



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO**



**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”**

**PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON METFORMINA.
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”.
ABRIL - DICIEMBRE 2017.**

Autor

Marisol Cantillo Parada

Valencia, Octubre de 2018



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”**



**PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON METFORMINA.
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”.
ABRIL - DICIEMBRE 2017.**

Autor: Marisol Cantillo Parada

Tutor (a): Dra. Haydee Oliveros

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Valencia, Octubre de 2018



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

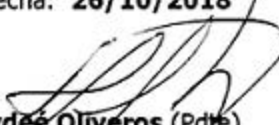
PREVALENCIA DE FIBRILACION AURICULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON METFORMINA. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA" ABRIL-DICIEMBRE 2017

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Interna** por el (la) aspirante:

CANTILLO P., MARISOL
C.I. V – 12765094

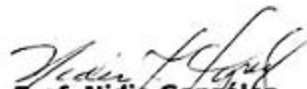
Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a):
Haydeé Oliveros C.I. 3025988, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **26/10/2018**


Prof. Haydeé Oliveros (Pdte)

C.I. 3025988

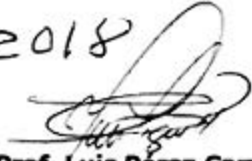
Fecha 26-10-2018


Prof. Nidia González

C.I. 5950845

Fecha 26/10/2018




Prof. Luis Pérez Carreño

C.I. 1572041

Fecha 26/10/18

TG: 36-18

ÍNDICE GENERAL

	pp
Índice de tablas.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Introducción.....	1
Objetivos.....	5
Metodología.....	6
Resultados.....	8
Discusión.....	10
Conclusiones y Recomendaciones.....	12
Referencias Bibliográficas.....	13
Anexos.....	16

ÍNDICE DE TABLAS

pp

Tabla 1: Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.....	19
Tabla 2: Distribución según factores de riesgo cardiovascular asociados con la presencia de fibrilación auricular de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.....	20
Tabla 3: Distribución según patrón clínico y funcional de la fibrilación auricular de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.....	21
Tabla 4: Asociación entre el uso de metformina y la presencia de fibrilación auricular en los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.....	22

**PREVALENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 TRATADOS CON METFORMINA.
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”.
ABRIL - DICIEMBRE 2017.**

Autor: Marisol Cantillo
Año: 2018

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, está asociada con una grave morbilidad y mortalidad en la práctica clínica y se ve comúnmente en pacientes con diabetes tipo 2, la medicación usada en estos pacientes influye en la presencia de FA. **Objetivo:** Analizar la prevalencia de FA en pacientes con tipo 2 tratados con metformina que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Abril-Diciembre 2017. **Metodología:** Estudio de campo, descriptivo y corte transversal; se evaluaron 60 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, se les realizó un electrocardiograma para determinar la presencia de FA, se agruparon de acuerdo a los síntomas asociados y según su patrón clínico, se determinaron características clínico epidemiológicas, factores de riesgo cardiovascular y medicación usada para control de glicemia. **Resultados:** 58,3% eran de sexo femenino, edad promedio 67,6 años, 36,7 % tomaban metformina, 66,7% la habían usado en algún momento, 43,3% recibían otros tipos de antidiabéticos orales. Hubo una prevalencia de FA del 23,3% (n=14). Predominó el patrón funcional 2b y el patrón clínico FA permanente en 64%. Se corroboró asociación estadísticamente significativa entre el uso de metformina y la no presencia de FA ($\chi^2=4,658$; $p=0,031$). El riesgo de presentar FA con metformina fue 0,265 veces menor que aquellos que no la tomaban (OR= 0,265; IC 95%). **Conclusiones:** se evidenció asociación significativa entre el uso de metformina y la no presencia de FA, estableciéndose menor riesgo de desarrollar FA tomando metformina, por lo que se consideró factor protector.

PALABRAS CLAVE: Fibrilación auricular, diabetes tipo 2, metformina, factores de riesgo cardiovascular.

**PREVALENCE OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH
DIABETES TYPE 2 TREATED WITH METFORMIN.
CITY HOSPITAL "DR. ENRIQUE TEJERA"
APRIL - DECEMBER 2017.**

Author: Marisol Cantillo
Year: 2018

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia, is associated with severe morbidity and mortality in clinical practice and is commonly seen in patients with diabetes type 2, the medication used in these patients influences the presence of AF. **Objective:** To analyze the prevalence of AF in patients with type 2 DM treated with metformin who came to the Hospital City "Dr. Enrique Tejera ", April-December 2017. **Methodology:** Field study, descriptive and cross-section; 60 patients with diagnosis of type 2 DM were evaluated, an electrocardiogram was performed to determine the presence of AF, they were grouped according to the associated symptoms and according to their clinical pattern, clinical epidemiological characteristics, cardiovascular risk factors and medication used were determined for glycemia control. **Results:** 58.3% were female, average age was 67.6 years, 36.7% were taking metformin, 66.7% had used it at some time, 43.3% were receiving other types of oral antidiabetics. There was a prevalence of AF of 23.3% (n = 14). Functional pattern 2b and permanent clinical pattern FA predominated in 64%. A statistically significant association was corroborated between the use of metformin and the absence of AF ($X^2 = 4.658$, $p = 0.031$). The risk of developing AF with metformin was 0.265 times lower than those who did not take it (OR = 0.265, IC 95%). **Conclusions:** there was a significant association between the use of metformin and the absence of AF, establishing a lower risk of developing AF taking metformin, which is why it was considered a protective factor.

KEYWORDS: Atrial fibrillation, diabetes type 2, metformin, cardiovascular risk factors.

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) se ha convertido en una de las más importantes causas de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y morbilidad cardiovascular (CV) en todo el mundo. Además, se prevé que el número de pacientes con FA aumente significativamente en los próximos años ¹.

Es la taquiarritmia más común y se asocia con una morbilidad y mortalidad grave en la práctica clínica. Los mecanismos que mantienen la FA son extremadamente complejos, y la estrategia actual para el tratamiento y prevención de la FA es subóptima. Los factores de riesgo para esta arritmia incluyen la edad avanzada, sexo masculino, hipertensión arterial, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca congestiva, y la diabetes mellitus (DM) ^{2,3}.

En 2010, el número estimado de varones y mujeres con FA en todo el mundo era de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente, con mayor incidencia en los países desarrollados ^{3,4}. En Europa y Estados Unidos, 1 de cada 4 adultos sufrirá FA 3-5. Se prevé que en 2030 la población de pacientes con FA en la Unión Europea será de 14-17 millones, con 120.000-215.000 nuevos diagnósticos cada año. Estas estimaciones indican que la prevalencia de la FA será de, aproximadamente, el 3% de los adultos de 20 o más años con mayor prevalencia en personas mayores y pacientes con hipertensión, IC, enfermedad arterial coronaria (EAC), valvulopatía, obesidad, enfermedad renal crónica y DM ^{4,5}.

La DM tipo 2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de Latinoamérica, región que abarca 21 países y más de 577 millones de habitantes. La Federación Internacional de Diabetes estimó en el 2011 que la prevalencia ajustada de diabetes en la región era de 9.2% entre los adultos de 20 a 79 años, sólo Norteamérica (10.5%) y el

Sur de Asia (10.9%) tenían tasas mayores. De los 371 millones de adultos que viven con diabetes, 26 millones (7%) residen en Latinoamérica. El crecimiento en el número de casos esperado para el año 2030 es mayor en esta región que lo pronosticado para otras áreas, se espera para entonces 39.9 millones de casos ^{6,7}.

En Venezuela la prevalencia para el 2011 fue de 1.764.900 casos lo que representa el 10,39% con una tasa de muertes por año de 13.380 personas; y para el 2017 según el estudio de salud cardiometabólico EVESCAM, hubo un incremento de la prevalencia de diabetes y prediabetes, proyectándose que uno de cada dos personas presenta alteraciones de la glicemia (40% prediabetes y 13% diabetes) ⁸.

Estos hallazgos epidemiológicos indican que estas entidades clínicas tienen alta prevalencia en el mundo, y con altos costos para el sistema de salud pública. Por otro lado, la DM tipo 2 y la FA coexisten frecuentemente debido a su asociación con otros factores de riesgo. En pacientes con FA, parece que la mayor duración de la diabetes implica mayor riesgo de tromboembolia, aunque sin mayor riesgo de sangrado relacionado con la anticoagulación oral. Desafortunadamente, el control glucémico intensivo no influye en la tasa de FA de nueva aparición, mientras que el tratamiento con metformina parece asociado con una disminución del riesgo a largo plazo de FA de los pacientes diabéticos e incluso con menos riesgo a largo plazo de ACV ⁹⁻¹¹.

En vista de que la DM tipo 2 es un factor de riesgo de ACV y otras complicaciones de la FA y de que la metformina posee efectos sobre la cascada inflamatoria, se plantea por tal motivo la siguiente interrogante: ¿puede la metformina disminuir el riesgo de desarrollar fibrilación auricular en pacientes con diabetes tipo 2?

Con respecto a ello el autor Alameda J y col ¹¹, en 2014 publican un estudio llevado a cabo en España sobre la DM tipo 2 como factor adicional en el desarrollo de fibrilación auricular, con una muestra de 284 pacientes concluyen que la DM tipo 2 se asocia de forma estadísticamente significativa con la presencia de FA.

En el estudio ADVANCE ⁹, del 2011 publicado en la European Heart Journal por los autores Xin DU y col con 11.140 pacientes sobre los efectos de reducción de presión arterial en pacientes con DM tipo 2 y la presencia de FA, indican que esta arritmia es relativamente común en estos pacientes y se asocia con un aumento sustancial de los riesgos de muerte y eventos cardiovasculares.

Así mismo, el investigador Rizzo MR y col ¹³, publicaron un estudio de corte transversal multicéntrico con 1992 pacientes con DM tipo 2 en 2015 sobre la asociación de la disfunción autonómica de los pacientes con DM tipo 2 y episodios de FA, en el cual ponen de manifiesto la fuerte relación entre estas entidades y la aparición de menos episodios en diabéticos tratados con metformina.

En el 2010 el estudio efectuado en Harvard Medical School de Boston por el autor Kikuolsoda y col ¹², donde mediante pruebas de laboratorios in vitro llegaron a la conclusión que la metformina inhibe las respuestas proinflamatorias y el factor nuclear-kB, la fosforilación de la proteína quinasa C, explicando la reducción aparente de eventos cardiovasculares.

Por otra parte, fue publicado en 2014 en el Cardiovascular Diabetology Journal el estudio llevado a cabo por el autor Chang SH y col ¹⁴, en Taiwán con 645.710 pacientes con DM tipo 2 sobre el uso de metformina y la asociación con un menor riesgo de FA en estos pacientes, concluyendo que el uso de metformina se relacionó con una disminución de desarrollar FA en pacientes con DM tipo 2 y que ello es probablemente a través de la atenuación del estrés oxidativo.

Este hallazgo fue aprobado por Kirchhof P ¹, y su grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular en su guía publicada en 2016 donde aseveran que la diabetes es un factor de riesgo de ACV y otras complicaciones de la fibrilación auricular y que el tratamiento con metformina parece asociado con una disminución del riesgo a largo plazo de FA de los pacientes diabéticos e incluso con menos riesgo de ACV.

De tal manera que la metformina, un miembro de la familia biguanida es usado comúnmente en el tratamiento de la DM tipo 2, se ha demostrado que logra atenuar las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo en pacientes diabéticos independientemente del efecto antihiperglicémico, además participa en la reducción del inhibidor del activador del plasminogeno-1, el factor de Von Willebrand, la contractilidad de las células del musculo liso e incrementa la producción de óxido nítrico. De la misma manera la metformina puede alterar la inflamación por la disminución de otros marcadores como el factor celular de adhesión vascular, migración de macrófagos y la proteína c reactiva¹⁵.

Además de ello, la DM tipo 2 aumenta la incidencia de FA a través mecanismos anatómicos (aumento del tamaño de la aurícula), bioquímicos (inflamación) y clínicos (enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca) ^{15,16}; siendo a través de estos mecanismos anti-inflamatorios y antioxidantes, que han sido bien documentados, que la metformina se asocia con una disminución del riesgo de aparición de fibrilación auricular ¹⁴⁻¹⁶.

Es por esta razón que se hace necesario estudiar la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina que acuden a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” y de esta manera aportar nuevos conocimientos científicos basados en mejorar la calidad de vida de los estos pacientes.

Objetivo general

Analizar la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

Objetivos específicos

1. Conocer las características clínico epidemiológicas de los pacientes con diabetes tipo 2
2. Identificar los factores de riesgo cardiovascular asociados con la presencia de fibrilación auricular en los pacientes con diabetes tipo 2.
3. Determinar el patrón clínico y funcional de la fibrilación auricular de los pacientes con diabetes tipo 2.
4. Determinar la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de campo, tipo observacional, carácter descriptivo con un diseño no experimental y corte transversal.

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en la Ciudad de Valencia en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

La muestra fue no probabilística e intencional, conformada por 60 pacientes que asistieron al centro hospitalario en el periodo antes mencionado, seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: cualquier sexo, con diagnóstico de diabetes tipo 2; y como criterios de exclusión: pacientes diabéticos tipo 1 y la no aceptación del paciente a suscribir el consentimiento informado (Anexo A).

Los pacientes fueron informados sobre el estudio y se obtuvo su aprobación o no mediante la elaboración de un consentimiento informado (Anexo A) y en función del logro de los objetivos se utilizó la técnica de encuesta y para la recolección de los datos un instrumento tipo cuestionario, en el cual se recolectaron los datos correspondientes a las variables en estudio (Anexo B).

El instrumento diseñado reflejó varias preguntas sencillas donde se evaluó el nivel socioeconómico, registrándose el nombre, apellido, edad, sexo, nivel de escolaridad, profesión u oficio, se incluyó además enfermedades actuales y antecedentes patológicos, hábitos tabáquicos e índice paquete año, hábitos alcohólicos. Se interrogó sobre el tratamiento actual y tratamientos previos seguidos por el paciente.

En otro apartado del instrumento se precisaron datos concernientes al peso, talla, Índice de Masa corporal (IMC), valor de presión arterial, glicemia capilar, circunferencia abdominal (CA), índice tobillo brazo (ITB) derecho e izquierdo. Para identificar la presencia de fibrilación auricular se

les realizó un electrocardiograma (EKG) de 12 derivaciones donde se determinó: ritmo, frecuencia cardíaca, intervalo PR, onda P, complejo QRS, segmento ST, QT corregido, eje eléctrico y trazo evidenciado. Seguidamente fueron evaluados los síntomas asociados a la fibrilación auricular y agrupados de acuerdo a la escala modificada de la European Heart Rhythm Association (EHRA) y según su evolución se precisó el patrón de fibrilación auricular ^{18, 19}.

El peso y la talla fue determinado con el equipo de balanza para adulto con tallímetro marca Rice Lake® encontrados en los diferentes servicios; para el IMC se usó la fórmula establecida por la OMS: peso(kg) / talla²(cm); la presión arterial se obtuvo mediante un tensiómetro anerode Welch Allyn®; el valor de glicemia capilar en mg/dl con sensor glucómetro marca Summa®; la CA mediante una cinta métrica y el ITB mediante la división de la presión sistólica del tobillo entre la presión alta del brazo; el trazo de EKG se determinó con el equipo de Electrocardiografía marca Cardiocid BB® encontrados en los servicios de hospitalización y emergencia adultos.

Los datos fueron analizados a través del programa SPSS versión 25 (SPSS, Inc., Chicago, IL) y Excel para Windows y se realizó la estadística descriptiva para las variables de la muestra, determinándose la media, desviación estándar, los valores mínimos y máximos. Se determinaron las frecuencias absolutas y relativas de cada variable y se elaboraron tablas donde se representaron los valores obtenidos para cada una de ellas. La asociación entre la presencia de fibrilación auricular y el uso de metformina se obtuvo mediante la prueba de chi (χ^2) y se obtuvo el coeficiente de correlación de Pearson entre dichas variables, asumiendo una significancia de $p < 0,05$, al igual que la razón de probabilidad mediante odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos para un 95% de confianza.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de diabetes mellitus tipo 2 con un promedio de 12,9 años con el diagnóstico, de los cuales 58,3% eran de sexo femenino y con una edad promedio de 67,6 años, la edad mínima fue de 50 años y la máxima de 91 años.

Prevaleció el nivel de escolaridad primaria con 51,7% de primaria completa; la mayoría de los pacientes se dedicaban al hogar (73,3%); 88,3% eran de estado civil casado (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento que recibían al momento de su valoración 36,7% tomaban metformina, 43,3% otros tipos de antidiabéticos orales (ADO) y 20% recibían insulino terapia. Además de ello 66,7% de los pacientes precisaron haber usado metformina en alguna oportunidad como tratamiento para el control de la diabetes; 23,3% de los pacientes (n=14) presentaron fibrilación auricular (FA) (Tabla 1).

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la presencia de fibrilación auricular destacaron la hipertensión arterial en un 66,7%, circunferencia abdominal aumentada en 83,3%, sobrepeso 70%, tabaquismo 65% y sedentarismo en un 98,3% para un valor de $p < 0,05$ respectivamente; por otro lado el consumo de alcohol 55% (Tabla 2).

El patrón funcional que predominó en los pacientes diabéticos con FA (n=14) fue el 2b (síntomas moderados) en un 64,3% y el patrón clínico fue FA permanente en un 64,3% (Tabla 3).

La prevalencia de FA en los pacientes diabéticos con metformina fue de 15 por cada 100 pacientes y de FA sin metformina fue de 40 por cada 100 pacientes (Tabla 4).

Se corroboró asociación estadísticamente significativa entre el uso de metformina y la no presencia de FA en los pacientes diabéticos tipo 2 ($X^2=4,658$; $p=0,031$) además de una correlación negativa entre la metformina y la presencia de FA ($p= -0,279$) (Tabla 4).

Por otro lado, los pacientes diabéticos que tomaban metformina presentaron 0,265 veces menos riesgo de presentar FA que los pacientes diabéticos que no tomaban metformina (OR= 0,265; IC 95%: 0,076-0,921), por lo que se considera estadísticamente como factor de protección (Tabla 4).

DISCUSION

La Diabetes tipo 2 es considerada un factor predictor importante de riesgo para enfermedad cardiovascular, influyendo además tanto en el desarrollo de FA como en el de sus complicaciones, alterando la coagulación en todos sus mecanismos (endotelial, plaquetario, trombogénico y fibrinolítico) de forma que se ha definido como el mayor factor pronóstico de embolismo en FA, por lo que el conocimiento de esta asociación es imprescindible a la hora de tomar decisiones sobre la elección del tratamiento que mejor nos ayude a prevenir esta arritmia ²⁰.

En el presente estudio se evaluaron 60 pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio de diabetes tipo 2, donde se observó que el género predominante fue el sexo femenino con una edad promedio de 67 años, similar a los hallazgos evidenciados por el autor Chang SH y col ¹⁴, donde predominó el sexo femenino y la edad promedio fue de 58 años.

Se determinó además que solo 22 pacientes (36,7%) tomaban metformina y 40 pacientes (66,7%) la habían tomado en algún momento del curso de la enfermedad, y 12 (20,0%) recibían insulino terapia, datos semejantes a lo publicado en el estudio PREFER AF ²¹, en el cual 22,4% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían insulina en su esquema de tratamiento y que este a su vez se asoció a mayor riesgo de eventos tromboembólico.

Se ha encontrado en este estudio, que los pacientes con diabetes tipo 2 presentan otros factores de riesgo cardiovascular que se asocian con la presencia de FA, de los cuales destacaron la hipertensión arterial, la circunferencia abdominal aumentada, sobrepeso, tabaquismo y sedentarismo, los cuales fueron estadísticamente significativos, lo que indica que la patogénesis de la FA responde a mecanismos multifactoriales y extremadamente complejos que se incluyen además de la inflamación asociada a la diabetes.

Es por esta razón que las personas con diabetes tipo 2 presentan 2 veces más riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y de muerte frente a las no diabéticas; además, está asociada con el aumento de la posibilidad de desarrollar FA en un 40%, y siendo más notorio en el sexo femenino, tal como lo establece el autor Huxley R y col ²², en su metaanálisis de estudios de cohortes, donde además explica que la coexistencia con HTA incrementa 3 veces más la posibilidad de desarrollar esta arritmia.

El probable mecanismo fisiopatológico de esta asociación se relaciona con la disautonomía neurovascular, disfunción diastólica ventricular izquierda y posterior compromiso de la función sistólica, reducción en la velocidad de contracción y relajación ventricular, todo esto parte por la disminución del uso de glucosa como fuente de energía a favor de los ácidos grasos ²³.

Así mismo, de los 60 pacientes diabéticos estudiados, 14 de ellos (23,3%) presentaron FA siendo el patrón clínico predominante la FA permanente y el patrón funcional el 2b (con síntomas moderados) en un 64,3% cada uno, con una menor prevalencia de FA en diabéticos con metformina (15 por cada 100); lo mismo evidenciado por el autor Chang SH y col ¹⁴ en su estudio donde la tasa de FA para los pacientes con metformina fue significativamente inferior a los no usuarios y por otro lado, el autor Serrano J¹¹ y col reporta una prevalencia similar de FA del 19,7% en su investigación.

Así mismo, se evidenció asociación estadísticamente significativa entre el uso de metformina y la no aparición de FA, estableciéndose un menor riesgo de presentar esta taquiarritmia tomando metformina que en aquellos pacientes diabéticos que no la usan como parte del tratamiento, por lo que es considerado como factor protector. Coincidiendo este resultado con lo evidenciado por Kirchhof P ¹, Chang SH y col ¹⁴, Huxley y col ²² en el cual precisan la importancia del efecto protector de la metformina en el desarrollo de FA.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se concluye en el presente estudio que el sexo femenino fue predominante en los pacientes con diabetes tipo 2 y el promedio de edad fue de 67,7 años, en más del 60% los pacientes usaron metformina en algún momento como parte de su tratamiento, la frecuencia de FA fue de 23,3% siendo más prevalente en el grupo de pacientes sin metformina, la forma clínica de presentación mas evidenciada fue la permanente y el patrón funcional el 2b síntomas moderados.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de metformina y la no presencia de FA, lo que permitió establecer el efecto protector de la metformina en el desarrollo de FA en los pacientes diabéticos tipo 2.

Por otra parte, se constató que la diabetes tipo 2 es un importante factor de riesgo para el desarrollo de FA y que deben considerarse la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo a la hora de establecer agentes etiopatogénicos; mientras que la metformina es un medicamento seguro y rentable para la mayoría de los pacientes diabéticos, se recomienda su prescripción antes de usar cualquier otro antidiabético para ofrecer los beneficios adicionales, más allá del control de la glicemia, el de prevenir nuevos eventos de FA.

La metformina es protectora contra el estrés oxidativo y la remodelación cardíaca, mecanismos aun no concluyentes en la aparición de FA por lo que se recomienda realizar nuevos estudios en esta línea de investigación para que permitan obtener nuevos conocimientos tendientes a implementar nuevas estrategias terapéuticas en la prevención de FA a fin de evitar importantes repercusiones en la salud que deterioren la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahissou A, Atar D, Casadei B et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *RevEspCardiol*. 2017;70(1):50.e1-e84
2. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A: Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011, 91: 265-325.
3. Wakili R, Voigt N, Käb S, Dobrev D, Nattel S: Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest*. 2011, 121: 2955-2968.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34:2746–51.
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *ClinEpidemiol*. 2014; 6:213–20.
6. Whiting D, Guariguata L, Weil C et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94:311-321.
7. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. [citado 15 Febrero 2017]. Disponible en: [http:// www.alad-americalatina.org](http://www.alad-americalatina.org)
8. Nieto R, Marulanda M, Ugel E, Durán M, González J, Patiño M et al. Cardio-Metabolic Health Venezuelan Study (EVESCAM): Design and Implementation, *Invest Clin* 58(1): 56 - 69, 2017. [citado 15 marzo 2018] Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v58n1/art06.pdf>.
9. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2011; 30:1128–35.
10. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014; 114:1217–22.

11. Alameda J, Cueva J, Castro L, Martínez M, Silvia S, Revilla P et al. Diabetes Mellitus Tipo 2 como factor de riesgo adicional en el desarrollo de Fibrilación Auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67 Supl 1:947
12. Kikuo I, Young J, Zirlik A, Mac Farlane L, Tsuboi N, Gerdes N et al. Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor-B in Human Vascular Wall Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 26: 611-617.
13. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015; 29:88–92.
14. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *CardiovascDiabetol*. 2014; 13:123.
15. Klempfner R, Leor J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Goldenberg I: Effects of a vildagliptin/metformin combination on markers of atherosclerosis, thrombosis, and inflammation in diabetic patients with coronary artery disease. *CardiovascDiabetol*. 2012, 11: 60-64
16. Nicolaou VN, Papadakis JE, Karatzis ES, Si Dermitzaki, Tsakiris AK, Skoufas PD: Impacto del síndrome metabólico en el tamaño auricular en pacientes con fibrilación auricular de nueva aparición. *Angiol*. 2011, 58: 21-25.
17. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2840–8.
18. Szymanski FM, Filipiak KJ, Karpinski G, Platek AE, Opolski G. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *ActaCardiol*. 2014;69:291–6. 199.
19. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014; 16:965–72. 200. Meinertz T, Kirch W.
20. Fernández A. No todas las Diabetes Mellitus son iguales en la FA. CHADinsulinaS-VASC. Sociedad Española de Cardiología. 2017; 30:1-7. [citado 20 Abril 2018]. Disponible en: <https://secardiologia.es/multimedia/blog/8290-no-todas-las-dm-son-iguales-en-fa-chadinsulinas-vasc>
21. Patti G, Lucerna M, Cavallari L, Ricottini E, Renda G, Pencen L et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation, PREFER AF Study. *Journal of the American College of Cardiology* Jan 2017, 69 (4)

- 409-419.[citado 25 Abril 2018]. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/69/4/409>.
22. Huxley R, Filion K, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of Cohort and Case-Control Studies of Type-2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 1 de julio; 108 (1): 56-62. [citado 02 mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181495/>
23. Pallisgaard J, Schejnering A, Lindahardt T, Procida K, Hansen M, Torp-Pedersen Ch et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A Nationwide cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015 7 de agosto; 23(6):621-627. [citado 18 mayo 2018]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2047487315599892>

(Anexo A)

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Dirección de Postgrado, Programa de especialización en Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”.

Consentimiento para participar en un Estudio de Investigación.

Título del Proyecto: Prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Abril-Diciembre 2017.

A) Hoja de información

Se le está pidiendo que participe en un estudio de investigación porque Ud. presenta diabetes tipo 2. Este tipo de estudio se realiza para poder saber la prevalencia de la fibrilación auricular y si la metformina ofrece algún beneficio sobre su aparición.

Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

La **Dra. Marisol Cantillo Parada**, residente de segundo año del postgrado de Medicina Interna, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” será quien dirija el estudio.

1) ¿por qué se realiza este estudio?

Para conocer la prevalencia de fibrilación de auricular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina.

2) Si acepto participar ¿Qué tendré que hacer?

Si Ud. Acepta participar le será realizado un electrocardiograma, el cual es un estudio muy frecuente, para determinar la presencia de fibrilación auricular un tipo de arritmia cardíaca.

3) ¿Tendré beneficios por participar?

Es probable (aunque no seguro) que Ud. No se beneficie con los resultados de este estudio, esperemos que si sea útil para personas que tengan su misma enfermedad en el futuro.

4) ¿Tendré riesgos por participar?

Ud. No tiene riesgo de lesiones físicas si participa en este estudio.

5) ¿cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿cómo harán para que mi identidad no sea conocida?

Los datos que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la ley, salvo para quienes estén autorizados a

acceder a sus datos personales, usted no podrá ser identificado y para ello se le asignará un código compuesto por sus iniciales. En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada.

6) ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales?

El equipo de investigación podrá acceder a los datos de su historia clínica y a toda aquella información recabada a los fines de este estudio de investigación.

7) ¿Qué gastos tendré si participo en el estudio?

Usted no tendrá gasto alguno por participar. Todos los procedimientos y el material utilizado en el estudio serán gratuitos para usted.

8) ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún luego de haber aceptado?

Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención médica posterior, simplemente deberá notificar al investigador de su decisión.

9) ¿Me pagarán por participar?

No se le pagará por su participación en este estudio

B) Consentimiento informado (hoja de firmas)

He leído la hoja de información del consentimiento informado, he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del estudio y su finalidad.

He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se me han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión de participar es voluntaria.

Presto mi consentimiento para el procedimiento propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

Nombres y Apellidos del paciente:

Nombre del Participante: _____

Edad _____

Firma del Participante: _____

Fecha _____

Nombre y firma del Investigador:

Dra. Marisol Cantillo Parada _____

Fecha _____

Fecha de Elaboración

Nota: Copias firmadas de este Formulario de Consentimiento tienen que ser: a) guardadas en un archivo de los Investigadores, b) entregadas al participante, c) incluidas en el registro médico del paciente.

(Anexo B)

DATOS DEL PACIENTE		
Nombre:	Edad:	Sexo:
Estado Civil:	Nivel de escolaridad:	Oficio:
DATOS PATOBIOGRAFICOS		
¿Cuánto tiempo tiene con diabetes mellitus?		
¿Qué tratamiento recibe?		
¿Recibió algún otro tratamiento para la diabetes?		
¿Ha tomado alguna vez Metformina? ¿Durante cuánto tiempo?		
¿Es portador de fibrilación auricular? ¿Desde hace cuánto tiempo?		Patrón Clínico ¹
¿Sufre de alguna otra enfermedad?		
¿ha estado hospitalizado alguna vez?, especifique		
Hábitos tabáquicos		IPA:
Consumo de alcohol		Cantidad:
¿Realiza algún tipo de ejercicio físico de manera habitual?		
DATOS CLÍNICOS	SINTOMAS ASOCIADOS A FIBRILACION AURICULAR	
Peso (kg):	¿La actividad diaria le genera algún síntoma? Letargo ☐ Palpitaciones ☐ Disnea ☐ Opresión torácica ☐ Trastornos del sueño, ☐ Estrés psicosocial ☐ CLASIFICACIÓN EHRA ² :	
Talla (m):		
IMC (kg/m ²)		
CA (cm):		
TA (mmHg):		
GC (mg/dl):		
ITB (l):		
ITB(D):		
TRAZO EKG:		

¹Patrón clínico según la guía FA ESC 2016. ²Escala modificada de la European Heart Rhythm Association para la clasificación de los síntomas de FA.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

Aspecto	Indicador	N	%
Edad	Promedio: 67,6 años / min 50/ máx. 91		
Sexo	Femenino	35	58,3
	Masculino	25	41,7
Nivel de escolaridad	Ninguno	1	1,7
	Primaria incompleta	13	21,7
	Primaria completa	31	51,7
	Secundaria incompleta	7	11,7
	Secundaria completa	8	13,3
Oficio o profesión	Del hogar	44	73,3
	Comerciante	16	26,7
Estado civil	Soltero	5	8,3
	Casado	53	88,3
	Viudo	2	3,3
Tiempo con Diabetes tipo 2	< 10 años	22	36,7
	10-20 años	35	58,3
	>20 años	3	5,0
Tratamiento actual	Metformina	22	36,7
	Insulina	12	20,0
	Otros antidiabéticos orales	26	43,3
Uso de metformina	Si	40	66,7
	No	20	33,3
Fibrilación auricular	Si	14	23,3
	No	46	76,7
Hospitalizaciones Previas	Si	39	65,0
	No	21	35,0

n= 60. Fuente: Datos de la investigación

Tabla 2. Distribución según factores de riesgo cardiovascular asociados con la presencia de fibrilación auricular de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

Aspecto	Indicador	N	%
Comorbilidades Asociadas	Hipertensión arterial	40	66,7
	Enfermedad Renal Crónica	5	8,3
	Otras comorbilidades	4	6,7
	Niega	11	18,3
Circunferencia Abdominal ¹	Normal	10	16,7
	Aumentada	50	83,3*
Estado Nutricional ²	Normal	10	16,7
	Peso saludable	0	0,0
	Sobrepeso	42	70,0*
	Obesidad	8	13,3
Tabaquismo	Si	39	65,0*
	No	21	35,0
Índice paquete año ³	0	22	36,7
	1-10	32	53,3*
	11-20	6	10,0
	>20	0	0,0
Consumo de alcohol	Si	33	55,0
	No	27	45,0
Actividad física	Si	1	1,7
	No	59	98,3*

n= 60.

Fuente: Datos de la investigación (Cantillo M, 2018)

* $p<0,05$. ¹de acuerdo a los criterios ALAD para síndrome metabólico. ²Según la OMS. ³

IPA: (Numero de cigarrillos día * número de años fumados)/ 20.

Tabla 3. Distribución según patrón clínico y funcional de la fibrilación auricular de los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

Aspecto	Indicador	N	%
Patrón funcional de la FA (EHRA) ¹	1- Ninguno	0	0,0
	2a- Leves	2	14,3
	2b- Moderados	9	64,3
	3- Graves	3	21,4
	4- Discapacitantes	0	0,0
Patrón clínico de la FA	Primera vez	4	28,6
	Paroxística	0	0,0
	Persistente	1	7,1
	Persistente de larga duración	0	0,0
	Permanente	9	64,3

Fuente: datos de la investigación. ¹Escala modificada de la *European Heart Rhythm Association* para la clasificación de los síntomas de FA.

Tabla 4. Asociación entre el uso de metformina y la presencia de fibrilación auricular en los pacientes con diabetes tipo 2 que acudieron a la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido de Abril-Diciembre 2017.

Presencia de Fibrilación Auricular		Uso de metformina		
		Si	No	Total
Si	Recuento	6	8	14
	% dentro de Presencia de FA	42,9%	57,1%	100,0%
	% dentro de Uso de metformina	15,0%	40,0%	23,3%
No	Recuento	34	12	46
	% dentro de Presencia de FA	73,9%	26,1%	100,0%
	% dentro de Uso de metformina	85,0%	60,0%	76,7%
Total	Recuento	40	20	60
	% dentro de Presencia de FA	66,7%	33,3%	100,0%
	% dentro de Uso de metformina	100,0%	100,0%	100,0%

n= 60. Fuente: datos de la investigación.

$\chi^2 = 4,658$; $p = 0,031$ Correlación Pearson = -0,279

OR= 0,265; IC 95%: 0,076-0,921