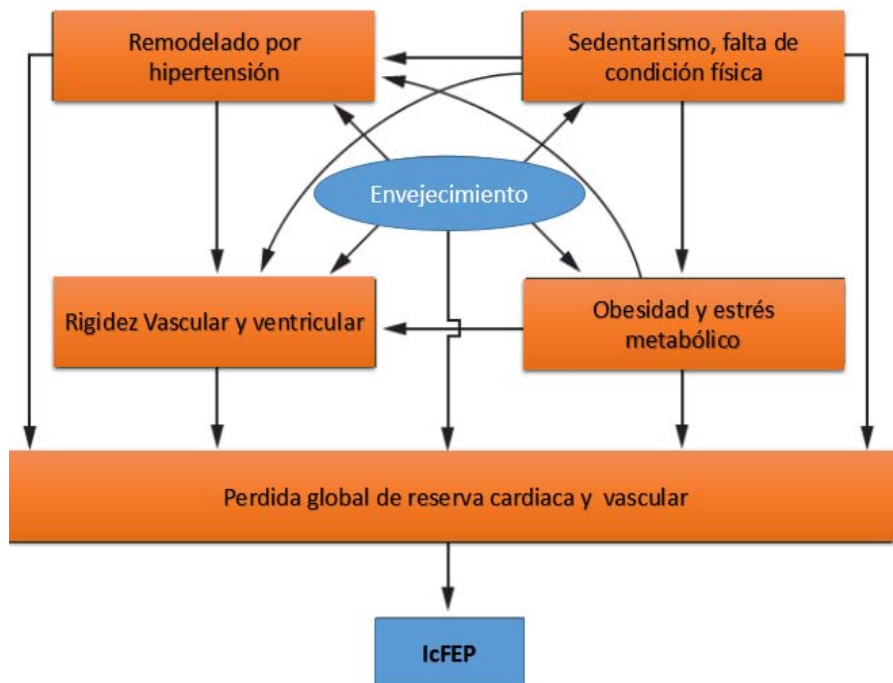
Existen otros elementos en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión



preservada, de los más destacables se encuentran<sup>8, 11, 16</sup>:

- La disminución de la capacidad aeróbica, medida por el consumo de oxígeno pico ( $V_{O2}$ ),
- Disminución de la masa muscular, sobre todo de las extremidades inferiores.
- La obesidad y sus comorbilidades acompañantes (hipertensión, síndrome metabólico, sedentarismo).
- El envejecimiento cardíaco (imagen 3).

**(Imagen 2). Fisiopatología de la IcFEP.**- FC.- frecuencia cardíaca GC.- Gasto Cardíaco, \* referente a la disminución de la capacidad aeróbica y disminución de la masa muscular.



**(Imagen 3).**- Interacción entre factores de riesgo, envejecimiento cardíaco y pérdida de la reserva cardiovascular. IcFEP.- Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada.

Como es de notarse la IcFEP no solamente se resume en disfunción diastólica como se pensaba en décadas pasadas, si no que existe varios elementos que en conjunto conllevan al aumento de presiones de llenado en las cavidades izquierdas, falla en los mecanismos de reserva tanto vascular periféricos como de bomba, alteraciones en el consumo de oxígeno y del metabolismo, incluso de expresión de proteínas estructurales intramiocárdicas (como el caso de la titina) que en su conjunto traen como consecuencia la expresión última de esta entidad: disnea, fatiga así como pobre tolerancia al ejercicio, sin duda seguirán saliendo a la luz muchos más elementos en la fisiopatología de esta entidad, que hoy en día es mucho más compleja que el simple argumento de disfunción diastólica” con la que se explicaba en décadas pasadas.

### **Evaluación Ecocardiográfica de la disfunción Diastólica**

Como ya mencionamos en párrafos anteriores insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada no es sinónimo de disfunción diastólica ni viceversa. Sin embargo, la ecocardiografía es una herramienta muy útil



en el campo clínico, ya que ayuda a identificar a pacientes potencialmente en riesgo de desarrollar lcFEP, además de ser útil en el seguimiento de pacientes con diagnóstico ya establecido.

Como ya se mencionó previamente el desempeño óptimo del ventrículo izquierdo depende de su capacidad para alternar entre dos estados: (1) una cámara distensible durante la diástole que permite el llenado ventricular con bajas presiones en la AI; y (2) una cámara rígida (con una presión de rápido incremento) en sístole que eyecta el volumen sistólico a presiones arteriales.

La principal consecuencia fisiológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado. Las presiones de llenado se consideran elevadas cuando la presión media de enclavamiento capilar pulmonar (presión wedge, PMECP) es  $>12$  mm Hg o cuando la PFDVI es  $>16$  mm Hg<sup>18</sup>. Queda claro que en sujetos sanos, las presiones de llenado se modifican mínimamente con el ejercicio, lo cual no sucede en pacientes con disfunción diastólica y que explican enteramente la presencia de síntomas (disnea & fatiga).

A continuación se realiza una breve revisión sobre los principales parámetros utilizados en laboratorio de ecocardiografía para la evaluación de la función diastólica.

#### **\*Hipertrofia ventricular izquierda**

Aunque la disfunción diastólica no es infrecuente en pacientes con una pared ventricular de grosor normal, la hipertrofia del VI se encuentra entre sus principales causas. En pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, puede observarse hipertrofia concéntrica (incremento de la masa y del engrosamiento parietal relativo) o remodelado concéntrico (masa normal con incremento del engrosamiento parietal relativo). Por el contrario, la hipertrofia excéntrica del VI, suele estar presente en pacientes con FE disminuida. Debido a la alta prevalencia de hipertensión, especialmente en la población anciana, la hipertrofia del VI es habitual y la cardiopatía hipertensiva es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca diastólica<sup>2, 19,20</sup>.

En el miocardio patológicamente hipertrofiado, la relajación del VI se encuentra frecuentemente enlentecida, lo cual reduce el llenado diastólico temprano. Ante una presión AI normal, estos cambios llevan a que una mayor proporción del llenado del VI pase a depender de la diástole tardía, luego de la contracción auricular. Por lo tanto, la presencia de un llenado temprano predominante en estos pacientes indica que existen incrementos en las presiones de llenado<sup>19</sup>.

#### **\* Aurícula izquierda**

De acuerdo a la fisiopatología de lcFEP el tamaño y volumen auricular es un parámetro importante en la evaluación Ecocardiográfica de esta entidad. Es importante recalcar que de acuerdo a estudios observacionales se ha demostrado que un índice de volumen de la aurícula izquierda igual o superior a  $34$  mL/m<sup>2</sup> constituye un factor predictor independiente de mortalidad, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico<sup>20</sup>.

#### **\*presión pulmonar**

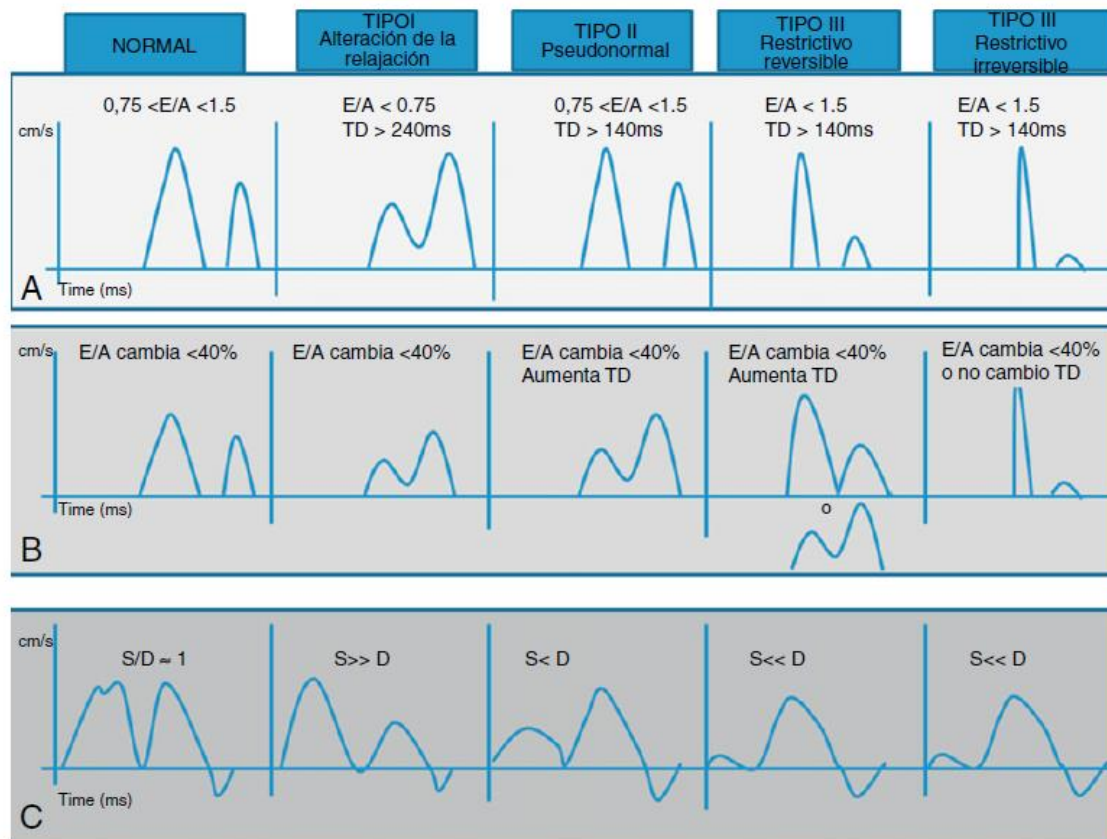
La PASP en reposo es también un predictor de pronóstico y un indicador de presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo. En un estudio llevado a cabo en el condado de Olmsted, Minnesota EUA, se estudiaron 2042 pacientes durante un periodo de 9 años, se encontraron como predictores independientes de aumento en la PSAP la edad, la presión de pulso y la relación  $e/e'$  medida por Doppler tisular. Incrementos en la PSAP se asociaron a alta mortalidad (hazard ratio, 2.73 por cada 10 mm Hg;  $P < 0.001$ )<sup>21</sup>.

#### **Análisis Doppler del del flujo transmitral**



Los patrones de flujo mitral son identificados por la relación E/A mitral y el Tiempo de desaceleración TD. Estos incluyen la relajación normal, la alteración de la relajación del VI, el patrón de llenado pseudonormalizado , y el patrón de llenado restrictivo del VI.

Es un hecho bien establecido que la velocidad de flujo E mitral refleja principalmente el gradiente de presión Aurícula- ventrículo izquierdo (A-I) durante la diástole temprana, y por lo tanto se ve afectada por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI. La velocidad de flujo A mitral refleja el gradiente de presión AI-VI durante la diástole tardía, y se ve afectada por la distensibilidad del VI y la función contráctil de la AI. El Tiempo de desaceleración de la onda E está influenciado por la relajación del VI, las presiones diastólicas del VI luego de la apertura de la válvula mitral, y por la compliance del VI (es decir, la relación entre la presión y el volumen del VI). Las alteraciones en los volúmenes de fin de sístole y/o de fin de diástole del VI, el rebote elástico del VI, y/o las presiones diastólicas del VI afectan directamente las velocidades (ej: la onda E) y los intervalos de tiempo (ej: el TD y el TRIV) del flujo mitral. En la siguiente imagen se resumen los patrones de llenado identificados por Doppler pulsado<sup>22</sup>.



**Imagen 3.-** Representación esquemática del flujo transmitral (A), con maniobra de Valsalva (B) y flujo de las venas pulmonares (C). En un sujeto normal el cociente E/A es ligeramente superior a 1. Cuando se produce una alteración de la relajación ventricular el cociente E/A es menor de 1 y el flujo de las venas pulmonares muestra un descenso de la onda D sin que se aprecien cambios durante la maniobra de Valsalva. Según progresa la alteración de la relajación ventricular, el patrón de llenado cambia hacia un tipo similar a la curva normal, pero con la maniobra de Valsalva se convierte en un patrón tipo I (patrón pseudonormal). Cuando la función diastólica se altera más y afecta a la distensión o «compliance» del VI, el cociente E/A es mayor de 1,5 (patrón restrictivo) y en el grafica del flujo pulmonar se observa una disminución del flujo sistólico y aumento de la onda diastólica «D» ( $S < D$ ). Si se producen variaciones con la maniobra de Valsalva, el patrón se considera restrictivo reversible; en caso contrario sería irreversible



### **\*análisis de flujo de las venas pulmonares**

Por el análisis del flujo en las venas pulmonares pueden ser obtenidos múltiples parámetros, pero aquel que ha demostrado ser más confiable es el análisis de la diferencia entre la duración de la onda A reversa del flujo en las venas pulmonares y la duración de la onda A del flujo transmitral (cociente Ar pulm - A mitral), que cuando es mayor a 30 mseg traduce presiones de llenado aumentadas<sup>18</sup>.

### **\*Velocidad de progresión de flujo (Vp)**

Por medio del Doppler color combinado con el modo M puede ser medida la velocidad de progresión del flujo en el ventrículo izquierdo (Vp) durante la diástole. Una Vp > 50 cm/s puede ser considerada como normal. En pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, una relación E/Vp  $\geq$  2,5 puede predecir un PCWP > 15 mmHg<sup>19</sup>.

### **\*Velocidades a nivel del anillo mitral por Doppler tisular y relación E/e'**

El parámetro ecocardiográfico más utilizado para evaluación de la función diastólica es el cálculo de la relación E/e', que cuantifica la relación entre la velocidad de la onda E del flujo transmitral y la velocidad de la onda e' obtenida por Doppler tisular. Aplicando el Doppler pulsado tisular, en el lado septal o en el lado lateral del anillo mitral, es posible evaluar la velocidad de desplazamiento del anillo mitral y calcular las velocidades de las ondas sistólica (S), diastólica precoz (E', e' o Ea) y diastólica tardía (A', a' o Am). Ya ha sido demostrado que la relación E/e' se relaciona con las presiones de llenado del VI, independientemente de los valores de la fracción de eyección. Un valor E/e' > 15, a nivel de la pared septal, indica presiones de llenado aumentadas (cuña estimada >20 mmhg), mientras un E/e' < 8 se asocia a presiones normales. Cuando la e' es evaluado a nivel de la pared lateral, en vez de la pared septal, debe ser usado un punto de corte de E/e' lat > 15 (cuña inferida >15mmhg) ya que las velocidades de desplazamiento son mayores a nivel lateral<sup>23</sup>.

Es muy importante tener en cuenta que con solo un parámetro aislado no se puede concluir en relación al diagnóstico de una disfunción diastólica ventricular izquierda; por ejemplo un paciente con disnea de esfuerzo, función sistólica ventricular conservada, aurícula izquierda dilatada y presión sistólica pulmonar elevada, sin evidencia de una disfunción valvular mitral significativa, es el paciente en el que la búsqueda de una disfunción diastólica ventricular izquierda debe ser minuciosamente buscada.

## **TRATAMIENTO**

A diferencia de los que sucede con la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, en la ICPEP el bloqueo del eje renina-angiotensina es poco útil en términos de reducción de los eventos clínicos o de la mortalidad, como fue demostrado en los estudios con perindopril (PEP-CHF)<sup>24</sup>, con irbesartan (I-PRESERVE)<sup>25</sup> o candesartan<sup>26</sup> (CHARM-Preserved). Resultados similares se observaron con el uso del antagonista de la aldosterona espironolactona, según los resultados del estudio TOPCAT<sup>27</sup>.

Los betabloqueantes tendrían ventajas teóricas en este grupo de pacientes ya que al disminuir la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica aumentan el tiempo de la diástole y reducen el consumo miocárdico de oxígeno, sorprendentemente no existen hasta la actualidad ensayos clínicos controlados que avalen su uso en este contexto. En un subanálisis del estudio SENIORS, se observó que en el subgrupo de pacientes con una FE > 35% los beneficios de los Betabloqueantes fueron semejantes, lo que parece demostrar que la eficacia de este fármaco es independiente de la fracción de eyección<sup>28</sup>.





El tratamiento con diuréticos parece mejorar los síntomas, sin tener impacto en la mortalidad o evolución clínica de estos pacientes solos o en combinación con IECA o ARA 2, de acuerdo a los resultados del Hong kong diastolic heart failure study<sup>29</sup>.

Recientemente un nuevo fármaco, el “LCZ696”, inhibidor del receptor de angiotensina II y de la neprilisina, ha mostrado ser superior al enalapril en supervivencia y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica. El **LCZ696** es una combinación fija de **valsartan** (un ARA2) y **sacubitril** (AHU-377), un inhibidor de la neprilisina (endopeptidasa neutra que degrada varios péptidos endógenos vasoactivos, entre ellos los Péptidos Natri uréticos). Esto supone un hito, ya que este nuevo fármaco ha demostrado su superioridad contra el “gold standard” en el manejo de lCFER: el IECA, esto de acuerdo a los resultados del estudio PARADIGM-HF recientemente publicados<sup>30</sup>.

La fase preliminar y primera experiencia de este fármaco en pacientes con lCFEP se publicó en el año 2012. El objetivo de este primer estudio fue analizar el efecto del fármaco en los niveles de NT-proBNP en un grupo reducido de pacientes con lCFEP.

El PARAMOUNT fue un estudio en fase II, randomizado y doble ciego que incluyó 301 pacientes con IC en clase funcional II-III con FEVI > 45% y valores de NT-proBNP > 400pg/ml. Los pacientes se aleatorizaron a recibir LCZ696 o valsartan durante 36 semanas con el objetivo principal de evaluar los cambios en los valores de NT-proBNP desde la situación basal a la semana 12 de tratamiento. Se observó un descenso significativo en los valores de NT-proBNP a las 12 semanas en los pacientes que recibieron LCZ696 en comparación con valsartan (ratio LCZ696/valsartan: 0.77 [IC 95% 0.64-0.92], p=0.005). Además LCZ696 fue bien tolerado con un perfil de efectos adversos similar a valsartan<sup>31</sup>.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio PARAGON, un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que pretende evaluar la eficacia y seguridad de LCZ696 comparado con valsartan, sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC (Clase II-IV NYHA) con FEp (FEVI ≥45%)<sup>32</sup>.

En conclusión, no existe en la actualidad tratamiento que disminuya la mortalidad y curso clínico de los pacientes con lCFEP, la intervención de los clínicos se limita hasta el momento en tratar los factores de riesgo para desarrollar esta entidad (diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico), con el fin de retrasar su aparición. El fármaco LCZ696 que ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con lCFER, parece prometedor para su aplicación a pacientes con lCFEP, sin embargo tendremos que esperar los resultados del estudio PARAGON para confirmar esta observación, ¿Por fin habrá llegado el fármaco que revolucione el tratamiento de la IC con FEVI preservada?



## Metodología

### Pacientes y Métodos.

Se incluirán pacientes de ambos sexos con edad entre 30 y 65 años portadores de Síndrome Metabólico (ver tabla) que refieran disnea de medianos a mínimos esfuerzos. En general ATP-III define Síndrome Metabólico si al menos 3 de las siguientes están presentes:

Obesidad central: CC > 102 cm en hombres y

88 cm en mujeres.

Concentraciones elevadas de TGC:  $\geq 150$  mg/dl.

Niveles de C-HDL:  $\leq 40$  mg/dl en hombres y

$\leq 50$  mg/dl en mujeres.

Presión arterial elevada:  $\geq 130/85$  mmHg.

Niveles de glucosa en ayuno elevados:  $\geq 100/110$  mg/dl.

TABLA 1. Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina <sup>a</sup>	Resistencia a la insulina <sup>a</sup> o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1. Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en los varones o > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: PC $\geq 94$ cm en los varones o $\geq 80$ cm en las mujeres	1. Obesidad central: PC > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres
2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 en los varones o < 1,0 en las mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos $\geq 1,7$ mmol/l
3. Hipertensión: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento medicamentoso	3. Hipertensión: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos	3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 mmol/l en las mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina $\geq 20$ $\mu$ g/min	4. Glucemia en ayunas $\geq 6,1$ mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento medicamentoso
		5. Glucemia en ayunas $\geq 6,1$ mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. <sup>a</sup>Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.

Todos los pacientes estarán sin antecedentes de episodios de cardiopatía isquémica incluyendo infarto agudo del miocardio. Se excluirán a pacientes con insuficiencia renal (VFG < 30 ml/min), COR Pulmonale o con HAP (PAPm > 35 mmHg en reposo) u otra enfermedad co-mórbida grave o terminal incluyendo obesidad mórbida o limitaciones físicas para el ejercicio.



Todos los pacientes se enviarán a nuestro centro procedente de urgencias o la consulta externa. Una revisión previa se hará por parte de los investigadores para mayor claridad el tipo de pacientes a ingresar y el mínimo de estudios a realizar en su fase de valoración.

A todos se les realizará historia clínica completa, exámenes de laboratorio de rutina, estudio ecocardiográfico en reposo con el fin de valorar la función sistólica y diastólica. Todos firmarán voluntariamente carta de consentimiento para formar parte de una Cohorte de seguimiento.

*A: Población diana: (todos incluidos en la cohorte de seguimiento):*

Pacientes con síndrome metabólico según criterios de ATP III

Pacientes con disfunción diastólica detectada por ecocardiografía ( patrones de llenado, volumen auricular indexado, relación e/e').

Todos con FEVI > 45%, sin evidencia de dilatación del VI

*B. Población accesible:*

Pacientes con Síndrome Metabólico e ICFEP ingresados a la Unidad de Investigación en salud del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con historia de disnea de esfuerzo.

## **Características del diseño**

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por la direccionalidad: Prospectivo.

Por la recolección de la información: Prolectivo.

Por el número de grupos: Analítico

## **Criterios de selección**

*1. Criterios de inclusión:*

a. Pacientes ingresados a la Unidad de investigación en salud de la UMAE Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI procedentes de la consulta externa o urgencias bajo los criterios ATP III de síndrome metabólico.

b. Mayores de 29 años de edad y hasta 65 años.

c. Cualquier género.

d. Evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica

e. Con consentimiento informado para participar en el estudio.

*2. Criterios de No Inclusión:*

FEVI menor al 50%.



Enfermedad renal crónica estadio 5 (KDOQI) conocida previa al infarto.

Pacientes con otra enfermedad estructural cardiaca que afecte la valoración de la función diastólica o que sea claramente responsable de la disfunción de la misma.

No acepte la carta de consentimiento informado

Cualquier enfermedad comórbida fuera del síndrome metabólico que afecte su supervivencia en los siguientes 5 años.

Pacientes con cardiopatías congénitas

Antecedente de enfermedad pulmonar severa obstructiva crónica o síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Hipotiroidismo no sustituido adecuadamente

Intolerancia al decúbito

### *3. Criterios de Eliminación:*

Pacientes que no se realicen todos los estudios de gabinete

Pacientes en quienes no se pueda realizar el estudio ecocardiográfico completo por características técnicas como mala ventana acústica.

Sujetos que deseen salir del estudio.

Pacientes con estudios de laboratorio incompletos.

Pacientes que no tengan apego al tratamiento médico

## **Muestra**

Al tratarse de uno grupo de seguimiento no se cuenta con N establecida.

## **Instrumentos para la recolección de datos**

### *1. Estudio de ecocardiografía:*

Se realizará ecocardiograma transtorácico a los pacientes después de ingresar a la unidad de investigación en salud para confirmar el perfil clínico metabólico.

técnicas convencionales de ecocardiografía (bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular). Los estudios serán realizados en posición decúbito supino y lateral izquierda. Se obtendrán medidas convencionales en los ejes largo, corto, apical y subcostal estandarizadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (Apendice I)

Cada medición se realizará en tres ciclos consecutivos y se tomará el promedio como resultado final.

Los resultados de los estudios serán anotados en las hojas de recolección de datos.



Los estudios serán guardados en un disco duro externo solamente con el número del paciente, no se anotará el nombre del paciente para mantener la confidencialidad.

Evaluación de la variabilidad intraobservador: Al completarse el tamaño de la muestra, se escogerán aleatoriamente 10 estudios realizados por cada uno de los 2 ecocardiografistas. Dichos estudios se volverán a analizar por el ecocardiografista que los había realizado inicialmente, teniendo en cuenta que hayan pasado por lo menos 2 semanas desde que se realizó el primer estudio; el ecocardiografista no conocerá el nombre del paciente ni tendrá acceso a los primeros resultados. Se compararán los resultados de los primeros estudios con los segundos para evaluar la variabilidad intraobservador.

Evaluación de la variabilidad interobservador: Cada ecocardiografista analizará 10 de los estudios que no había realizado inicialmente; el ecocardiografista no conocerá el nombre del paciente ni tendrá acceso a los primeros resultados. Se compararán los resultados de ambos ecocardiografistas para evaluar la variabilidad interobservador.

Se utilizará los equipos disponibles en el el servicio de urgencias y gabinetes de esta unidad los cuales cuentan con los transductores y software necesario para las mediciones establecidas.

## *2.- Exámenes de Laboratorio.*

Los exámenes de rutina básica se realizaran en su clínica de adscripción y formaran parte de la documentación básica de envío a valoración del perfil clínico para incluirse en la cohorte de seguimiento.

Toda vez que sean incluidos para formar parte de la cohorte de seguimiento, los pacientes serán citados para muestras especiales de laboratorio el día 0 de seguimiento 6 y 12 semanas para medición de perfil Neurohormonal, inflamatorio y bioquímico:

Angiotensina II y Angiotensina 1.7 en suero y orina

BNP y/o NT pro BNP.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad cuantitativa

Proteinuria en orina de 24 hrs

Hb glucosilada

    Perfil de lípidos completo.

Perfil tiroideo completo.

Perfil hepático completo.

    Nueva biometría hemática completa.

### *Control de Calidad*

\*\*\* El laboratorio del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI realiza periódicamente controles de calidad de las mediciones bioquímicas

Para ver descripción de definiciones operacionales de las variables dirigirse al apéndice 1.



## Descripción general del estudio

Se contará con colaboradores en la Unidad de Investigación en Salud del Hospital donde se realizará el estudio. A todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección se les explicará el protocolo que se está realizando y se les invitará a participar y en caso de aceptar se firmará carta de consentimiento informado (Ver apartado de Aspectos Éticos para descripción de condiciones en las que se realiza la obtención del consentimiento informado).

En caso de que el paciente haya aceptado participar en el estudio y haya firmado la carta de consentimiento informado, se registrarán las variables clínicas basales en la hoja de recolección de datos y se corroborará que se hayan solicitado los estudios de laboratorio que forman parte de la atención normal (incluyendo creatinina, BUN y hemoglobina, depuración de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas), en caso de no ser así se solicitarán de inmediato. Los resultados de dichos estudios serán anotados en la hoja de recolección de datos en la columna de “muestras de día 0”.

El ecocardiograma se realizará cuando el paciente ingrese a la cohorte de seguimiento acuerdo al apartado: “Estudios paraclínicos”. El ecocardiografista estará ciego a los datos clínicos y perfil metabólico.

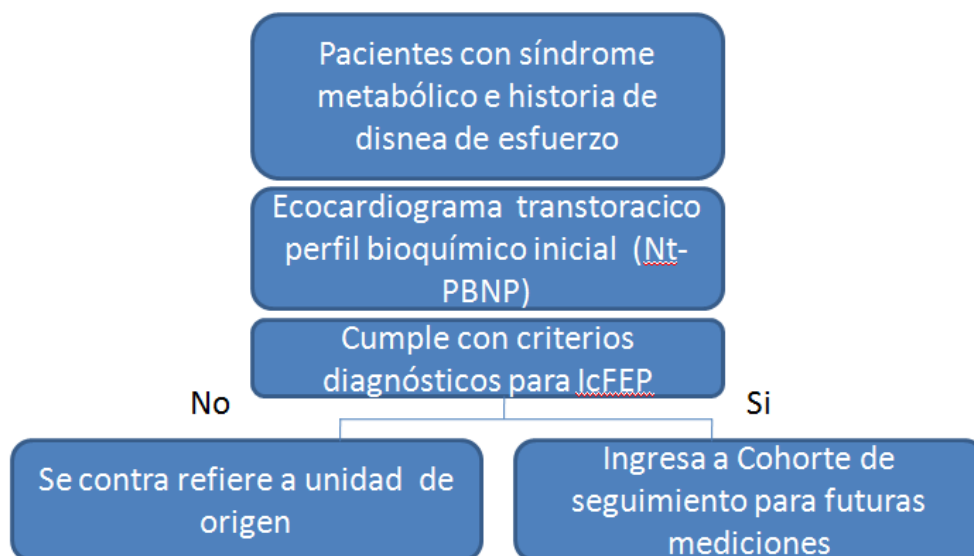
Se verificará que se soliciten los estudios de laboratorio del perfil metabólico, inflamatorio y Neurohormonal, durante los siguientes 7 días.

Todos los datos se verterán en formatos electrónicos diseñados expreso en formato Excel.

Se procederá al análisis de resultados

Escritura de trabajo para publicación.

### FLUJOGRAMA DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO





## **Análisis estadístico:**

Se hará un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, y se verá si existen valores "missing".

El análisis descriptivo será, para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se resumirá con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.

Para las variables cuantitativas con distribución normal se compararán medias con la prueba t de Student para grupos pareados. Para aquellas con distribución no normal se compararán medianas con Wilcoxon.

Para variables nominales se contrastarán las proporciones con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas  $\leq 5$ . Chi2 de Macnemar para el caso de muestras relacionadas

En todos los casos se considerará estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

Análisis de regresión se realizarán para identificar factores relacionados con la magnitud de la respuesta cuantitativa en los estudios pre y post LCZ696 Ingresarán al modelo final aquellas con asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Para la evaluación de la variabilidad intra observador e inter observador se usará coeficiente de correlación intraclase.

Para el análisis estadístico se usará el programa SPSS SE versión 21.

## **Aspectos éticos.**

Los pacientes serán reclutados en base al diagnóstico de síndrome metabólico controlado y aquellos con descontrol serán derivados con su médico tratante

Cada una de las siguientes 37 recomendaciones estructuradas y actualizadas a Mayo de 2015 fueron revisadas en detalle.

Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.(apéndice 2)

## **Recursos, financiamiento y factibilidad.**

### *RECURSOS MATERIALES.*

El estudio se llevará a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios paraclínicos que se utilizarán forman parte de la atención del paciente, con excepción de los estudios de perfil Neurohormonal para lo que se buscarán recursos. El equipo de Biología molecular hará las mediciones de angiotensinas.

El Hospital cuenta con el equipo de ecocardiografía así como con los softwares necesarios.

### *RECURSOS HUMANOS*



Los integrantes del presente trabajo incluyen:

- Dos médicos especialistas en Cardiología y Ecocardiografía.
- Un médico especialista en Cardiología Clínica.

Un médico residente en formación de especialidad

- Un médico especialista en Nefrología.

#### *RECURSOS FINANCIEROS*

Los recursos materiales para los estudios paraclínicos forman parte de la atención de estos pacientes y se encuentran en el IMSS. Los recursos adicionales como uso de papelería, equipo de cómputo correrán a cargo de los investigadores. Para los estudios especiales de perfil Neurohormonal y PET se solicitarán recursos institucionales (convocatorias pertinentes) y/o de terceros (CONACYT).

Factibilidad del estudio: Factible





(APÉNDICE 1) definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
Síndrome Metabólico	Conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes.	Que cumpla con tres o más de los criterios de ATP III.	Cualitativa	Nominal Dicotómica Dependiente	1. No 2. Si
Género	Función, comportamiento, actividad o atributo que cada sociedad considera apropiado para los hombres y las mujeres.	Femenino y Masculino, referido en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica Independiente	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo de existencia de un individuo desde el nacimiento al momento del estudio.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa	Discreta Independiente	Edad actual en años.
Antigüedad de enfermedades comorbidas	Tiempo durante el cual conoce o sabe ser portador(a) de comorbilidades.	Categorización del tiempo trabajado dentro del Instituto.	Cuantitativa	Discreta Independiente	Antigüedad laboral expresada en años.
Cintura	Perímetro abdominal al nivel de las crestas ilíacas	Medición en centímetros de su puesto al servicio del IMSS	cuantitativa	Discreta independiente	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
IMC	Índice de masa corporal	Estatura en m <sup>2</sup> /pesoKg	cuantitativa	Discreta independiente	<u>Índice en m<sup>2</sup>/kg</u>
Colesterol HDL	Lipoproteína de alta densidad cuya función es transportar el colesterol de las arterias al hígado para ser eliminado, condicionando un factor protector del	Cuantificación de lípidos en plasma sanguíneo.	Cuantitativa	Discreta Independiente	1. <40 mg/dl en varones 2. >40 mg/dl en varones 3. <50 mg/dl en mujeres 4. >50 mg/dl en mujeres



Triglicéridos	Nivel de ácidos grasos de cadena larga que incrementan el riesgo de desarrollo de arterioesclerosis.	Cuantificación de lípidos en plasma sanguíneo	Cuantitativa	Discreta Independiente	<150mg/l >150mg/dl
Glicemia en ayuno	Nivel de glucosa sin ingesta calórica por lo menos de 8 horas y máximo 12 hrs	Cuantificación de glucosa en ayuno por muestra central.	Cuantitativa	Discreta Independiente	Normal <100 mg/dl Intolerancia a la glucosa 101-125 mg/dl 3. DM2 = o >126
Obesidad	Aumento anormal de la proporción de células grasas especialmente en vísceras y tejido subcutáneo.	Acumulación de tejido adiposo cuantificada por medio de la circunferencia abdominal en centímetros.	Cuantitativa	Discreta Independiente	1. <102 cm hombres 2. >102 cm hombres 3. <88 cm mujeres 4. >88 cm mujeres
Tensión arterial sistólica	Cantidad de mmHg capturados en la línea de TAS, con el paciente en reposo y sedestación, en brazo izquierdo, sin haber consumido estimulantes (tabaco, café, alcohol).	Cantidad de milímetros de mercurio capturados en la línea de TAS, con el paciente en reposo y sedestación, en brazo izquierdo, sin haber consumido estimulantes (tabaco, café, alcohol).	Cuantitativa	Discreta Independiente	1.-<129 mmHg 2.- >130 mg/dl
Tensión arterial diastólica	Cantidad de mmHg capturados en la línea de TAS, con el paciente en reposo y sedestación, en brazo izquierdo, sin haber consumido estimulantes (tabaco, café, alcohol).	Cantidad de milímetros de mercurio capturados en la línea de TAD, con el paciente en reposo y sedestación, en brazo izquierdo, sin haber consumido estimulantes (tabaco, café, alcohol).	Cuantitativa	Discreta Independiente	1.- <84 mmHg 2.- >85 mmHg



Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)	Porcentaje de volumen latido expulsado a partir de su máxima capacidad de llenado	Volumen sistólico/volumen diastólico (%)	cuantitativa	Discreta independiente	Expresada en numero absoluto porcentual
VFM, velocidad del flujo mitral	Medición en cm/seg De las ondas producidas por paso de la sangre	Velocidad de llenado onda E, patada auricular en tele diástole A	cuantitativas	Discretas independientes	Expresadas en cm/seg.
Relación E/A	Cociente entre el pico máximo de llenado ventricular en protomesodiastole/lleno do por aurícula tele diástole	Índice que mide indirectamente el patrón de llenado ventricular	cuantitativo	Discreta e independiente	Expresada como cociente anormal < 75 mseg
Tiempo de desaceleración Del llenado protodiastólico TDC	Tiempo promedio en el que ocurre la desaceleración del llenado ventricular a través de mitral	Medición en milisegundos	cuantitativo	Discreta e independiente	Expresada en mseg. Anormal > 140 mseg
e' = velocidad anular mitral pico diastólica en la fase de llenado temprano	Parámetro de medición con doppler tisular, registro hecho en la esquina lateral del anillo mitral	Medida en mseg	cuantitativa	Discreta e independiente	Expresada en mseg
Septum ventricular En diástole o en sistole	Medición en eje largo y corresponde al diámetro en mm del grosor del septum en diástole o en sistole	Medida en mm	cuantitativa	Discreta e independiente	Expresada en mm
Relación E/e'	Cociente entre la velocidad de la onda E medida por doppler pulsado y onda E' del anillo mitral lateral medidas por doppler tisular	Índice que mide indirectamente las presiones de llenado del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Discreta e independiente	Cociente anormal >10
Flujo Venoso Pulmonar	ondas producidas por paso de la sangre de las venas pulmonares a la aurícula izquierda medidas mediante doppler pulsado	Medición en mm/ seg	Cuantitativa	Discreta e independiente	Anormal D>S
Volumen auricular izquierdo	Volumen auricular izquierdo obtenido mediante el método de discos de Simpson	Medida en ml	Cuantitativa	Discreta e independiente	Anormal mayor a 34 ml/m2sc



Presión sistólica de la arteria pulmonar	Presión inferida sistólica de arteria pulmonar Medida de forma indirecta mediante yet de insuficiencia tricúspide	Medida en mmhg	Cuantitativa	Discreta independiente	Anormal mayor a 35 mmhg en ausencia de patología pulmonar
Relación onda E / velocidad de progresión de flujo	Velocidad de progresión de flujo durante la diástole medida mediante Modo M-color	Medida en cm/s	Cuantitativa	Discreta independiente	Anormal E/Vp >2.5 mmhg

## (APÉNDICE 2)

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Última revisión 6 de Mayo del 2015.

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".



4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta

#### Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.



15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

#### Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsible para e los y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres

humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

#### Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

#### Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en



animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

#### Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

#### Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

#### Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que e la acepte libremente.



26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella la relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para e las, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.





32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

#### Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

#### Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

#### Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.



---

### Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, e lo da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

\*Los párrafos 26, 27, 28 y 29 han sido revisados editorialmente por el Secretariado de la AMM el 5 de mayo de 2015.

© World Medical Association, Inc. - All Rights reserved.

© Asociación médica mundial - Todos los derechos reservados.

© L'Association Médicale Mondiale - Tous droits réservés.



## REFERENCIAS

- 1.- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**. *Circulation*. 2013: published online before print June 5, 2013, 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- 2.- McMurray JJ<sup>1</sup>, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al ESC Committee for Practice Guidelines. **ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
3. Bhatia RS, Tu J, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. **Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study**. *N Engl J Med*. 2006; 355 (3): 260-9.
- 4.- Owan TE, Redfield MM. **Epidemiology of diastolic heart failure**. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:320–332. [PubMed: 16003647]
5. Bui AL, Horwich TB et al. **Epidemiology and risk profile of heart failure**. *Nat Rev Cardiol*. 2011 January ; 8(1): 30–41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165.
6. Redfield MM, et al. **Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic**. *JAMA* 2003;289:194–202. [PubMed: 12517230]
7. Lee DS, et al. **Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute**. *Circulation* 2009;119:3070–3077. [PubMed: 19506115]
8. -Ricardo Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira A . **Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección preservada: Combatir Equívocos para un Nuevo Abordaje**. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(6):504-514.
- 9.- Borlaug B.A . **The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction**. *Nat. Rev. Cardiol*. 11, 507–515 (2014);
- 10.- Borlaug, B. A. & Kass, D. A. **Invasive hemodynamic assessment in heart failure**. *Cardiol. Clin*. 29, 269–280 (2011).
- 11.- Aurigemma, G.P, and Gaasch WH, M.D. **Diastolic Heart Failure**. *N Engl J Med* 2004;351:1097-105.
- 12.- van Heerebeek, L. et al. **Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction**. *Circulation* 126, 830–839 (2012).
- 13.- Shah, A. M. et al. **Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial**. *Circ. Heart Fail*. 7, 104–115 (2014).
- 14.- Borlaug, B. A. et al. **Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction**. *J. Am. Coll. Cardiol*. 56, 845–854 (2010).



- 15.- Santos, A. B. et al. **Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction.** Eur. Heart J. 35, 42–47 (2014).
- 16.- Upadhyya B, Taffet G, Cheng PC, **Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem.** YJMCC-08035; No. of pages: 15; 4C: 7
- 17.- Melenovsky, V. et al. **Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction.** J. Am. Coll. Cardiol. 49, 198–207 (2007).
- 18.- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. **How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure & Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.** Eur Heart J 2007;28:2539-50
- 19.- Nagueh S, MD, et al. **Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography.** European Journal of Echocardiography (2009)
- 20.- Lang RM MD, FASE, FESC, Badano LP, MD. **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 Echocardiogr 2015;28:1-39.
- 21.- Lam CSP, MBBS, MRCP,1,2 Borlaug BA, MD, **Age-Associated Increases in Pulmonary Artery Systolic Pressure in the General Population.** Circulation. 2009 May 26; 119(20): 2663–2670.
- 22.- Fernández-Pérez GC, Duarte R. **Análisis de la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante resonancia magnética.** Radiologia. 2012;54(4):295---305
- 23.- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. **Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.** J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
24. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor I. PEP-CHF Investigators. **The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study.** Eur Heart J. 2006; 27 (19): 2338-45.
25. Massie BM, Carson P, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. I-PRESERVE Investigators. **Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction.** N Engl J Med. 2008; 359 (23): 2456-67.
26. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.** Lancet. 2003; 362 (9386): 777-81.
- 27.- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. **Spirolactone for heart failure with preserved ejection fraction.** N Engl J Med 2014; 370: 1383-92
- 28.- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. SENIORS Investigators. **Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS.** J Am Coll Cardiol. 2009; 53 (23): 2150-8.



---

29.- Yip GW, Wang M, Wang T, **The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction.** *Heart*. 2008 May;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978. Epub 2008 Jan 20.

30.- McMurray JJV, Packer M, Desai AS. **Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.** *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

31.- Solomon SD, MD, Zile M, MD et al . **The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial.** *The lancet* Volume 380, No. 9851, p1387–1395, 20 October 2012.

32.- Solomon SD. **Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF).** En marcha.