



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**EVALUACIÓN DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA
SISTÉMICA ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. URIEL NARVÁEZ LÓPEZ

**PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

TUTORES

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY



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.

**EVALUACION DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA
ASOCIADO A FIBRILACION AURICULAR**



DRA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Juan Carlos Anda Garay', written over a horizontal line.

DR JUAN CARLOS ANDA GARAY

ASESOR CLÍNICO JEFE DE SERVICIO Y MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE

MEDICINA INTERNA

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Juan Carlos Anda Garay', written over a horizontal line.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

Dr. Juan Carlos Anda Garay

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-177

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

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Roció Edith López Juárez por todo el amor, dedicación, confianza, valores y apoyo incondicional que me ha dado a lo largo de estos años. Este logro también es de ella. Espero algún día poder retribuirle algo de todo lo que ha hecho por mí.

A mis asesores de tesis Dr. Juan Carlos Anda Garay y Dra Maura Estela Noyola García por su amabilidad, paciencia y apoyo invaluable para el logro de este proyecto académico.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, en especial a mis profesores y médicos adscritos del Servicio de Medicina Interna del HE CMN Siglo XXI por brindarme las herramientas para cumplir este sueño.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Resumen estructurado	7
2. Marco teórico	10
3. Planteamiento del problema	16
4. Pregunta de investigación	17
5. Justificación	17
6. Hipótesis	17
7. Objetivos	18
8. Materiales y métodos	19
9. Metodología y procedimientos	22
10. Análisis estadístico	24
11. Consideraciones éticas	32
12. Recursos financieros y factibilidad	35
13. Cronograma de actividades	36
14. Bibliografía	37
15. Anexos	41

ALUMNO

Dr. Uriel Narvaez López

Matricula IMSS: 98389670

Matricula UNAM: 516228862

Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: uriel.narvaez060990@gmail.com

Teléfono: 2221862362

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, certificación vigente por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Maestría en ciencias de la Salud, Instituto Politécnico Nacional.

Correo: estumed@hotmail.com

DATOS DE LA TESIS

Título: Evaluación del perfil de respuesta inflamatoria sistémica asociado a fibrilación auricular.

Número de páginas: 44

Año: 2019

Número de registro: R-2019-3601-177

1. Resumen estructurado

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR

Introducción: La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo cardiaco sostenido más común, y es una entidad que se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública debido a su creciente incidencia y prevalencia a nivel global. Se ha estimado que el número de individuos con fibrilación auricular a nivel mundial en 2010 fue de 20.9 millones de hombres y 12.6 millones de mujeres, aunado a los casi 5 millones de nuevos casos que se presentan anualmente.¹

La fibrilación auricular está asociada con numerosas complicaciones que incluyen un incremento en el riesgo de ictus², insuficiencia cardiaca³, y demencia prematura⁴, además de un mayor deterioro de la calidad de vida y riesgo de mortalidad.

Pese a la importancia clínica de la fibrilación auricular, la arritmogenesis y los mecanismos subyacentes de la enfermedad no han sido completamente dilucidados y en las últimas dos décadas múltiples publicaciones han descrito la asociación directa entre la fibrilación auricular y una respuesta inflamatoria en el miocardio, lo que sugiere se trata de una enfermedad cardiaca inflamatoria.

Diversos biomarcadores inflamatorios han sido utilizados para predecir resultados clínicos en varios tipos de tumores tal como los índices neutrófilos/linfocito, plaqueta/linfocito, linfocito/monocito; sin embargo, hay pocos estudios acerca de la asociación de estos biomarcadores con la fibrilación auricular.⁵ El objetivo del

presente estudio fue determinar la asociación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria con fibrilación auricular.

Materiales y métodos: se trató de un estudio observacional, comparativo, realizado en el periodo comprendido de mayo a septiembre del 2019 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó en pacientes no hospitalizados, de la consulta externa del servicio de Medicina Interna y Cardiología de forma consecutiva y que cumplieron los criterios diagnósticos de Fibrilación auricular propuestos en la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. A todos los sujetos se les realizó determinación de albumina, proteína C reactiva, y biometría hemática para la determinación de los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, y linfocito/monocito.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva: determinación de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. En el caso de variables cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad para describir con medias y desviación estándar las variables con distribución normal; para el caso contrario utilizaremos medianas y rangos. Para contrastar los resultados de las variables inflamatorias entre el grupo de pacientes con y sin FA, aplicamos prueba para diferencia de medias o medianas según sea el caso mediante T student y Anova respectivamente. Aplicación de tablas cruzadas de 2x2 para variables dicotómicas estableciendo con ello diferencia entre grupos, mediante X².

Desarrollo y resultados: se incluyeron un total de 50 pacientes (50% hombres y 50% mujeres) con un rango de edad de los 39 a los 90 años, entre las comorbilidades asociadas al diagnóstico de fibrilación auricular 12% presento hipertensión arterial sistémica y fibrilación auricular, 6% valvulopatía y fibrilación

auricular, 6% embolismo periférico y fibrilación auricular, 6% cardiopatía isquémica y fibrilación auricular, 2% fibrilación auricular y evento cerebrovascular. En relación a los hallazgos ecocardiograficos se clasifico a los pacientes en dos grupos de acuerdo al volumen indexado de la aurícula izquierda (VIAI), aquellos con VIAI >50 ml/m² y aquellos con VIAI <50 ml/m² y se evaluó la correlación de cada grupo con la presencia de marcadores inflamatorios encontrando una correlación estadísticamente significativa de los niveles elevados de proteína C reactiva e índice linfocito monocito con aquellos que cuenta con un volumen indexado de la aurícula izquierda >50 ml/m², con el resto de variables inflamatorias que incluyeron determinaciones de ácido úrico, hemoglobina glucosilada e índices celulares linfocito/monocito, plaqueta/linfocito no se encontró una significancia estadística en ninguno de los dos grupos.

Conclusiones: el presente trabajo es una aproximación inicial para establecer la correlación de ciertos biomarcadores inflamatorios con anomalías estructurales documentadas por ecocardiografía, siendo particularmente relevante para el presente estudio el volumen indexado de la aurícula izquierda, la elevación de biomarcadores inflamatorios en pacientes con fibrilación auricular coincide con reportes previos en donde perfiles inflamatorios compuestos por los índices neutrófilos/linfocito, plaqueta/linfocito, linfocito/monocito, así como por determinaciones e proteína C reactiva se mostraban particularmente alterados en los pacientes con fibrilación auricular.

Implicaciones éticas: Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18^a asamblea medica mundial de Helsinki, Finlandia, en junio de 1964 y enmendadas en múltiples ocasiones, cumpliendo además con las normas establecidas en el instructivo de investigación médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos

los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento por escrito para participar en el protocolo.

Palabras clave: Fibrilación auricular, arritmogénesis, perfil inflamatorio, biomarcadores inflamatorios.

2. Marco Teórico

Introducción

La fibrilación auricular es un trastorno de la conducción eléctrica cardíaca que da lugar a un ritmo cardíaco rápido e irregular. Desde un punto de vista epidemiológico es un problema de salud creciente en incidencia y prevalencia a nivel global, probablemente relacionado al envejecimiento poblacional y que actualmente es considerado el trastorno del ritmo cardíaco más común. Se ha estimado en importantes revisiones sistemáticas que el número de individuos con fibrilación auricular a nivel mundial fue de 20.9 millones de hombres y 12.6 millones de mujeres hasta el año 2010, sumándose a estos números 5 millones de nuevos casos cada año dando lugar a proyecciones de crecimiento continuo en el número de afectados¹, con una marcada variabilidad regional en incidencia, prevalencia, y edad de presentación en relación a las causas subyacentes de esta entidad y la frecuencia con la que se presentan en distintas poblaciones a nivel mundial, así como la posible subestimación de casos no diagnosticados de fibrilación auricular por ser de carácter asintomáticos.⁶

Aunque no se cuentan con estadísticas fiables sobre la incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular en países del tercer mundo se cree que su impacto epidemiológico no difiere de la observada en países del primer mundo. En México existen datos limitados acerca de la fibrilación auricular, la mayor parte de las

estadísticas provienen del Instituto Nacional de Cardiología en donde la fibrilación auricular representa el 27.45% de las consultas en urgencias, 6.3% de la consulta de clínica de arritmias y 14% de los egresos hospitalarios sea como diagnóstico primario o asociado a una cardiopatía.⁷

A pesar de ser un trastorno ocasionalmente visto en individuos jóvenes y aparentemente sanos, la fibrilación auricular es más común en individuos de edad avanzada con comorbilidades cardiovasculares tal como la hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, y obesidad; y probablemente la fibrilación auricular podría exacerbar a muchas de estas comorbilidades.⁸

Fisiopatológicamente la característica central de la fibrilación auricular es una actividad auricular rápida y desorganizada causada por focos de descarga rápida habitualmente en las venas pulmonares⁹, o actividad de reentrada, generalmente requiriendo un substrato vulnerable que puede ser generado por predisposición genética, remodelado cardíaco causado por enfermedad cardíaca, o alteración de la regulación neurohormonal tal como ocurre en desbalances autonómicos o en estados de función tiroidea anormal; pese a ello los mecanismos que subyacen a la fibrilación auricular no han sido completamente dilucidados.

En 1997 Bruins et al reportaron por vez primera un significativo incremento de los factores inflamatorios en pacientes con fibrilación auricular de nuevo comienzo después de una cirugía de Bypass; a partir de entonces la relación entre la inflamación y la fibrilación auricular ha atraído gran interés.¹⁰

Sistemas de puntaje de inflamación sistémica han sido desarrollados en el pasado basados en el conteo e índices de células en sangre periférica como biomarcadores pronósticos para predecir los resultados en varios tipos de tumores tal como los índices neutrófilo/linfocito¹¹, plaqueta/linfocito¹², y linfocito/monocito¹³; y que

comparados con otros marcadores de inflamación destacan por ser determinaciones costo-efectivas para la estimación del estado inflamatorio de los pacientes en la práctica clínica. Zhang et al (2018) recientemente desarrollaron un perfil inflamatorio integrado por albumina, los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, y linfocito/monocito evaluando su correlación directa con la presencia de fibrilación auricular no valvular; en este estudio de casos y controles los hallazgos mostraron que los niveles bajos de albumina estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de fibrilación auricular y que mayores niveles séricos de este marcador se asociaban con decremento en el riesgo de fibrilación auricular, visto desde el punto de vista fisiopatológico esto podría explicarse por el hecho de que la hipoalbuminemia suele asociarse a malnutrición, y la inadecuada ingesta proteica resulta en una proporcional pérdida de músculo cardíaco y estabilidad eléctrica aunado a la pérdida de las propiedades antioxidantes de la proteína.⁵ Un alto índice plaqueta/linfocito se demostró estar asociado a peor pronóstico cardiovascular y en particular este se ha asociado con la aparición de fibrilación auricular perioperatoria.²⁴ La evidencia ha mostrado que un elevado índice neutrófilo/linfocito es un predictor independiente de fibrilación auricular no valvular.²⁵ A pesar de no haberse documentado una asociación entre el índice linfocito/monocito con el riesgo de fibrilación auricular, varios estudios han revelado que es predictor de inflamación sistémica en los pacientes con enfermedad cardiovascular, esto último en relación al hecho de que la linfopenia relativa refleja una respuesta fisiológica al estrés mientras que la monocitosis refleja un estado inflamatorio crónico, por ello el índice linfocito/monocito ha sido negativamente relacionado con el riesgo de fibrilación auricular.

Pese a la evidencia previamente mencionada, actualmente hay pocos reportes de la asociación entre biomarcadores de inflamación y el riesgo de fibrilación auricular; los

estudios que han utilizado sistemas de puntaje de inflamación y su asociación con el riesgo de fibrilación auricular han presentado limitaciones estadísticas en relación a la población estudiada y al carácter retrospectivo de los principales estudios que solo proveen evidencia de asociación entre los marcadores de inflamación y la fibrilación auricular y no de causalidad.¹⁴

Inflamación y la patogénesis de la fibrilación auricular

Evidencia creciente apoya el rol de la inflamación en la fisiopatología de la fibrilación auricular, involucrada tanto en su iniciación como en su mantenimiento al contribuir al remodelado eléctrico y estructural de las aurículas, así como también en la trombogénesis del padecimiento, lo cual sugiere que biomarcadores inflamatorios podrían ser de utilidad en modelos de predicción de riesgo, así como también el proceso inflamatorio podría ser un potencial objetivo terapéutico a futuro.

La inflamación en los pacientes con fibrilación auricular puede derivar de diferentes fuentes; las múltiples enfermedades asociadas a esta arritmia se caracterizan por bajos grados de inflamación y elevación de citosinas pro inflamatorias. La obesidad está asociada con el desarrollo de fibrilación auricular, y una importante actividad inflamatoria del tejido adiposo relacionada a la liberación de citosinas pro inflamatorias en pacientes con obesidad ha sido descrita, en particular altos niveles de actividad inflamatoria en el tejido adiposo pericárdico han sido documentadas en pacientes con fibrilación auricular.¹⁵ En el caso de la hipertensión arterial sistémica la asociación entre la inflamación y fibrilación auricular no está aún establecida; se ha propuesto la hipótesis de que la angiotensina II incrementa la inflamación por estimular la producción de IL-6, IL-8, y TNF, a su vez puede inducir la expresión de moléculas de adhesión vascular las cuales promueven el reclutamiento de células

de la inmunidad, sin embargo pese a esto existe gran discrepancia en los estudios que podrían implicar el rol fisiopatológico del sistema renina angiotensina aldosterona en la fibrilación auricular.^{16,17} La enfermedad arterial coronaria per se es causa de inflamación auricular tras el daño miocárdico inducido por isquemia lo que podría consecuentemente inducir a la fibrilación auricular.¹⁸

En pacientes con fibrilación auricular, estudios histopatológicos del miocardio atrial revelan infiltración de células polimorfonucleares y necrosis de miocitos auriculares adyacentes, lo cual no está presente en pacientes con ritmo sinusal. En numerosos estudios de casos y controles altos niveles de marcadores de inflamación tal como PCR, IL-6, IL-8, TNF, así como también elevación del índice neutrófilo/linfocito han sido documentados en pacientes con fibrilación auricular comparado con aquellos con ritmo sinusal. El incremento en los niveles de PCR ha sido reportado predecir el desarrollo de fibrilación auricular de nueva aparición en varios estudios de cohorte prospectivos. Análisis poblacionales han documentado una asociación independiente con la presencia de fibrilación auricular, así como con el futuro desarrollo de esta arritmia, y a su vez mayores niveles de PCR son observados en pacientes con fibrilación auricular persistente comparado con aquellos con fibrilación auricular paroxística, así como en pacientes con dicha arritmia comparados con aquellos con ritmo sinusal.^{19 20} La PCR es el marcador prototipo de inflamación, producto de la síntesis hepática como reactante de fase aguda; además de promover la expresión de moléculas de adhesión y quimiotaxis leucocitaria, también índice la expresión del factor tisular promoviendo así la actividad procoagulante y en relación a esto último, la combinación de marcadores de riesgo clínicos y los niveles de PCR fueron significativamente asociados con la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo documentado por ecocardiograma.²¹

Inflamación como causa o consecuencia de fibrilación auricular

El rol de la inflamación como desencadenante del inicio de fibrilación auricular fue determinado en base a la observación de que en el contexto de estados inflamatorios tal como miocarditis, pericarditis, y cirugías cardíacas son frecuentemente asociados con fibrilación auricular.¹⁰ En grandes cohortes como “Women’s Health Study” biomarcadores inflamatorios tal como PCR, ICAM-1, y fibrinógeno fueron independientemente asociados con el incremento en la incidencia de fibrilación auricular incluso después del control de factores de riesgo tradicionales.²² Acevedo et al demostraron que los niveles de PCR en pacientes con fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico persistían elevados comparado con aquellos que convertían a ritmo sinusal, dando lugar así a la evidencia de que la inflamación está implicada en la perpetuación de la fibrilación auricular²³

Si bien en México no existen datos epidemiológicos precisos de incidencia y prevalencia de fibrilación auricular, en 2014 se publicó el primer registro mexicano de fibrilación auricular, estudio multicéntrico, descriptivo, y prospectivo el cual incluyó a pacientes adultos con FA documentada, excluyendo a aquellos pacientes con FA secundaria a una causa reversible, y con expectativas de vida menores a 1 año. Dicho registro ofreció por primera vez una perspectiva actual y completa de las estrategias de manejo en pacientes mexicanos con FA, concluyendo de acuerdo a estos resultados que las estrategias actuales de tratamiento en México no son satisfactorias. Dicho registro deja en evidencia la necesidad de realizar futuros registros dirigidos al impacto epidemiológico de la fibrilación auricular en nuestro

país debido a la inminente asociación con patologías con alto potencial de ser incapacitantes y generar un alto gasto económico. ²⁵

3.Planteamiento del problema.

En nuestro país pese a que se desconocen datos estadísticos precisos con respecto a incidencia y prevalencia de la fibrilación auricular es bien sabido que su impacto epidemiológico no difiere de lo reportado en los países de primer mundo. Se han realizado estudios que han evaluado el perfil inflamatorio y los biomarcadores inflamatorios relacionados al desarrollo y perpetuación de la fibrilación auricular en países de primer mundo, sin embargo, no se han realizado estudios que demuestren estos mismos patrones inflamatorios en la población mexicana, por lo cual, basados en la información disponible, el presente trabajo busca evaluar el perfil inflamatorio y los biomarcadores relacionados al riesgo de fibrilación auricular en la población mexicana que recibe atención en la consulta externa del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Debido a que este trastorno del ritmo cardiaco es una de las principales causas de ictus isquémico de origen cardioembólico, falla cardiaca, muerte súbita, deterioro cognitivo, y reducción de la calidad de vida, es importante comprender el comportamiento del perfil inflamatorio de esta arritmia con la finalidad de mejorar así el entendimiento conceptual de las causas subyacentes, así como, así como también mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico.

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil inflamatorio y los biomarcadores asociados a fibrilación auricular en los pacientes no hospitalizados atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI?

5. Justificación

La fibrilación auricular es una causa creciente de mortalidad y discapacidad en la población adulta, de tal forma que representa uno de los principales motivos cardiológicos de atención médica hospitalaria y ambulatoria. Se ha documentado que en pacientes con fibrilación auricular un proceso inflamatorio subyacente podría ser causa del inicio y perpetuación de dicha arritmia, y se ha descrito un incremento en los marcadores de inflamación a partir de lo cual se han desarrollado varios perfiles inflamatorios para estos pacientes. Sin embargo, a la fecha no hay información si estos perfiles inflamatorios podrían correlacionarse de la misma manera en nuestra población. Por todo lo anterior el presente estudio es relevante al identificar pacientes con fibrilación auricular, determinar en ellos la presencia de marcadores de inflamación, compararlos con un grupo control de similares características y a partir de ello establecer un perfil inflamatorio que se correlacione con la presencia de fibrilación auricular en nuestra población.

6. Hipótesis

Los pacientes con fibrilación auricular presentan una elevación significativa de marcadores de inflamación tal como proteína C reactiva, interleucina-6 así como en

los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito y una asociación inversa con el índice linfocito/monocito en comparación con los pacientes sin fibrilación auricular.

Hipótesis nula

Los pacientes con fibrilación auricular no presentan una elevación significativa de los marcadores de inflamación tal como proteína C reactiva, interleucina-6 así como en los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, ni una asociación inversa con el índice linfocito/monocito en comparación con los pacientes sin fibrilación auricular.

7. Objetivos

General

- Evaluar el perfil inflamatorio mediante biomarcadores de inflamación tal como proteína C reactiva, interleucina-6 así como los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, linfocito/monocito en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular.

Específicos

- Identificar las diferencias en el perfil inflamatorio de los pacientes con fibrilación auricular mediante biomarcadores de inflamación entre pacientes con fibrilación auricular, con el de un grupo control de similares características sin fibrilación auricular.
- Determinar la asociación entre el grado de elevación de biomarcadores de inflamación con el tiempo de evolución de la fibrilación auricular.
- Establecer las características fenotípicas del paciente con fibrilación auricular atendido en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

8. Materiales y métodos

Diseño de estudio

- Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.
- Por la asociación de las variables: analítico.
- Por la obtención de la información: prolectivo.
- Por diseño de estudio: Casos y controles.
- Por el cesamiento en la evaluación de las maniobras: abierto.

Población y muestra

Universo

- Pacientes no hospitalizados que acuden a la consulta externa de cardiología y medicina interna del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Población de estudio

- Pacientes mayores de 18 años de cualquier género con el diagnóstico formal de fibrilación auricular que cumplan los criterios de inclusión y que no cuenten con los criterios de exclusión establecidos.

Criterios de inclusión

- Pacientes ambulatorios que acuden a la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mayores de 18 años de edad, de cualquier género, con el diagnóstico formal de fibrilación auricular de acuerdo a los criterios establecidos por la sociedad europea de

cardiología que incluyen los intervalos R-R totalmente irregulares, y ondas P indistinguibles o no definidas durante un episodio mayor a 30 segundos.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, vasculitis) de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para cada una de estas.
- Pacientes con el diagnóstico de enfermedades infecciosas agudas en los últimos 3 meses.
- Pacientes con el diagnóstico de enfermedades infecciosas crónicas (Tuberculosis, VIH, enfermedad de Lyme, osteomielitis,)
- Pacientes portadores de enfermedad renal crónica estadio IV-V de la KDIGO (tasa de filtrado glomerular <30 ml/min/1.73 m²)
- Pacientes con la sospecha o el diagnóstico establecido de enfermedad hepática crónica avanzada
- Mujeres embarazadas o en lactancia
-

Descripción de variables

Variables dependientes

Variable	Definición general	Definición operacional	Tipo de variable de medición	Unidades de medición
Albumina	Proteína principal del plasma sintetizado a nivel hepático	Proteína principal del plasma determinado en muestra de sangre.	Cuantitativa continua	mg/dL
Proteína C reactiva de alta sensibilidad	Marcador de inflamación sérico;	Marcador inflamatorio del cual se realizará medición en plasma mediante prueba	Cuantitativa continua	mg/L

		inmunoturbidimétrica en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).		
Índice neutrófilo/linfocito	Recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos totales es un marcador inflamatorio efectivo	División neutrófilos totales entre linfocitos totales	Cuantitativa continua	
Índice plaqueta/linfocito	Recuento de plaquetas dividido entre el recuento de linfocitos es un marcador inflamatorio efectivo	División de plaquetas entre linfocitos totales	Cuantitativa continua	
Índice linfocito/monocito	Recuento de linfocitos dividido entre el recuento de monocitos se relaciona negativamente con inflamación	División de linfocitos totales entre monocitos	Cuantitativa continua	

Variables demográficas

Variable	Definición general	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Sexo	Hombre o mujer	Masculino o femenino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente hasta la actualidad.	Tiempo desde el nacimiento corroborado por identificación oficial presentada al momento del ingreso al estudio.	Cuantitativa discreta	Años

Variables independientes

Variable	Definición general	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Fibrilación auricular	Trastorno de la conducción eléctrica	Trazo electrocardiográfico con intervalos R-R	Cualitativa dicotómica	

	cardiaca que da lugar a un ritmo cardiaco rápido e irregular	totalmente irregulares, y ondas P indistinguibles o no definidas durante un episodio mayor a 30 segundos.		
Obesidad	Acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo	Punto de corte de IMC ≥ 30 kg/m ²	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tabaquismo	Consumo de tabaco interrogado mediante entrevista.	Se clasificará como: a) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y b) Activo. Se registrará además la cantidad consumida en paquetes/año.	Cualitativa dicotómica	Exfumador/ Fumador activo
Hipertensión	Presión arterial persistentemente elevada en las arterias sistémicas, expresado clínicamente como el índice de la presión ejercida sobre la pared arterial cuando el corazón se contrae entre la presión ejercida sobre la pared arterial cuando el corazón se relaja.	Presión arterial sistólica >140 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg, o aquellos pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Diabetes mellitus	Alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas resultado de una alteración de la secreción de insulina, resistencia a la insulina o una combinación de ambas.	Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl Hemoglobina glucosilada >6.5% Glucosa plasmática dos horas después de la PTOG >200	Cualitativa dicotómica	Si/No
Enfermedad arterial coronaria	Isquemia miocárdica documentada en pacientes con placas ateromatosas que limitan el flujo sanguíneo coronario.	Diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Dislipidemia	Elevación anormal de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.		Cualitativa dicotómica	Si/No

9. Metodología y procedimientos

Técnica de recolección de datos

Se reclutaron a los pacientes de forma consecutiva que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado, entre mayo de 2019 a septiembre de 2019, y que acudieron a la consulta externa del servicio de Medicina Interna y Cardiología del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI. Aquellos que aceptaron fueron captados y mediante una hoja de recolección de datos se documentaron sus principales antecedentes, comorbilidades asociadas, y tratamientos preestablecidos. Se programó cita para la toma de muestras sanguíneas por punción de vena periférica por personal especialista en laboratorio clínico.

Procesamiento de muestras y análisis bioquímico

Las muestras de sangre fueron obtenidas entre las 07:00 horas y 10:00 horas días posteriores a su inclusión al estudio, con al menos 8 horas de ayuno. La evaluación de laboratorio que se realizó en todos los pacientes incluyó biometría hemática completa, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL), albúmina, glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, fibrinógeno, proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Se colocaron las muestras de sangre obtenidas en tubos con ácido etilendiaminitetraacético (EDTA) dipotásico y para la hemoglobina glucosilada se analizará sangre completa o hemolizada con empleo de bromuro de tetradeciltrimetilamonio; centrifugando las muestras para el análisis del suero de forma inmediata, mediante los métodos que se enlistan:

- Método enzimático colorimétrico en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©): colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico.

- Inmunoensayo turbidimétrico de inhibición en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©): hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva de alta sensibilidad.

10. Análisis estadístico

Resultados

En el presente estudio se reclutaron 50 pacientes de los cuales la mediana de edad fue de 76 años, en cuanto al sexo del 50% fueron masculinos y el 50% femeninos.

Todos los pacientes tienen seguimiento e intervención en el Hospital de Especialidades UMAE CMN SXXI.

En relación a la forma de presentación de la fibrilación auricular el 68% cuenta con dicho diagnóstico sin otra comorbilidad asociada aparente; el 12% padece fibrilación auricular con hipertensión arterial sistémica; el 6% fibrilación auricular con valvulopatía, el 6% fibrilación auricular asociado al antecedente de un evento previo de embolismo periférico (no EVC); el 6% fibrilación auricular en asociación al antecedente de cardiopatía isquémica; y el 2% padece fibrilación auricular con un episodio previo de evento cerebrovascular.

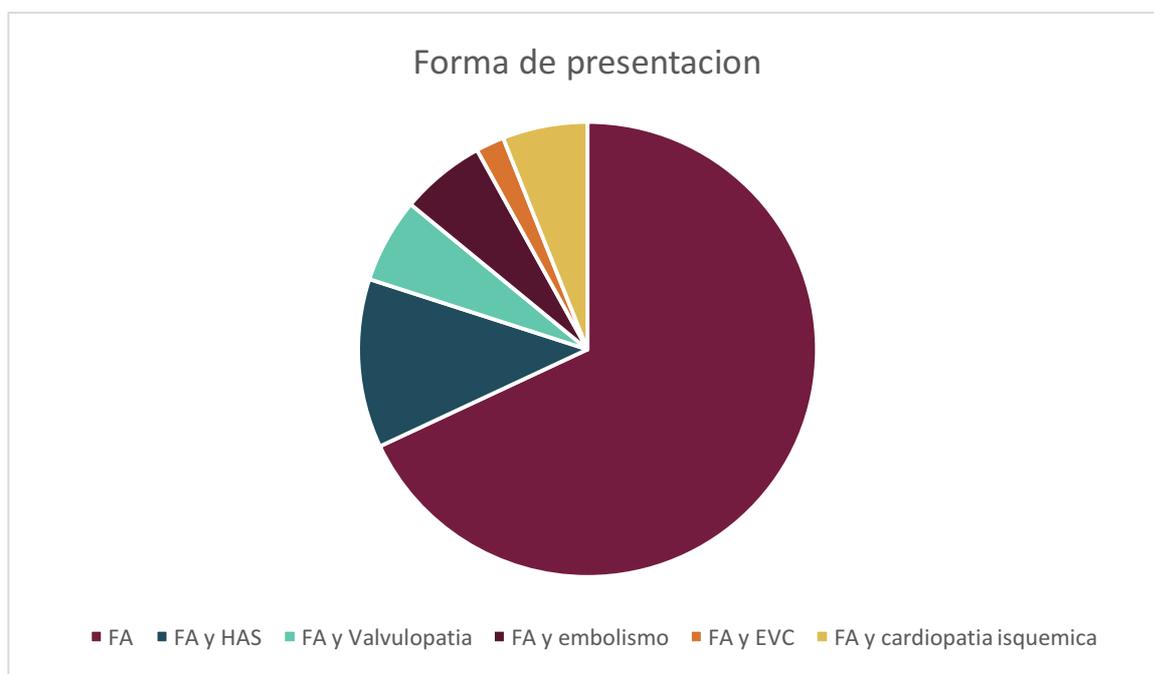
Otros hallazgos encontrados fueron que el 58% de los pacientes contaban con el antecedente de tabaquismo, y el 78% de los pacientes contaba con el antecedente de hipertensión arterial sistémica de acuerdo a la definición propuesta por la American Heart Association $>130/80$ mmHg.

En cuanto a las determinaciones bioquímicas, la población estudiada presentó una glucosa promedio de 115.3 ± 35.2 , un valor de hemoglobina glucosilada de 6.5% (4.5-11.5%). Se evaluaron a su vez marcadores bioquímicos tradicionales de riesgo aterosclerótico, los niveles séricos promedio de colesterol total fueron de 125.5 ± 47.9 ; de lipoproteína de alta densidad de 42.5 ± 14.9 ; lipoproteína de baja densidad de 70.5 ± 26.5 , triglicéridos de 134.6 ± 54.1 , ácido úrico de 5.09 ± 1.71 . El resto de variables bioquímicas se sintetiza en la **Tabla 1**.

Tabla 1		Características demográficas de la población con fibrilación auricular en HE CMN SXXI periodo comprendido del 2017-2019
Genero		
<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 		<p style="text-align: right;">25 (50)</p> <p style="text-align: right;">25 (50)</p>
Edad		76.5 (39-90)
Diagnostico:		
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrilación auricular • Fibrilación auricular e HAS • Fibrilación auricular y valvulopatía • Fibrilación auricular y embolismo periférico • Fibrilación auricular y EVC • Fibrilación auricular y cardiopatía isquémica 		<p style="text-align: right;">34 (68)</p> <p style="text-align: right;">6 (12)</p> <p style="text-align: right;">3 (6)</p> <p style="text-align: right;">3 (6)</p> <p style="text-align: right;">1 (2)</p> <p style="text-align: right;">3 (6)</p>
Somatometria		
<ul style="list-style-type: none"> • Peso Kg • Talla m • IMC Kg/m² 		<p style="text-align: right;">76.9 ± 18.9</p> <p style="text-align: right;">1.63 (1.32-1.86)</p> <p style="text-align: right;">29.4 ± 5.25</p>
Hipertensión arterial sistémica		39 (78)
Tabaquismo		29 (58)
Glucosa mg/dl		115.3 ± 35.2

Creatinina mg/dl	0.87 ± 0.23
Colesterol total mg/dl	125.5 ± 47.9
• HDL mg/dl	42.5 ± 14.9
• LDL mg/dl	70.5 ± 26.5
Triglicéridos mg/dl	134.6 ± 54.1
Hemoglobina glucosilada A1c%	6.5 (4.5-11.5)
Albumina mg/dl	4.0 ± 1.2
Bilirrubina total mg/dl	0.66 ± 0.25
TFG ml/min/1.73 m ²	83.12 ± 41.1
Leucocitos cel/microlitro	7397 ± 1570
• Neutrófilos	4759 ± 1473
• Linfocitos	1782 ± 740
Hemoglobina g/dl	16.8 ± 23.2
Plaquetas cel/microlitro	221,950 ± 84,111
Ácido úrico mg/dl	5.09 ± 1.71

EVC: evento cerebrovascular, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, HAS: hipertensión arterial sistémica, Kg: kilogramo, Mg: miligramo, ml: mililitro, min: minuto, Cel: células, TFG: tasa de filtrado glomerular.



En cuanto a los marcadores inflamatorios utilizados para el perfil de los pacientes con el diagnóstico de fibrilación auricular pertenecientes al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuantificaron niveles de ácido úrico, proteína C reactiva, y a su vez se determinaron con base en el reporte de la biometría hemática los índices neutrófilo/linfocito, plaquetas/linfocitos, linfocito/monocito.

En el caso de la proteína C reactiva, esta se encontró en valores de 7.11 (0.1-35.6), ácido úrico en valores de 5.09 ± 1.71 , índice neutrófilo/linfocito en valores de 3.04 (1.0-12.0), índice plaquetas/linfocito en valores de 135.4 (30.4-551.9), índice linfocito/monocito en valores de 3.20 (1.2-66.5). Para las determinaciones de proteína C reactiva y ácido úrico se utilizaron los valores de referencia establecidos por la unidad de laboratorio clínico del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para los índices celulares se utilizaron valores de referencia basados en los resultados de la publicación de Zhang et al (2018). Las variables ya mencionadas se sintetizan en la **Tabla 2**.

Tabla 2		Marcadores inflamatorios en pacientes con fibrilación auricular en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI	
Variable	Valor	Valor de referencia	
Ácido úrico mg/dl	5.09 \pm 1.71	2.4-6.0	
Proteína C mg/dl	7.11 (0.1-35.6)	0.0-0.9	
Índice neutrófilo/linfocito	3.04 (1.0-12.0)	2.07 (1.41-3.10)	
Índice plaquetas/linfocitos	135.4 (30.4-551.9)	82.7 (55.88-113.24)	
Índice linfocito/monocito	3.20 (1.2-66.5)	3.54 (2.63-4.67)	

Mg: miligramos, dl: decilitro

Se evaluó la posible correlación del área indexada de la aurícula izquierda con las variables inflamatorias previamente comentadas. Clasificamos a los pacientes en dos grupos, aquellos con un área indexada de AI < 50 ml/m², y aquellos con un área indexada > 50, evaluando a su vez su relación con parámetros bioquímicos de inflamación (ácido úrico, proteína C reactiva, índice neutrófilo/linfocito, índice plaquetas/linfocitos, índice linfocito/monocito) encontrando que aquellos con un área indexada de AI > 50 presentaron niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios, pero en particular la elevación de proteína C reactiva (P= 0.046), y el índice linfocito/monocito (P= 0.008) presentaron significancia estadística.

Tabla 3		Comportamiento de marcadores inflamatorios de acuerdo al grado de dilatación de aurícula izquierda en pacientes con FA en Hospital de Especialidades CMN SXXI		
Variable	Pacientes con FA y área indexada de AI mayor a 50 ml/m ²	Pacientes con FA y área indexada de AI menor a 50 ml/m ²	Significancia P	
Ácido úrico mg/dl	5.32 ± 1.68	4.81 ± 1.74	0.341 *	
Proteína C reactiva	7.80 (0.1-35.6)	6.50 (0.2-27.3)	0.046 +	
Índice neutrófilo/linfocito	3.89 (1.0-8.7)	2.67 (1.3-12.1)	0.286 +	
Índice plaqueta/linfocito	124.7 (30.4-304.1)	139.2 (48.6-551)	0.202 +	
Índice linfocito/monocito	3.72 (1.6-66.5)	2.15 (1.2-8.7)	0.008 +	
Hb1Ac%	6.3 (4.9-11.6)	6.5 (4.7-10.4)	0.306 +	

FA: fibrilación auricular, AI: aurícula izquierda, Hb1Ac%: Hemoglobina glucosilada, ml: mililitros, m²: metro cuadrado, mg: miligramos, dl: decilitro.

Pruebas estadísticas: *Prueba t de Student, +Prueba U-Mann-Whitney.

Discusión

El presente estudio pretendió relacionar los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios con la presencia de fibrilación auricular y con el volumen indexado de la aurícula izquierda, para ello se identificó a la población con el diagnóstico de fibrilación auricular en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y se les categorizó mediante marcadores bioquímicos de inflamación y mediciones ecocardiográficas del área indexada de la aurícula izquierda. En los pacientes reclutados se presentó un rango de edad amplio 39-90 años, con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años lo que coincide con la información publicada en la literatura mundial en relación a una mayor prevalencia de este padecimiento en grupos poblacionales de mayor edad.

Llama la atención que se corroboró una correlación de marcadores inflamatorios con valores elevados del volumen indexado de la aurícula izquierda, encontrando resultados estadísticamente significativos de los niveles elevados de proteína C reactiva e índice linfocito monocito en aquellos pacientes que cuentan con un volumen indexado de la aurícula izquierda $>50 \text{ ml/m}^2$; con el resto de variables inflamatorias que incluyeron determinaciones de ácido úrico, hemoglobina glucosilada e índices celulares linfocito/monocito, plaqueta/linfocito no se encontró una significancia estadística en ninguno de los dos grupos. Zhang et al (2018)⁵ desarrollaron un perfil de inflamación sistémica basado en la integración de biomarcadores inflamatorios utilizados rutinariamente en la práctica clínica tal como albumina, y los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, y linfocito/monocito, los hallazgos de su estudio de casos y controles mostraron que la elevación de dicho perfil de inflamación sistémica se encontraba significativamente asociado con el riesgo de fibrilación auricular, con ello dicho estudio el perfil de inflamación sistémica

proporcione un índice para evaluar la intensidad de la respuesta inflamatoria en pacientes con fibrilación auricular; comparativamente en nuestro estudio documentamos también una elevación de los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, y linfocito/monocito similar a la reportada por Zhang et al.⁵, sin embargo a diferencia de lo realizado por este último nuestro trabajo agrego como potenciales variables inflamatorias los niveles de proteína C reactiva y ácido úrico, así como también se evaluaron los niveles de hemoglobina glucosilada en dicha población de pacientes; a su vez otra diferencia importante es que evaluamos las características ecocardiograficas, categorizando a los pacientes en dos grupos de acuerdo al volumen indexado de la aurícula izquierda y se estableció la correlación de los marcadores inflamatorios utilizados con dicha variable ecocardiografica encontrando resultados estadísticamente significativos para proteína C reactiva e índice linfocito/monocito en cuanto a su asociación con volúmenes indexados de aurícula izquierda >50 ml/m², hallazgo no descrito en estudios previos que evaluaron biomarcadores inflamatorios en pacientes con fibrilación auricular siendo con ello nuestro estudio el primero en examinar la asociación del perfil de respuesta inflamatoria con los cambios cardíacos estructurales documentados por ecocardiografía; esta asociación es biológicamente plausible ya que de acuerdo a los datos del “Framingham Heart Study” el incremento en las dimensiones de la aurícula izquierda fueron asociados a un incremento en el riesgo de fibrilación auricular sugiriendo con ello desde hace ya muchos años que la fibrilación auricular es frecuentemente secundaria a la dilatación de la aurícula izquierda y con los datos reportados por Zhang et al.⁵, y Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G, et al.²¹, y Acevedo et al.²³ que además de que las variables ecocardiograficas que traducen la dilatación de la aurícula izquierda tienen implicaciones pronosticas en la terapéutica del padecimiento, existe también una relación estrecha a un componente

inflamatorio subyacente para tales cambios; sin embargo varias limitaciones deben ser consideradas en la interpretación de los resultados dentro de las que se encuentran el reducido tamaño de la muestra que condujo a una baja precisión estadística en las medidas de asociación de la mayoría de las variables inflamatorias utilizadas a la vez que el carácter transversal del estudio no nos permite evaluar prospectivamente la relación de los biomarcadores inflamatorios con la evolución de los cambios estructurales típicamente encontrados en los pacientes con fibrilación auricular.

En el protocolo inicial se pretendía evaluar el perfil inflamatorio de los pacientes con fibrilación auricular mediante un estudio prolectivo, basado en la determinación de IL-1, IL-6, Fibrinógeno, proteína C reactiva, y los índices neutrófilo/linfocito, índice plaquetas/linfocitos, índice linfocito/monocito, sin embargo debido a problemas técnicos y logísticos en el procesamiento de los marcadores bioquímicos no tradicionales de inflamación (IL-1, IL-6) que llevaron a omitirlos en la presentación del análisis estadístico y resultados.

Los resultados del presente estudio pretenden ser punto de referencia para futuras investigaciones dirigidas a evaluar en muestras poblacionales de mayor tamaño las variables inflamatorias utilizadas en los pacientes con fibrilación auricular y considerar el agregar marcadores inflamatorios no tradicionales tal como IL-1, IL-6; a su vez puede ser parteaguas para correlacionar dicho perfil inflamatorio con fenómenos de trombogenesis y tromboembolismo, complicaciones típicas durante la historia natural de la fibrilación auricular.

Conclusiones

Hasta el momento no se habían realizado estudios en la población mexicana que buscaran establecer asociación entre marcadores inflamatorios con el diagnóstico de fibrilación auricular ni la relación de dichos marcadores con los cambios estructurales ecocardiograficos típicos en los pacientes con tal diagnóstico, siendo el presente trabajo un acercamiento inicial para caracterizarlos. Los resultados coinciden con estudios previos en poblaciones diferentes a la nuestra en donde la elevación en los niveles de proteína C reactiva, ácido úrico, albumina, fibrinógeno y los índices neutrófilo/linfocito, índice plaquetas/linfocitos, índice linfocito/monocito se relacionaron con pacientes con el diagnóstico de fibrilación auricular, y la correlación establecida en el presente estudio entre estos biomarcadores con un elevado volumen indexado de la aurícula izquierda orienta a considerar un componente inflamatorio importante como causa del comportamiento fisiopatológico de esta arritmia cardiaca.

Debido a los hallazgos que muestran una asociación consistente entre la elevación de los marcadores inflamatorios y el diagnóstico de fibrilación auricular, así como con una mayor área indexada de la auricular izquierda, se buscara completar en el futuro la recolección de un apropiado tamaño de muestra y con la metodología propuesta en el protocolo inicial, así como con la utilización de marcadores inflamatorios no tradicionales.

11. Consideraciones éticas

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica

Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación

Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que se realizarán mediciones antropométricas, y se procesarán muestras almacenadas en alícuotas, se considera no presenta un riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y Potenciales Beneficios

Los sujetos incluidos, no recibirán ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una diferencia significativa entre el perfil inflamatorio de los pacientes con fibrilación

auricular no valvular con respecto a controles de similares características sin fibrilación auricular, se sentarán las bases para la identificación temprana de marcadores inflamatorios y valorar realizar intervenciones de prevención primaria para evitar la progresión hacia el inicio y perpetuación de dicha arritmia; incluso, a futuro, se podría evaluar la relación entre la presencia de marcadores de inflamación y el riesgo de trombogénesis e ictus en el paciente con fibrilación auricular.

Confidencialidad

Previo a la aplicación de las técnicas de recolección de datos se les explico a los participantes mediante un oficio firmado por el investigador responsable del proyecto y las autoridades institucionales del centro responsable, el carácter voluntario de su participación, el carácter estrictamente confidencial que tiene la información obtenida y que todos los resultados de los análisis bioquímicos realizados se encontraran dentro de su expediente clínico. En el caso de la base de datos se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Toda la información, se maneja con medidas básicas de seguridad, con acceso permitido únicamente a los investigadores responsables del estudio.

Consentimiento informado

La carta de consentimiento informado se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar al presente estudio, en ésta se especifica puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrán ser empleados para otros proyectos de investigación. El participante tuvo la libertad de

retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

12. Recursos financieros y factibilidad

Recursos humanos

Tutor de la investigación: 2

- Revisión de la metodología de la investigación.
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadísticos y presentación de resultados.

Postulante de tesis: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.
- Elaboración del protocolo de investigación.
- Recolección de datos de las entrevistas a los participantes.
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

Recursos materiales

Se requirió de un equipo de cómputo con *software* procesador de datos (Microsoft Excel 2012), en el caso del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25.0; mismo que fue proporcionado por el postulante de tesis.

Hojas, lápices y bolígrafos fueron proporcionados por el postulante de tesis, así como los servicios de Medicina Interna del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI.

Recursos físicos

Se contó con área de trabajo de oficina en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI, con acceso a internet inalámbrico.

Para el procesamiento de las muestras, se contó con el área física del laboratorio del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI.

Recursos financieros

No se requirió financiamiento adicional, debido a que el procesamiento de las muestras se realizó con colaboración del laboratorio de la misma unidad.

13. Cronograma de actividades

Actividad	Enero 2019	Febrero 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio-Sept 2019	Sept 2018
Identificar el problema a estudiar.	X					
Búsqueda de información.	X	X				
Elaboración del protocolo.		X	X			
Presentación al Comité de Investigación.				X		
Recolección de la información.					X	
Análisis de la información.						X
Presentación final						X
Envío para publicación						X

14.-Bibliografía

¹ Chugh, S. S. *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).

² Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**, 983–988 (1991).

³ Wang, T. J. *et al.* Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* **107**, 2920–2925 (2003).

⁴ Kalantarian, S., Stern, T. A., Mansour, M. & Ruskin, J. N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **158**, 338–346 (2013).

⁵ Huan Zhang, MD *et al.* Association of Systemic Inflammation Score With Atrial Fibrillation: A Case-Control Study With Propensity Score Matching. *Heart, Lung and Circulation* (2018) **27**, 489–496

⁶ Lip, G. Y., Brechin, C. M. & Lane, D. A. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. *Chest* **142**, 1489–1498 (2012).

⁷ Iturralde-Torres P, Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Nava- Townsend S, Mendoza C, Márquez MF, *et al.* Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control de ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de

Fibrilación Auricular (ReMeFA). Arch Cardiol Mex 2011;81(1):13-17.

⁸ Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J. & Stewart, S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int. J. Cardiol.* **167**, 1807–1824 (2013).

⁹ Haïssaguerre, M. *et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* **339**, 659–666 (1998).

¹⁰ Bruins P, Te VH, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96(10):3542–8.

¹¹ Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109 (2):395–400.

¹² Chen L, Zhang F, Sheng X, Zhang S, Chen Y, Liu B. Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil. *Medicine* 2016;95(32):e4381.

¹³ Han L, Song Q, Jia Y, Chen X, Wang C, Chen P, et al. The clinical significance of systemic inflammation score in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2016;37(3):3081–90.

¹⁴ Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J* 2010;31(14): 1730–6.

- ¹⁵ Gregor, M. F. & Hotamisligil, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415–445 (2011).
- ¹⁶ Harrison, D. G. *et al.* Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 57, 132–140 (2011).
- ¹⁷ Suzuki, Y. *et al.* Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 35, 881–900 (2003).
- ¹⁸ Sinno, H. *et al.* Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 107, 1930–1936 (2003).
- ¹⁹ Chung MK, Martin DO, Sprecher D, *et al.* C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886 –2891.
- ²⁰ Ronnier J. Aviles *et al.* Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation *Circulation.* 2003;108:3006-3010
- ²¹ Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G, *et al.* C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012;159:40 – 6.
- ²² Conen D, Ridker PM, Everett BM, *et al.* A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J* 2010;31:1730–6.
- ²³ Acevedo *et al.* C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". [Int J Cardiol.](#) 2006 Apr 14;108(3):326-31

²⁴Gungor H, Babu AS, Zencir C, Akpek M, Selvi M, Erkan MH, et al. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Princ Pract* 2017;26(2):164–8. ²⁵Acet H, Ertas F, Akil MA, Oylumlu M, Polat N, Yıldız A, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30(1):81–9.

²⁵S. Lara-Vaca, et al: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular. 2014; 150 *Gaceta Medica de México*. Suppl 1:48-59

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO

“EVALUACIÓN DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR

Instrucciones de llenado:

1. Corroborar que el participante no presente ninguno de los criterios de exclusión los cuales se muestran al reverso del formulario.
2. Antes de iniciar la entrevista, el participante deberá contar con el consentimiento informado debidamente llenado.
3. Llenar con letra molde cada uno de los rubros solicitados, en caso de duda con las variables solicitadas consultar las definiciones operacionales en el reverso.
4. Tachar el rubro correspondiente en aquellas variables dicotómicas (Si/No).
5. En el apartado de biometría hemática, llenar cuenta de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas con número absoluto.

Ficha de identificación										
Nombre				Fecha						
NSS				Teléfono						
Edad		Sexo		No. de registro						
Antecedentes personales patológicos										
Talla	cm		Peso	Kg		IMC (kg/m ²)		Obesidad (IMC ≥30)	Si	No
Hipertensión ¹	Si	No	Tabaquismo ²	No	Exfumador	Activo	IT ³			
Laboratorios generales: Química clínica								Fecha		
Glucosa sérica	mg/dL		Hemoglobina glucosilada	%		Colesterol total	mg/dL			
Triglicéridos	mg/dL		HDL	mg/dL		LDL	mg/dL			
BT	mg/dL		BD	mg/dL		BI	mg/dL			
Albúmina	g/dL		AST	U/L		ALT	U/L			
DHL	U/L		GGT	U/L		FA	U/L			
Creatinina	mg/dL		TFG ⁴	mL/min						
Laboratorios generales: BH y tiempos de coagulación								Fecha		
Hemoglobina	g/dL		Linfocitos			Índice neutrófilo/linfocito				
Leucocitos			Monocitos			Índice plaqueta/linfocito				
Neutrófilos			Plaquetas			Índice linfocito/monocito				
TTP	/ seg		TTPa	/ seg		INR				
Biomarcadores de inflamación								Fecha		
Ác. úrico	mg/dL		PCR	mg/dL		Fibrinógeno	mg/dL			
IL-6	pg/mL									
Clasificación funcional de fibrilación auricular EHRA										
Nombre del recolector de datos:										

Abreviaturas: alanina aminotransferasa (ALT), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), bilirrubina total (BT), biometría hemática (BH), DHL (deshidrogenasa láctica), fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamil transferasa, (GGT), hemoglobina corpuscular media (HCM), índice de masa corporal (IMC), índice normalizado internacional (INR, por sus siglas en inglés), índice tabáquico (IT), interleucina (IL), proteína C reactiva (PCR), tasa de filtrado glomerular (TFG), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), volumen corpuscular medio (VCM).

Definiciones operacionales:

1. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o aquellos pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.
2. Tabaquismo: consumo de tabaco interrogado por interrogatorio mediante entrevista. Se clasificará como: a) No (nunca ha presentado consumo) b) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y c) Activo.
3. Índice tabáquico: cantidad consumida en paquetes/año calculada mediante la fórmula: (número de cigarrillos al día*años de fumador)/20.
4. Tasa de filtrado glomerular calculada de acuerdo a fórmula Cockcroft-Gault mediante la aplicación proporcionada.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, vasculitis) de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para cada una de estas.
2. Pacientes con el diagnóstico de enfermedades infecciosas agudas en los últimos 3 meses.
3. Pacientes con el diagnóstico de enfermedades infecciosas crónicas (Tuberculosis, VIH, enfermedad de Lyme)
4. Pacientes portadores de enfermedad renal crónica estadio IV-V de la KDIGO (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73 m²)
5. Pacientes con la sospecha o el diagnóstico establecido de enfermedad hepática crónica avanzada
6. Mujeres embarazadas o en lactancia

Si usted tiene dudas o preguntas sobre el formato de recolección de datos, solicitar información pertinente al responsable del protocolo de investigación a los teléfonos 311 138 3497, o al correo electrónico uriel.narvaez060990@gmail.com

Patrón de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días*. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos*
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días
FA persistente de larga duración	FA continua de duración ≥ 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente (y el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como «FA persistente de larga duración»

FA: fibrilación auricular.

*La diferenciación entre FA paroxística y persistente no se hace correctamente sin monitorización a largo plazo¹⁶³. De ahí que esta clasificación por sí sola suela ser insuficiente para seleccionar un tratamiento específico. Si se dan episodios tanto persistentes como paroxísticos, para la clasificación se debe emplear el patrón predominante.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA
ASOCIADO A FIBRILACIÓN AURICULAR

Patrocinador externo (si aplica):

Ninguno

Lugar y fecha:

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Año 2019

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Usted al igual que otros pacientes padece de un arritmia que se llama fibrilación auricular. Es una arritmia cardíaca donde el corazón late de forma rápida y desorganizada. Por esta razón usted se encuentra en seguimiento y manejo por el cardiólogo o el internista de este hospital. Se ha visto en diferentes estudios que esta arritmia puede elevar algunas sustancias en la sangre que se relacionan a inflamación. Nuestro objetivo determinar si su arritmia efectivamente se asocia a tener altas estas sustancias de inflamación en la sangre.

Procedimientos:

Una vez que lea este consentimiento y acepte el presente estudio, se realizará una revisión de su expediente para registrar los datos clínicos más importantes, asimismo, le mediremos el peso, su estatura, así como su presión arterial. Posterior a la revisión médica se tomará en el laboratorio una muestra de sangre, mediante punción con una jeringa estéril en una de sus venas superficiales del brazo. Aproximadamente sacaremos el equivalente a 10 mililitros de sangre que asemejan unas 3 cucharadas soperas. Posteriormente colocaremos un algodón con alcohol y flexionaremos su brazo para hacer presión en el sitio de punción. Nosotros procesaremos las muestras y mediremos estas sustancias de inflamación.

Posibles riesgos y molestias:

Los datos clínicos se obtendrá por revisión del expediente y de usted en la consulta. La única molestia que tendrá es el de la punción para la toma de sangre. No obstante se hará por personal capacitado con el objeto de evitar varios piquetes. El riesgo durante la toma de muestra sanguínea es dolor en el sitio de piquete, formación de moretón o inflamación. Molestias que son poco probables.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Los resultados que tengamos en el presente estudio no impactarán directamente en su tratamiento, pero nos ayudará a comprender el estado que guardan los pacientes con este tipo de arritmias. Cabe recalcar que su atención médica conservará el mismo orden y calidad hasta ahora presentado.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Nosotros enviaremos a su médico tratante lo resultados de las pruebas practicadas para que sean compartidas con usted y en caso de duda tendremos la disponibilidad de aclararlas.

Participación o retiro:

Usted tienen toda la libertad y derecho de aceptar entrar al presente estudio. Además en cualquier momento del estudio usted puede decidir salirse si no está conforme, cómoda o no puede acudir a la toma de muestras. Sin que su atención médica se vea afectada ni el seguimiento por sus médicos tratantes

Privacidad y confidencialidad:

La información proporcionada se destinará exclusivamente para fines de investigación, será manejada y resguardada exclusivamente por los investigadores responsables del presente documento. En las hojas de captura de datos asignaremos un folio que será asociado a su número de afiliación. En caso de presentarse datos particulares en foros de investigación nunca se presentarán datos que lleven a la identificación de los participantes.

No autorizo la toma de muestras de laboratorio

Si autorizo la toma de muestras de laboratorio

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

El tratamiento de los pacientes reclutados no se verá perjudicado por los resultados del presente estudio.

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio el paciente y el médico tratante estarán informados de los resultados obtenidos, dichos resultados serán agregados al expediente clínico del paciente

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable:
Dr. Juan Carlos Anda Garay. Servicio de Medicina Interna. 4º piso del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Teléfono 5627-6909. Email: juan.andag@imss.gob.mx.

Dr. Uriel Narváez López. Servicio de Medicina Interna. 4º piso del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Teléfono 5627-6900 Extensión 21544, 21545. Email: uriel.narvaez060990@gmail.com

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 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013