



**MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **Estudio del impacto pronóstico de la fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica.**

**Alumno: Jose Carlos Corona Guerrero**

**Tutor: Juan Miguel Ruiz Nodar**

**Curso: 2017-2018**

## RESUMEN

**Introducción:** El impacto clínico de la fibrilación auricular (FA) en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) es significativo, aunque carece de estudios recientes sobre sus implicaciones pronósticas.

**Material y Métodos:** Revisión retrospectiva de la incidencia y curso evolutivo de la FA en una cohorte de pacientes con MCH; análisis del impacto pronóstico de la FA en la MCH, centrado en síncope, ictus, ingreso por insuficiencia cardíaca y muerte.

**Resultados:** Se analizaron datos de 406 pacientes con MCH (edad a la inclusión:  $59\pm 18$  años; 56% varones). El periodo de seguimiento medio fue de  $6.6\pm 5.2$  años. En la evaluación inicial 59 pacientes habían presentado previamente algún episodio de FA. Por lo tanto, 347 pacientes formaron la población en riesgo de desarrollo de FA. De estos, 117 pacientes desarrollaron FA durante el seguimiento (tasa de incidencia: 7% por año). La FA fue inicialmente definida como paroxística, persistente o permanente en el 60%, 9% y 31%, respectivamente. La incidencia de empeoramiento de FA paroxística/persistente a FA persistente/permanente fue del 42% (6%/año). El análisis de supervivencia mostró un peor pronóstico en los pacientes que desarrollaron FA durante el seguimiento, con mayor tasa de incidencia de ictus (2% vs. 0.9%/año, log rank  $p<0.001$ ), ingreso por insuficiencia cardíaca (10% vs. 2%/año, log-rank  $p<0.001$ ), y de muerte por cualquier causa (5% vs. 2%/año, log-rank  $p<0.001$ ). La incidencia de síncope no mostró diferencias (3% vs. 2%/año, long-rank  $p=0.4$ ). El análisis de riesgo proporcional de Cox mostró que la FA era un predictor independiente para el ingreso por insuficiencia cardíaca y muerte por todas las causas, tras ajustar por género y edad.

**Conclusiones:** El empeoramiento de la FA a persistente/permanente sucede en un tiempo relativamente corto. La presencia de FA tiene un impacto pronóstico negativo, fundamentalmente en ingreso por insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa.

## ABSTRACT

**Background:** The clinical impact of atrial fibrillation (AF) is particularly relevant in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Although the effects of AF development in HCM are well understood from a pathophysiological point of view, there is a lack of data in recent years on its prognostic implications.

**Methods:** Retrospective review of incidence and course of AF, in a cohort of patients with HCM. Analysis of prognostic impact focused on syncope, stroke, admission due to heart failure.

**Results:** Data from 406 patients with HCM were available (age: 59±18 years; male: 55.4%). Mean follow-up time was 6.6±5.2 years. At the initial evaluation 59 patients had previously some episode of AF; therefore, 347 patients formed the population at risk of AF development. Of those, 117 patients (34%) developed AF during follow-up (incidence rate: 7% per year). AF was initially reported as paroxysmal, persistent permanent in 105 (60%), 17 (9%) and 54 patients (31%), respectively. AF worsening from paroxysmal/persistent (n=122) to persistent/permanent occurred in 51 patients (42%) (incidence rate: 16% per year). The survival analysis showed a worse prognosis in patients who developed AF during follow-up, with higher incidence rate of stroke (2% vs 0.9% per year, log-rank=0.009), Adm-HF (10% vs 2% per year, log-rank<0.001) and all-cause death (5% vs 2% per year, log-rank<0.001). No differences were detected in the incidence rate of syncope (3% vs 2% per year, log-rank=0.2). Cox proportional hazard analysis showed that AF was an independent predictor of Adm-HF (AF hazard ratio 2.63; 95% CI 1.70-4.08; p<0.001) and all-cause death (AF hazard ratio 1.96; 95% CI 1.15-3.36; p=0.01) after adjustment by gender and age.

**Conclusions:** Worsening to persistent/permanent AF occurs frequently in a relatively short time frame. The presence of AF has a negative prognostic impact mainly regarding Adm-HF and mortality rates.

## **Palabras clave/Keywords**

“Miocardiopatía hipertrófica”, “fibrilación auricular” y “pronóstico” / "hypertrophic cardiomyopathy", “atrial fibrillation” and “Prognosis”.

# INDICE

## ❖ Aspectos preliminares

Resumen/Abstract .....	2
Palabras clave/Key words .....	3
Promotor del Estudio .....	6
Investigadores Principales .....	6
Centros en los que se prevé realizar el estudio .....	6

## ❖ Cuerpo del TFM

1. Introducción .....	7
2. Hipótesis del estudio .....	8
3. Objetivos del estudio .....	8
3.1. Objetivo primario .....	8
3.2. Objetivos secundarios .....	8
4. Material y métodos .....	8
4.1. Diseño y población a estudio .....	8
4.2. Criterios de inclusión .....	9
4.3. Criterios de exclusión .....	9
4.4. Ámbito del estudio .....	9
4.5. Definiciones.....	9
4.6. Procedimientos y recogida de datos .....	10
4.7. Variables a estudio .....	10
4.8. Análisis estadístico .....	12

4.9. Dificultades y limitaciones .....	12
5. Resultados .....	12
6. Conclusiones.....	16

❖ **Anexos**

Anexo I. Declaración de Helsinki.

Anexo II. Consentimiento informado

Anexo III. Bibliografía.



## **Promotor del Estudio**

Unidad de Cardiopatías Hereditarias del Servicio de Cardiología Hospital Virgen del Rocío.

## **Investigadores Principales**

Dr. José Carlos Corona Guerrero.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. José Ángel Urbano Moral.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Dra. Elena Jiménez Baena.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Dra. María Luisa Peña Peña.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Dr. José Eduardo López Haldón

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## **Centros en los que se Prevé Realizar el Estudio**

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

# 1. INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad familiar (hereditaria), que se define por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, que no se explica únicamente por condiciones de carga anormales [1,2].

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en la MCH, e históricamente se ha considerado responsable de ocasionar en estos pacientes un empeoramiento clínico, con aparición de síntomas que afectan en la calidad de vida de los pacientes [2,5,6], sin embargo, una reciente publicación ha puesto en entredicho este deterioro clínico [10]. La incidencia de la FA es significativamente mayor en la población con MCH que en la población general, teniendo en este subgrupo de pacientes un mayor riesgo de accidente cerebrovascular [3-9]. Y aunque los efectos del desarrollo de FA en los pacientes con MCH son bien conocidos desde un punto de vista fisiopatológico, sabiéndose del aumento de incidencia de esta arritmia en estos pacientes, sigue habiendo incertidumbre con respecto al impacto de la FA en el curso clínico a largo plazo, así como de la evolución de la propia fibrilación auricular en estos pacientes.

Dada la introducción de fármacos antiarrítmicos y procedimientos invasivos (por ejemplo, ablación de venas pulmonares o intervención de MAZE) para mantener al paciente el mayor tiempo posible en ritmo sinusal, y de anticoagulantes para la prevención del accidente cerebrovascular y tromboembólico [3,8], hacen particularmente relevante comprender el perfil contemporáneo de la FA en esta entidad clínica. Algunos estudios clásicos sugieren un pronóstico generalmente desfavorable, y un deterioro clínico significativo asociado con el desarrollo de esta arritmia [5-9], y otros indican un curso relativamente benigno, indicando que la FA no es un contribuyente importante a la morbilidad y que cuando se trata, se asocia con baja mortalidad relacionada con la enfermedad, no diferente a la de los pacientes sin FA [10]. Por otra parte, esta condición ha tenido especial atención durante la última década, con la expansión de los centros y unidades de miocardiopatías.

Un conocimiento más amplio y preciso de las implicaciones pronósticas del desarrollo de FA en pacientes con MCH, podría hacer considerar una búsqueda de

forma rutinaria y exhaustiva del posible desarrollo de esta arritmia, para su diagnóstico precoz y a la vez plantear un tratamiento más agresivo de anticoagulación y de control del ritmo.

## **2. HIPÓTESIS**

El desarrollo de FA en pacientes con MCH ensombrece el pronóstico con un aumento significativo de la morbimortalidad.

## **3. OBJETIVOS**

### Objetivo principal:

Determinar el impacto pronóstico de la FA de nueva aparición en paciente con MCH.

### Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de la FA y su curso evolutivo en pacientes diagnosticados de MCH.
- Describir la clase funcional de los pacientes clasificándolos según la escala New York Heart Association (NYHA) al inicio y al final del seguimiento.
- Determinar la incidencia de ictus, ingreso por insuficiencia cardíaca, síncope, muerte súbita y de muerte por cualquier causa, analizando si existen diferencias entre los distintos grupos.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO**

Estudio de cohortes retrospectivo, en el que se han incluido pacientes mayores de edad diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica familiar con seguimiento en nuestra Unidad de Cardiopatías Hereditarias.

#### **4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Seguimiento en nuestra Unidad de Cardiopatías Hereditarias.
- Diagnóstico definitivo de MCH, con grosor de la pared del ventrículo izquierdo  $\geq 15$  mm, que no se explique únicamente por las condiciones de sobrecarga hemodinámica.

#### **4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con un diagnóstico incierto (poco claro o sin confirmación diagnóstica).
- Pacientes con miocardiopatías secundarias a enfermedades metabólicas, infiltrativas.
- Pacientes con hipertrofia secundaria a sobrecarga hemodinámica (estenosis aórtica, HTA).

#### **4.4. ÁMBITO DEL ESTUDIO:**

Unidad de Cardiopatías Hereditarias, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

#### **4.5. DEFINICIONES**

El diagnóstico de MCH se ha establecido mediante estudio ecocardiográfico y/o realización de resonancia magnética cardiaca, considerándose diagnóstico definitivo la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (grosor de la pared del ventrículo izquierdo  $\geq 15$  mm) que no se explique únicamente por las condiciones de sobrecarga hemodinámica y en ausencia de otras enfermedades cardiacas o sistémicas primarias.

El diagnóstico de fibrilación auricular (FA) se ha realizado mediante un electrocardiograma (ECG) o Holter. Diferenciándose paroxística (ceden

espontáneamente en <7 días de evolución), persistente (>7 días de evolución o que precisa cardioversión) o permanente (>12 meses de evolución o en las que ya se opta por control de frecuencia) y el empeoramiento (paso de paroxístico a persistente / permanente; persistente a permanente) durante el seguimiento.

#### **4.6. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS**

Hemos realizado una búsqueda en nuestra base de datos de la Unidad, de pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica familiar, incluyendo de forma consecutiva a todos los pacientes que cumplían los criterios previamente descritos.

A los pacientes que no tuvieran un diagnóstico claro de MCH se les ha repetido la ecocardiografía, para confirmar o descartar la enfermedad, y si con esto aún quedaban dudas se pedía una resonancia magnética nuclear.

Los datos han sido recogidos en una hoja de cálculo de Excel a través de una revisión minuciosa de la historia clínica digital (de donde hemos extraído los distintos eventos analizados y sus respectivas fechas), revisiones sucesivas en consultas y llamadas telefónicas (donde hemos confirmado la ocurrencia de dichos eventos, así como las fechas, además de descartar que hayan tenido lugar otras incidencias clínicas no señaladas en la historia clínica digital).

Las revisiones se han realizado cada 6 meses, y en todas ellas se ha realizado electrocardiograma, solicitando además un Holter de 24 horas cada dos revisiones.

El tiempo de seguimiento para cada paciente se ha estimado desde la fecha de su diagnóstico de MH hasta la fecha de su evaluación más reciente o fallecimiento.

#### **4.7. VARIABLES A ESTUDIO.**

Se ha recogido la fecha de nacimiento de los pacientes para el cálculo de la edad, así como el género de éstos.

Hemos identificado los factores de riesgo cardiovascular de cada sujeto (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, índice de masa corporal y hábito

tabáquico), además de escalas de riesgo isquémico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc) y hemorrágico (HAS-BLED).

Para la confirmación del diagnóstico se ha comprobado que todos los pacientes tienen realizado un ecocardiograma en nuestra Unidad con un grosor miocárdico del ventrículo izquierdo  $\geq 15$  mm en cualquiera de sus segmentos, confirmándose en los pacientes con mala ventana ecocardiográfica mediante la realización de resonancia magnética nuclear. Recogiéndose además como parámetros, los volúmenes biplano de ventrículo izquierdo y aurícula izquierda, así como la FEVI mediante Simpson biplano de cada paciente.

Se ha recogido la fecha de la confirmación diagnóstica mediante la prueba de imagen, considerándose esta fecha como la fecha de inclusión.

Se ha cuantificado la incidencia de FA, distinguiendo entre paroxística, persistente o permanente, el tiempo libre de fibrilación auricular y el tiempo hasta la progresión de la misma (de paroxística a persistente/permanente o de persistente a permanente). Tanto la fecha del diagnóstico de FA, como de su progresión ha sido recogida.

Se ha evaluado la clase funcional de los pacientes clasificándolos según la escala New York Heart Association (NYHA) a la inclusión del estudio y al final del seguimiento, analizando si existe un empeoramiento en función del desarrollo de FA o no.

Se ha analizado la incidencia de ictus, confirmándose mediante pruebas de imagen y con un diagnóstico definitivo realizado por Neurología.

La evaluación de la presencia o no de síncope, ha sido realizada mediante una historia clínica dirigida o llamada telefónica, siendo el evaluador quien consideraba en última instancia si la situación descrita por el paciente se consideraba síncope.

Se ha considerado ingreso por insuficiencia cardíaca, la necesidad de ingreso en el área de observación, en planta de hospitalización o Unidad de Cuidados Intensivos con el juicio clínico de insuficiencia cardíaca, confirmándose además con determinación de NT-proBNP.

El evento muerte por cualquier causa se ha confirmado mediante la revisión de las historias clínicas y llamadas telefónicas a familiares.

Se han recogido las fechas de todos y cada uno de los eventos descritos para poder realizar el análisis de supervivencia posterior.

#### **4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS. Para los resultados descriptivos, las variables continuas se han expresado en media  $\pm$  desviación estándar (DE), para las variables continuas que no seguían una distribución normal los datos se ha presentado en mediana y percentiles 25 y 75.

El periodo libre de eventos de las distintas variables recogidas, entre los pacientes con y sin FA, se ha llevado a cabo mediante un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

Para controlar los factores de confusión o modificadores del efecto, se ha realizado un análisis mediante un modelo de regresión de COX (modelo de regresión de riesgos proporcionales).

#### **4.9. DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

Al ser un estudio retrospectivo se han encontrado limitaciones a la hora de la recogida de datos en pacientes ya fallecidos, además de que en alguna ocasión ha sido difícil establecer de forma precisa la relación temporal de algunos eventos.

### **5. RESULTADOS**

De una lista inicial de 631 pacientes que constaba en nuestra base de datos, se han incluido 406 pacientes diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica, cuyo seguimiento se ha llevado a cabo en nuestra Unidad de Cardiopatías Hereditarias. Se excluyeron 153 pacientes por no cumplir los criterios diagnósticos especificados, dado que en la lista inicial constaban familiares que eran portadores genéticos de la enfermedad, pero no tenían la expresión de la misma. Otros 41 pacientes se excluyeron por presentar un diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica no

sarcomérica (causas metabólicas, infiltrativas, etc). Por otro lado 26 pacientes que constaban en nuestra base de datos habían perdido el seguimiento en nuestra Unidad y no presentaban contacto telefónico ni dirección, por lo que al no poder contactar con ellos para realizar las revisiones o seguimiento telefónico no se incluyeron en el estudio. (Imagen 1)

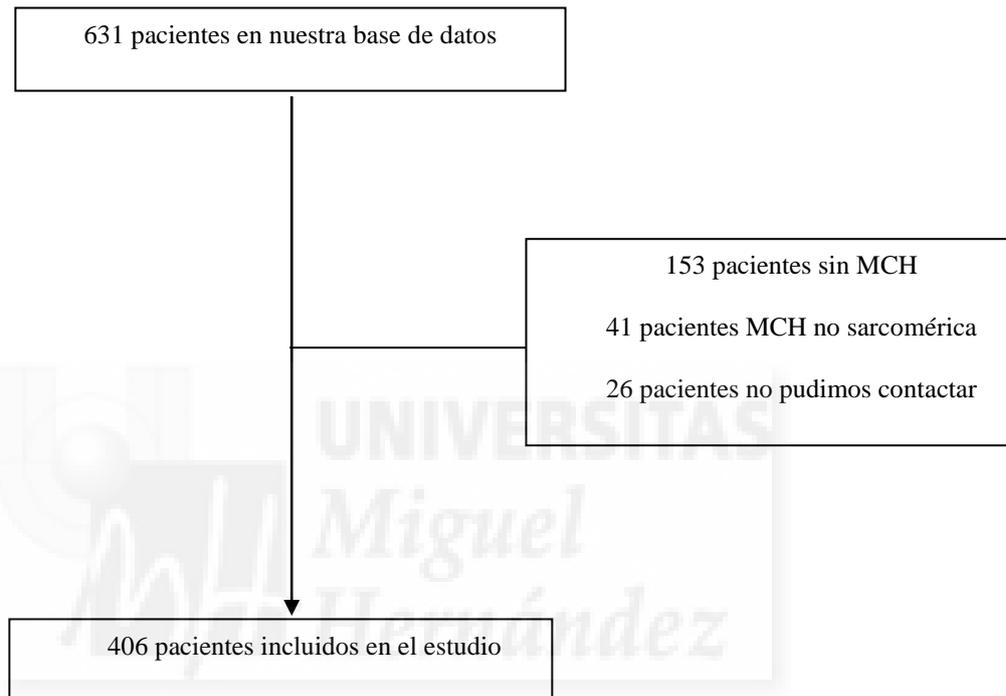


Imagen 1. Diagrama de flujos

Se analizaron datos de estos 406 pacientes con MH (edad a la inclusión:  $59 \pm 18$  años; 56% varones). El periodo de seguimiento medio fue de  $6.6 \pm 5.2$  años. (Tabla 1).

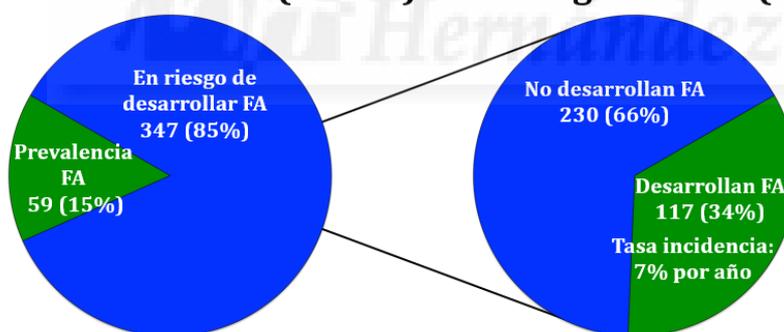
<b>POBLACIÓN A ESTUDIO</b>	
n = 406	
Mujeres/Hombres: 181 (44.6%) / 225 (55.4%)	
Edad media: $59 \pm 18$ años	
Periodo de seguimiento medio: $6.6 \pm 5.2$ años	
<b>PACIENTES CON FA</b>	<b>PACIENTES SIN FA</b>
n = 176	n = 230

Mujeres/Hombres: 87 (49.4%) / 89 (50.6%)	Mujeres/Hombres: 94 (40.9%) / 136 (59.1%)
Edad media: 64 ± 13.23 años	Edad media: 55 ± 15.26
NYHA inclusión I = 65 (36.9%) II = 91 (51.7%) III = 18 (10.2%) IV = 2 (1.1%)	NYHA inclusión I = 129 (56.1%) II = 84 (36.5%) III = 16 (7%) IV = 1 (0.4%)
NYHA seguimiento I = 30 (17%) II = 76 (43.2%) III = 49 (27.8%) IV = 21 (11.9%)	NYHA seguimiento I = 111 (48.3%) II = 97 (42.2%) III = 18 (7.8%) IV = 4 (1.7%)

Tabla 1. Población a estudio.

En la evaluación inicial 59 pacientes habían presentado previamente algún episodio de FA. Por lo tanto, 347 pacientes formaron la población en riesgo de desarrollo de FA. De estos, 117 pacientes desarrollaron FA durante el seguimiento (tasa de incidencia: 7% por año). (Gráfica 1).

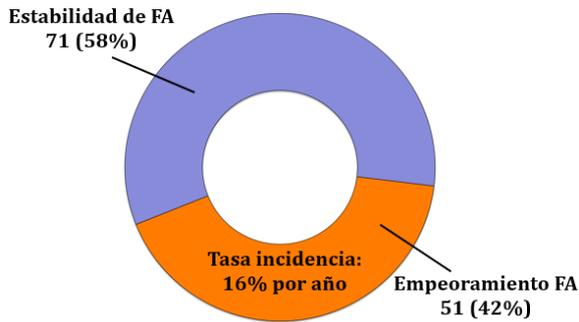
### En evaluación inicial (n=406) En el seguimiento (n=347)



Gráfica 1. Desarrollo de FA.

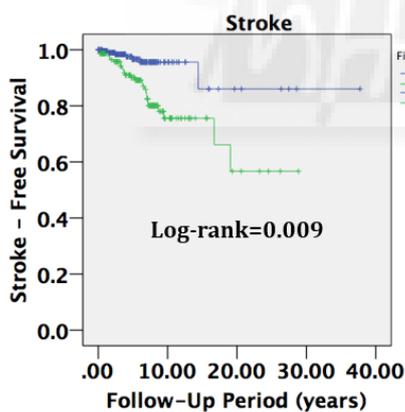
La FA fue inicialmente definida como paroxística, persistente o permanente en el 60%, 9% y 31%, respectivamente. La incidencia de empeoramiento de FA paroxística/persistente a FA persistente/permanente fue del 42% (6%/año). (Gráfica 2).

## Empeoramiento de FA (n=122)

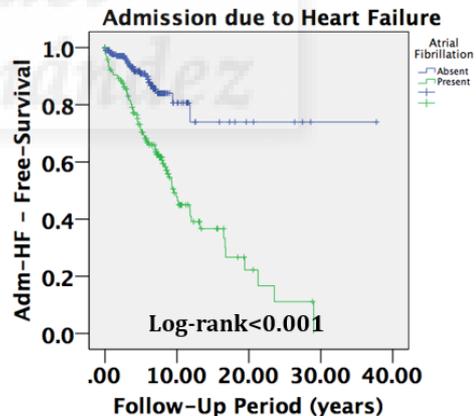


Gráfica 2. Empeoramiento de FA.

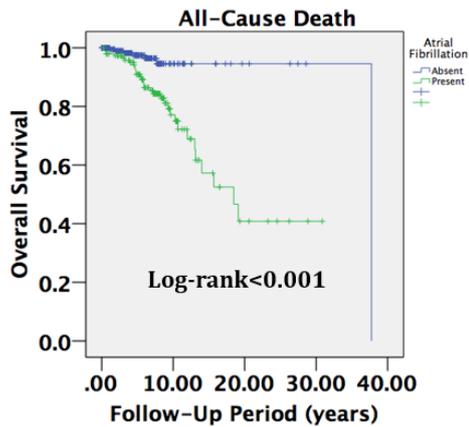
El análisis de supervivencia mostró un peor pronóstico en los pacientes que desarrollaron FA durante el seguimiento, con mayor tasa de incidencia de ictus (2% vs. 0.9%/año, log rank  $p < 0.001$ ), ingreso por insuficiencia cardíaca (10% vs. 2%/año, log-rank  $p < 0.001$ ), y de muerte por cualquier causa (5% vs. 2%/año, log-rank  $p < 0.001$ ). La incidencia de síncope no mostró diferencias (3% vs. 2%/año, long-rank  $p = 0.4$ ). (Gráfica 6).



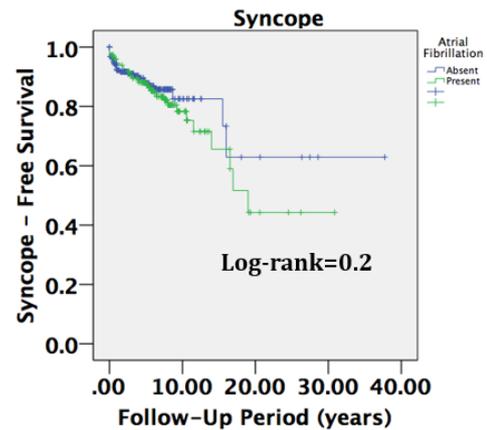
Gráfica 3. Análisis Kaplan-Meier ictus.



Gráfica 4. Kaplan-Meier ingresos insuficiencia cardíaca.



Gráfica 5. Análisis Kaplan-Meier Muerte por cualquier causa



Gráfica 6. Análisis Kaplan-Meier síncope

En el análisis de regresión de COX (modelo de regresión de riesgos proporcionales), mostró que la FA era un predictor independiente para el ingreso por insuficiencia cardíaca y muerte por todas las causas, tras ajustar por género y edad. No siéndolo así para ictus. (Tabla 2.)

Age- and Gender-Adjusted			
Adm-HF	HR	95% CI	p-Value
AF	2.63	1.70-4.08	<0.001
All-Cuase Death	HR	95% CI	p-Value
AF	1.96	1.15-3.36	0.01

Tabla 2. Análisis de regresión de COX.

## 6. CONCLUSIONES

El empeoramiento de la FA a persistente/permanente sucede en un tiempo relativamente corto. La presencia de FA tiene un impacto pronóstico negativo, fundamentalmente en ingreso por insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa.

## **ANEXO I. Aspectos éticos. Declaración de Helsinki**

Se ha presentado el proyecto al comité de ética de investigación del Hospital Virgen del Rocío, por el que ha sido evaluado, aceptándose su realización.

- DECLARACIÓN DE HELSINKI.

### **RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EN SERES HUMANOS.**

Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29a Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por las Asambleas Médicas Mundiales 35a (Venecia, 1983), 41a (Hong Kong, 1989), 48a. Somerset West/África del Sur (1996) y 52a. Edimburgo/Escocia (2000).

#### **A. INTRODUCCION**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
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 Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

#### B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.
11. 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.
12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. 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. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.
14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.
15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con

capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiación, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento

informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos 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 cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

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 nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.



## **ANEXO II. Consentimiento informado.**

### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE CORRESPONDIENTE AL ESTUDIO DEL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.**

Estimado Paciente:

Usted padece una enfermedad que a pesar de que es bien conocida en la comunidad científica, aún hay incertidumbre en ciertos aspectos clínicos, en los que nos gustaría abrir una línea de investigación, para así poder implementar en un futuro las mejores opciones terapéuticas que están en nuestras manos.

El propósito de este estudio, y la razón por la que se pide que participe, es que nos permitirá conocer mejor el impacto pronóstico de la arritmia más frecuente en la población, la fibrilación auricular, en pacientes con su enfermedad, e intentar mejorar el manejo terapéutico de los pacientes con esta comorbilidad.

Su participación en el estudio no supone un riesgo adicional para su enfermedad, ni cambios en su tratamiento actual, solo se limitará a acceder a su historia clínica, realizar llamadas telefónicas para responder a determinadas preguntas, y mantener su control rutinario en consultas.

El aceptar participar en este estudio significa que Vd. da su permiso a su médico para recoger información clínica de sus registros médicos. Se mantendrá su confidencialidad cuanto sea posible permitiendo su acceso solo al personal que necesite de dichos registros.

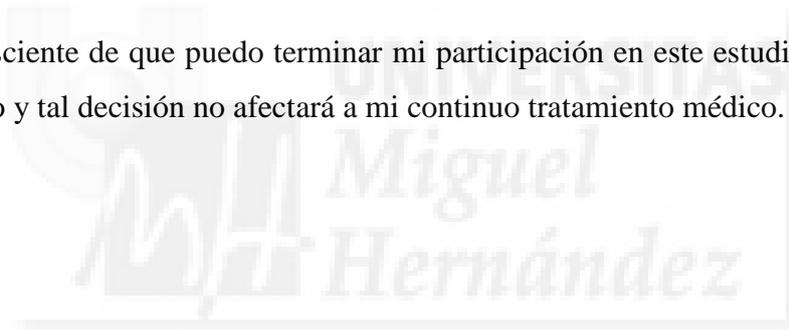
Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o si no comprende totalmente alguna parte de éste, por favor pregunte a su médico antes de firmar el consentimiento informado. Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Si rechaza participar, simplemente dígaselo a su médico. Esta decisión no afectará de ninguna manera a sus cuidados médicos futuros. Si decide participar,

se le pedirá que confirme con su firma en la última página de este formulario que es consciente de este Consentimiento Informado y que desea participar.

Si desea participar en este estudio, y posteriormente decide abandonar, lo puede hacer en cualquier momento informando a su médico su decisión. Una vez más, su decisión de ninguna manera afectará a sus cuidados médicos.

Yo declaro mi deseo de participar en el Estudio del impacto pronóstico de la fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrófica. Siendo sometido a los seguimientos pertinentes para tal fin. Mi médico puede decidir en cualquier momento finalizar mi participación en el estudio. Solamente serán tenidos en cuenta los datos anónimos.

Soy consciente de que puedo terminar mi participación en este estudio en cualquier momento y tal decisión no afectará a mi continuo tratamiento médico.



Nombre del paciente

Fecha y firma del paciente

Firma del representante legal

(si fuera necesario)

Nombre del médico (1)

Fecha y firma del médico (1)

Nombre del médico (2)

Fecha y firma del médico (2)



## **ANEXO III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-76.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol.* 2016;1:98–105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354
5. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104:2517-24.
6. Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001002. doi: 10.1161/JAHA.114.001002.
7. Guttman O, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of trombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Heart failure.* 2015;17:837-45.
8. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1:55-62. doi:10.1001/jamacardio.2015.0374.
9. Kubo T, Kiatoka H, Okawa M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2009;73:1599-605.

10. Rowin E, Hausvater A, Link M, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136:2420-2436. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02926.

