



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

UTILIDAD DE UN PROGRAMA DOMICILIARIO DE ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA Y PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANALÍTICOS.

TITULACIÓN:

Grado en Medicina Universitat Jaume I

AUTOR:

Enrique Cucarella Osca

TUTOR:

Patricia Palau Sampio

CENTRO DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO:

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: “UTILIDAD DE UN PROGRAMA DOMICILIARIO DE ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA Y PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANALÍTICOS.”

ALUMNO/A: ENRIQUE CUCARELLA OSCA

DNI: 20854054-T

PROFESOR/A TUTOR/A: PATRÍCIA PALAU I SAMPIO

Fdo (Tutor/a): Patricia Palau i Sampio

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (ICFSp) se ha convertido en la forma más frecuente de IC en países desarrollados. No hay ningún tratamiento eficaz basado en la evidencia para ICFSp. Buscamos evaluar si la electroestimulación muscular funcional (EMF) puede mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, y los parámetros a nivel ecocardiográfico y analítico (NT-proBNP) en estos pacientes. Un total de treinta pacientes sintomáticos estables con ICFSp (clase New York Heart Association (NYHA) II-III/IV) serán randomizados (1:1) para recibir terapia con EMF más tratamiento estándar 4 semanas, o tratamiento estándar solo. Los criterios principales de valoración del estudio son: cambios en VO_2 máx durante el ejercicio y mejoras en el test de calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)); los parámetros secundarios son: cambios en distancia recorrida en el test de 6 minutos, mejoras en la clase funcional de la NYHA y en parámetros ecocardiográficos y analíticos. Buscar nuevas terapias que mejoren la calidad de vida y la autonomía en estos se ha convertido en una prioridad en el cuidado de la salud. Creemos que este estudio agregará conocimiento importante sobre la utilidad potencial de esta intervención física para el tratamiento de ICFSp avanzada.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; terapias físicas; capacidad funcional; calidad de vida; pronóstico.

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has become the most prevalent form of heart failure in developed countries. Regrettably, there is no evidence-based effective therapy for HFpEF. We seek to evaluate if functional muscle electrostimulation (FME) can improve exercise capacity, quality of life (QoL) as well as echocardiographic parameters and biomarker profile (NT-proBNP) in patients with HFpEF. Thirty stable symptomatic patients with HFpEF (New York Heart Association (NYHA) class II–III/IV) will be randomized (1:1) to receive a 4-week program of FME with standard care or standard care alone. The primary endpoints of the study are changes in peak exercise oxygen uptake (peak VO_2) and improvements in the QoL test (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)). Secondary endpoints are changes in distance covered in the 6-minute walk test, improvements in NYHA functional class, and improvements in echocardiographic parameters and analytical biomarkers. Searching for novel therapies that improve QoL and autonomy in the elderly with HFpEF has become a health care priority. We believe that this study will add important knowledge about the potential utility of 2 simple and feasible physical interventions for the treatment of advanced HFpEF.

Keywords:

Heart failure; heart failure with preserved ejection fraction; physical therapy; functional capacity; quality of life; prognosis.

EXTENDED SUMMARY

BACKGROUND:

There is currently no evidence-based effective treatment for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The research for new therapies that improve functional capacity and quality of life in these patients has become a priority in health care. Home-based functional muscle electrostimulation (FME) program might be a good choice for this type of patients who cannot participate in conventional therapies. We believe that this study will add an important knowledge about the potential usefulness of this simple and feasible physical intervention for the treatment of HFpEF

OBJECTIVES:

Main: To evaluate the effect of home-based FME on the improvement of functional capacity and quality of life in patients with HFpEF, through changes in peak VO₂ consumption and in the quality of life test score (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ), at 4 weeks of starting treatment.

Secondary: To evaluate the effect of FME at prognostic through changes in New York Heart Association (NYHA) functional class, distance covered in the 6-minute walk test, echocardiographic parameters and analytical levels of natriuretic peptides (NT-proBNP) at 4 weeks of starting treatment.

HYPOTHESIS TESTING:

The treatment strategy based on a home-based FME program and standard treatment is superior to standard treatment alone in patients with HFpEF, in terms of improving functional capacity, quality of life, and echocardiographic and analytical parameters.

MATERIAL AND METHODS:

Search strategy: A systematic research in PubMed and Cochrane Controlled Trials Registry was made, selecting 30 studies with the aim of establishing clear antecedents that would serve as a base of the present project.

Design: An experimental, prospective, randomized, controlled trial.

Study population: Patients with diagnosis of HFpEF, follow-up in the HF unit of a tertiary Hospital. Once the inclusion/exclusion criteria were corroborated and the informed consent signed.

Selection criteria:

Inclusion: Those patients with a diagnosis of HFpEF according to current guidelines of the European Society of Cardiology HF, above the legal age (≥ 18 years) and informed consent signed.

Exclusion: Those patients in whom signs and symptoms of HF are due to other cardiac causes; all patients who have undergone cardiac transplantation, coronary revascularization intervention (PCI and / or CBAG) or heart valve replacement in the last three months; those patients with any accompanying extracardiac comorbidity with life expectancy less than a year; and those patients unable to perform the stress test (functional assessment tests).

Primary endpoints: Peak VO_2 and score in the questionnaire of quality of life.

Secondary endpoints: 6-minute walk test distance covered, NYHA functional class estimate, left ventricle (LV) end-diastolic and end-systolic diameter, LV end-diastolic volume, systolic pulmonary arterial pressure, left atrial volume, E/e' and e' average and NT-proBNP levels.

Interventions / Procedures to perform: Once the protocol has been approved by the ethical committee of clinical research of our center and signed informed consent, patients will be randomized (1:1) to receive FME therapy and standard treatment or only standard treatment. An initial evaluation of the variables will be studied after randomization and another after the completion of the intervention, at 4 weeks. Clinical follow-up will be done in the HF unit. The treatment completion and adherence (through self-monitoring sheets), titration and optimal adjustment of drug therapy will be evaluated. A physiotherapist will train patients who will receive FME therapy so that they can perform it at home for 4 weeks. The patient will receive between 5 and 7 weekly sessions of 45 minutes each session, increasing the intensity according to their own tolerance, until visible contraction. In case of non-completion, the patient will be excluded from the study.

Development phases / Calendar: The inclusion phase will be approximately 9 months (May 2017 to January 2018), the follow-up phase will be 4 weeks (February 2018), and finally the analysis / publication phase of results is estimated at 3 months (March 2018 to May 2018).

Statistical analysis: The quantitative variables will be expressed as mean \pm 1 SD, or as median (RIC), if it is an asymmetric distribution. For the comparison between the different groups and the analysis of the changes during the process it will be used ANCOVA and ANOVA, respectively.

Calculation of sample size: Based on an mean change of 2.0 mL/kg/min with an SD of \pm 3.0 and assuming an equal number of patients in both groups (1:1 allocation), with a statistical power of 80% and a significance level of 5%, the sample size for each group should be 12 patients. Considering a possible 20% loss in each arm, we would expect to include 15 patients in each group, so the total number of patients in the study would be 30.

Clinical Relevance Estimate: There is currently no evidence-based effective treatment for HFpEF. The research for new therapies that improve functional capacity and quality of life in these patients has become a priority in health care. Home FME program might be a good choice for this type of patients who cannot participate in conventional therapies. We believe that this study will add important knowledge about the potential usefulness of this simple and feasible physical intervention for the treatment of HFpEF.

RESULTS:

The results will be published once the study is finished. The results obtained will be reported as the peak VO₂ difference between the therapeutic group and the control group, as well as the difference regarding the score in the questionnaire of quality of life between both groups. It will be considered relevant when the functional capacity is \geq 10% of the initial VO₂max.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCOVA	Análisis de la covarianza
ANOVA	Análisis de la varianza
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina II
CBAG	Cirugía de revascularización coronaria
CEI	Comité ético independiente
CEIC	Comité ético de investigación clínica
DE	Desviación estándar
EMF	Electroestimulación muscular funcional
ETT	Ecocardiografía transtorácica
FA	Fibrilación auricular
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
HGUCS	Hospital general universitario de Castellón
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
ICFSp	Insuficiencia cardiaca función sistólica preservada
ICFSr	Insuficiencia cardiaca función sistólica reducida
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NT-proBNP	Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
RIC	Rango Intercuartílico

TTO

VI

VO₂máx

Tratamiento

Ventrículo izquierdo

Consumo máximo de oxígeno

ÍNDICE

	pág
1. Antecedentes de interés científico y práctico	11
2. Objetivos	13
3. Contraste de hipótesis	14
4. Material y metodos	14
4.1 Estrategia de búsqueda	14
4.2 Diseño	15
4.3 Población de estudio	15
4.4 Criterios de selección	15
4.5 Variables principales	16
4.6 Variables secundarias	16
4.7 Intervenciones/procedimientos a realizar	17
4.8 Fases de desarrollo. Calendario	20
4.9 Análisis estadístico	21
4.10 Cálculo del tamaño muestral	22
4.11 Estimacion de la relevancia clínica	22
5. Resultados	23
6. Aspectos éticos	23
6.1 Consentimiento informado	24
6.2 Confidencialidad	24
6.3 Enmiendas al protocolo	25
7. Bibliografía	26
8. Anexos	30
8.1 Anexo 1: Conformidad CEIC	30
8.2 Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador	31
8.3 Anexo 3: Hoja de auto-seguimiento	32
8.4 Anexo 4: Ficha técnica del medicamento investigado	33
8.5 Anexo 5: Hoja de información a los sujetos/consentimiento informado	35
8.6 Anexo 6: Memoria económica	39
8.7 Anexo 7: Minnesota living with heart failure questionnaire	40

1. ANTECEDENTES DE INTERÉS CIENTÍFICO Y PRÁCTICO.

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad que afecta al 1-2% de la población en países desarrollados, aumentando a más del 10% en gente mayor de 70 años [1,2]. Cerca del 50% de los pacientes con IC presentan fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, una condición más prevalente en mujeres, pacientes con obesidad, con edad avanzada, así como pacientes con historia de hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular (FA), siendo menos común los antecedentes de cardiopatía isquémica o infarto agudo de miocardio (IAM) [3-5]. La prevalencia de este síndrome ha aumentado durante las últimas décadas debido a los cambios demográficos convirtiéndose en un problema de salud público a nivel mundial [3,4]. La insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (ICFSp) es un síndrome complejo caracterizado por signos y síntomas típicos acompañados de FEVI > 50% [6].

La etiología de la ICFSp es multifactorial y a fecha de hoy todavía no está bien esclarecida, existen diferentes patologías, tanto cardiovasculares o no-cardiovasculares, que se han asociado como mecanismos fisiopatológicos. Las actuales guías de práctica clínica recomiendan la identificación de estas patologías concomitantes, formando parte de su diagnóstico, ya que la estrategia terapéutica dependerá de la comorbilidad asociada [7]. La estimación del pronóstico de morbilidad, discapacidad y mortalidad ayuda a los pacientes, a sus familias y a los profesionales a decidir una terapia apropiada [7]. La mortalidad por IC no se ha modificado en los últimos años, aunque parece haberse reducido en el subgrupo de pacientes con IC con función sistólica reducida (ICFSr), en el que se han demostrado mejoras del pronóstico gracias a diversas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en las últimas décadas [7,8]. No obstante, en ICFSp la morbilidad y mortalidad tras episodios de descompensación aguda continúa siendo elevada, sobretodo en pacientes con edad avanzada y con mayor comorbilidad, asociando mayor riesgo de mortalidad post-alta a medio plazo [9,10]. Datos provenientes de registros recientes constatan cifras de mortalidad entorno a un 39% a los 30 días, y un incremento del 25% al año [10].

Los principales síntomas con los que debutan muchos de los pacientes con ICFSp son la disnea y la intolerancia al ejercicio, lo que resulta en una reducción de su calidad de vida y en un aumento de su dependencia social [11,12].

A pesar de que los mecanismos fisiopatológicos de la intolerancia al ejercicio en estos pacientes no están claros [11], presentan una marcada reducción en su capacidad aeróbica, medida de forma objetiva mediante el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio (VO_2 máx). Según Haykowsky et al. esta reducción del VO_2 máx es de un 30-70% comparado con el grupo control de misma edad, sexo y comorbilidades [13]. Así mismo, conviene resaltar que la mejora de la capacidad funcional, constituye uno de los principales factores determinantes de la calidad de vida de estos pacientes [11].

En la actualidad, ningún tratamiento médico ha demostrado mejoras en la calidad de vida y en el pronóstico de estos pacientes en términos de morbi-mortalidad [7,14]. La escasa evidencia disponible hasta la fecha parece indicar que el ejercicio físico mejora la capacidad funcional y los síntomas de estos pacientes, mejorando así su calidad de vida [14-18], no obstante, en los estudios publicados hasta la fecha no se han evidenciado mejoras significativas en los parámetros diastólicos o en los niveles de los péptidos natriuréticos de estos pacientes [16-18]. La actual Guía Europea de Práctica Clínica recomienda el ejercicio físico en estos pacientes con una evidencia nivel 1-A, basándose en los resultados de un gran ensayo clínico en ICFSr, HF-ACTION [19].

Así mismo, las características clínicas de los pacientes con ICFSp (edad avanzada, elevada comorbilidad, y baja capacidad funcional) nos obligan a diseñar programas de ejercicio físico que puedan cumplimentarse de forma segura, eficaz y sin tener que realizar grandes desplazamientos. Estos pacientes presentan una marcada disminución de la masa muscular, con una capacidad funcional muy reducida [7,20,21], que les impide participar en programas de rehabilitación cardiaca de moderada intensidad. Estos pacientes se benefician de programas de baja intensidad o domiciliarios (home-based) con control semanal [22].

Teniendo en cuenta las necesidades de estos enfermos, consideramos que la electroestimulación muscular funcional (EMF) podría ser una buena indicación [23,24]. La escasa evidencia disponible ha demostrado que la EMF tiene efectos beneficiosos potenciales tales como mejorar la fuerza muscular, el rendimiento físico, los niveles de enzimas oxidativas, la función endotelial y la calidad de vida en la IC [21,22]. Se trata de un entrenamiento pasivo que mejora el tono muscular de estos enfermos, les ayuda a recuperar su capacidad funcional y, además, puede ser realizado a nivel domiciliario con adiestramiento inicial. En la actualidad disponemos de pocos estudios donde se ha analizado la eficacia y seguridad de la EMF en la ICFSp [25]. Por todo ello, nosotros especulamos que la EMF, dentro de un programa domiciliario, inicialmente supervisado

podría ser una estrategia terapéutica muy válida para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMARIO

Pretendemos evaluar el efecto de la EMF, como tratamiento a nivel domiciliario, en la mejora de la capacidad funcional y de la calidad de vida en pacientes con ICFSp:

- Cambios en parámetros de capacidad funcional medidos de forma objetiva mediante consumo VO_2 máx a las 4 semanas.
- Cambios en puntuación en cuestionario de calidad de vida para pacientes con IC a las 4 semanas. Para ello utilizaremos el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ).

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Nuestro objetivo será comparar el efecto de la EMF sobre los siguientes parámetros relacionados con el pronóstico tras 4 semanas de entrenamiento:

- Cambios en la clase funcional basal de la New York Heart Association (NYHA) a las 4 semanas.
- Cambios en la distancia recorrida en el test de la marcha de los seis minutos, a las 4 semanas.
- Cambios en parámetros ecocardiográficos: a) diámetros, volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo y derecho; b) parámetros de función diastólica (E/e' , e' media); c) presión arterial pulmonar sistólica y; d) cambios en el índice de volumen auricular izquierdo, a las 4 semanas.
- Cambios en los niveles analíticos de los péptidos natriuréticos (NT-ProBNP) a las 4 semanas.

3. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Este proyecto contribuirá a conocer si la estrategia de tratamiento basada en un programa domiciliario de EMF asociado a tratamiento farmacológico estándar es superior a la estrategia basada en el tratamiento farmacológico estándar sola, a realizar en pacientes con ICFSp, en cuanto a la mejora de la capacidad funcional, la calidad de vida y parámetros ecocardiográficos y analíticos en estos pacientes.

Para el contraste de hipótesis consideramos cómo hipótesis nula la no existencia de diferencias en cuanto a capacidad funcional, calidad de vida y a parámetros ecocardiográficos y analíticos entre el manejo terapéutico habitual y el programa de entrenamiento que plateamos. Por otro lado, consideramos como hipótesis alternativa a la superioridad de la EMF sobre la terapia estándar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la redacción del presente proyecto de investigación se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Cochrane Controlled Trials Registry usando combinaciones de los siguientes términos: “heart failure”, “heart failure with preserved ejection fraction”, “physical therapy”, “functional capacity”, “quality of life”, “prognosis”, “randomized controlled trial”, “mortality”, “morbidity”, “functional muscle electrostimulation”, “exercise”, “treatment”, “echocardiographic parameters”, “NT-proBNP”. Se seleccionaron aquellos artículos que su fecha de publicación no fuese anterior a 15 años previos. A partir de estas listas se identificaron meta-análisis, ensayos clínicos randomizados y estudios observacionales que investigaban los efectos de diferentes intervenciones en ICFSp. Los estudios incluidos en este proyecto de investigación debían detallar los criterios diagnósticos de ICFSp para la selección de pacientes, facilitar los datos de FEVI y/o evaluar, al menos, una de las siguientes medidas de resultado: capacidad funcional, medida por el VO_2 máx, y calidad de vida, medida por el resultado del MLHFQ. No se usó restricción por el tamaño muestral ni por la duración del estudio. Finalmente, fueron

seleccionados 30 estudios con el objetivo de establecer unos antecedentes claros que sirviesen como base para la realización del presente proyecto.

4.2 DISEÑO

Estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado, que compara el tratamiento médico habitual con la EMF asociada al tratamiento médico habitual, evaluando sus efectos sobre la capacidad funcional, la calidad de vida y los parámetros ecocardiográficos y analíticos en estos pacientes.

4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionarán como potenciales candidatos todos aquellos pacientes con diagnóstico de ICFSp de acuerdo a los criterios diagnósticos de las actuales guías de práctica clínica [7]. Los pacientes se reclutarán desde la unidad de IC del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS). Una vez corroborados los criterios de inclusión/exclusión y firmado el consentimiento informado (pendiente de aprobar por el comité ético del HGUCS), el paciente será randomizado.

4.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.4.1 Criterios de inclusión

Los candidatos serán todos aquellos pacientes con diagnóstico de ICFSp que cumplan las siguientes condiciones:

- Pacientes con ICFSp que cumplan los criterios diagnósticos de acuerdo con las actuales guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología [7]:
 - Signos y síntomas típicos de IC
 - FEVI \geq 50%
 - Clase funcional de la NYHA II-III/IV en el último mes previo a la inclusión.
 - NT-ProBNP > 125 pg/ml en el último mes.

- Alteración ecocardiográfica compatible con cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) / agrandamiento de la aurícula izquierda) y/o disfunción diastólica.
- Mayoría de edad (>18 años).
- Firmar el consentimiento informado.

4.4.2 Criterios de exclusión

Serán excluidos aquellos pacientes con ICFSp que cumpla alguno de estos criterios:

- Otras causas cardíacas que justifiquen los signos y síntomas de IC:
 - Pacientes con diagnóstico de valvulopatía grado moderado/severo
 - Pacientes con enfermedad coronaria no revascularizada
 - Hipertensión o arritmias incontroladas.
 - Miocardiopatías primarias.
- Pacientes que hayan sido sometidos a trasplante cardíaco, intervención de revascularización coronaria (ICP y/o CBAG) o sustitución de válvula cardíaca en los últimos tres meses.
- Pacientes con cualquier comorbilidad extracardíaca acompañante con esperanza de vida menor a 1 año.
- Incapacidad de realización del test de esfuerzo (pruebas de valoración funcional).

4.5 VARIABLES PRINCIPALES

- VO₂máx: Es el consumo pico de oxígeno obtenido mediante una espiroergometría, nos permite medir la capacidad funcional máxima del paciente. Aporta datos acerca del pronóstico del paciente [26].
- Puntuación en el cuestionario de calidad de vida: Se trata de una puntuación subjetiva del resultado de un cuestionario con 21 preguntas acerca de la calidad de vida del paciente [27]. Se utilizará el cuestionario MLHFQ.

4.6 VARIABLES SECUNDARIAS

- Distancia recorrida en el test de los 6 minutos: Es una medida de la capacidad funcional submáxima del paciente. Se obtiene mediante el test de los 6 minutos. [16]
- Estimación de la clase funcional de la NYHA: Se trata de una valoración subjetiva realizada por el profesional sanitario que evalúa la capacidad funcional del enfermo, describiendo la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. [7]
- Diámetro telediastólico y telesistólico del VI: Es una medida objetiva de la función sistólica y diastólica del miocardio. Se obtiene mediante la realización de una ecocardiografía transtorácica (ETT) 2D. [7].
- Volumen telediastólico y telesistólico del VI: Es una medida objetiva de la función sistólica y diastólica del miocardio. Se obtiene mediante ETT 2D [7].
- Presión arterial pulmonar sistólica: Es una medida objetiva de la función sistólica del miocardio. Se obtiene mediante ETT 2D [7].
- Volumen auricular izquierdo: Es una medida objetiva de la función sistólica y diastólica del miocardio. Se obtiene mediante ETT 2D [7].
- Valoración de E/e' y e' media: Es una medida objetiva de la función diastólica del miocardio. Se obtiene mediante ecocardiografía doppler y ecocardiografía doppler tisular [7].
- Niveles de NT-proBNP: Cuantificación de los valores plasmáticos de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. Es una medida objetiva del daño miocárdico. El límite superior de la normalidad en el ajuste no agudo para el NT-proBNP es 125 pg/mL [7]. Se obtiene mediante extracción sanguínea en el laboratorio de análisis clínicos.

4.7 INTERVENCIONES/PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

El protocolo deberá ser aprobado por el comité ético de nuestro centro hospitalario y cada paciente deberá aceptar su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Una vez cumplidos los criterios previamente referidos y firmado el consentimiento, el paciente será randomizado a recibir terapia con EMF más tratamiento estándar o sólo tratamiento estándar. Se realizará una primera determinación de las variables a estudio

tras la randomización del paciente, y otra tras la finalización de la intervención (4 semanas) (Fig. 1). La selección de candidatos la hará el cardiólogo clínico encargado del manejo del paciente (Dra. Patricia Palau), en el servicio de Cardiología del Hospital General de Castellón, y la distribución de los mismos en cada grupo se realizará por el investigador principal (Enrique Cucarella) siguiendo el diseño de randomización representado en la figura 1.

En el momento de la inclusión, se realizará a todos los pacientes una valoración clínica basal que incluye: factores de riesgo cardiovascular, ingresos previos por IC, antecedentes patológicos, índice de comorbilidad de Charlson, tratamiento farmacológico previo (diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II, antagonistas de la aldosterona, antiagregantes, anticoagulantes, estatinas, digoxina, calcioantagonistas y antiarrítmicos), clase funcional basal estimada mediante la clasificación de la NYHA, valoración de la actividad física basal, datos auscultatorios, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presencia de edemas tibio-maleolares, ingurgitación yugular, ascitis y peso del sujeto.

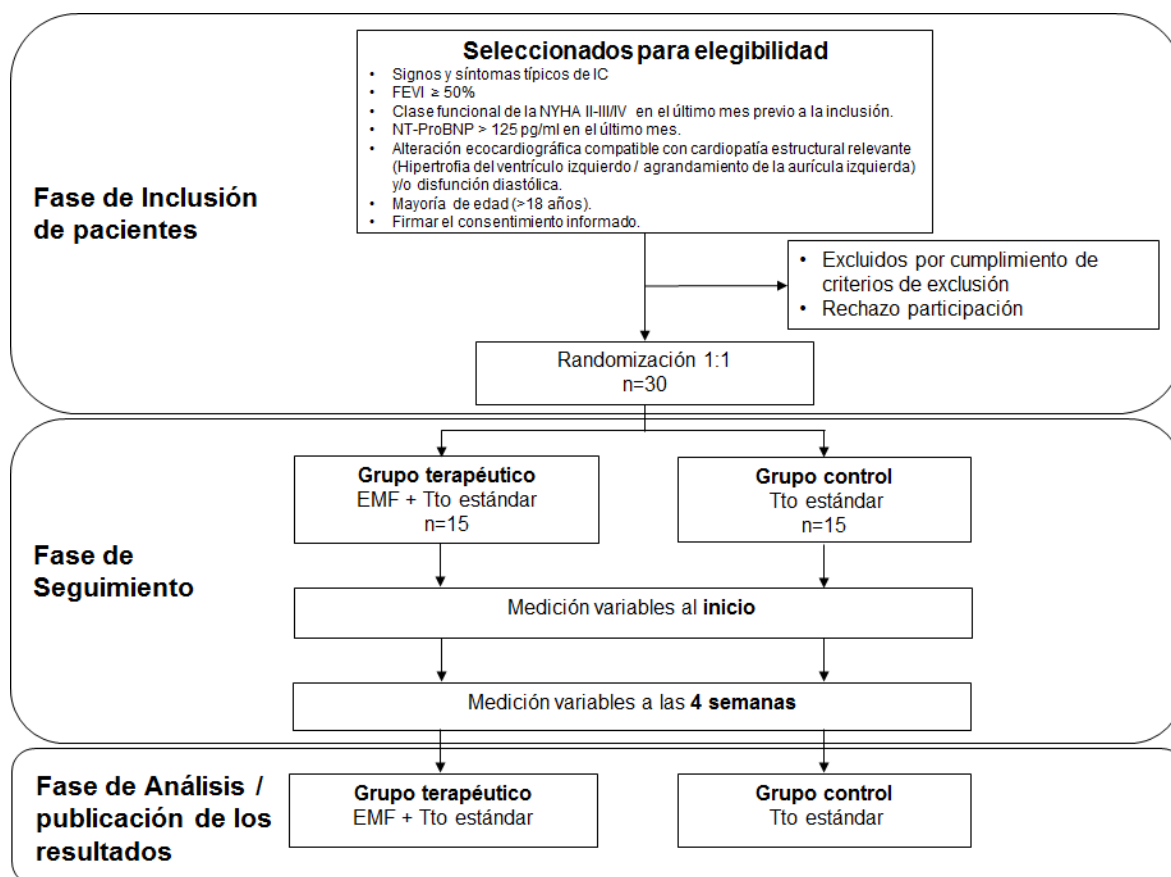


Fig.1. Diagrama de flujo para la inclusión y randomización de los pacientes. EMF, electroestimulación muscular funcional; FEVI, fracción de eyección ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; NT-ProBNP, péptido natriurético cerebral; HYHA, New York Heart Association; Tto, tratamiento.

Además, se realizarán las siguientes exploraciones para la determinación de las variables a estudio:

- Prueba de esfuerzo con medición de gases con cicloergómetro (Espiroergometría): Técnica que permite realizar una evaluación de la capacidad funcional mediante un cicloergómetro estacionario, comenzando con una carga de trabajo de 10 W y aumentando gradualmente a incrementos de 10 W cada 1 minuto, se evaluarán los datos de intercambio gaseoso y las variables cardiopulmonares [26]. Se realizará en todos los pacientes tras la aleatorización y a las 4 semanas. Se realizará en la unidad de Pruebas Físicas Exploratorias del HGUCS. Siempre se utilizará el mismo protocolo en cada paciente y será dirigida e interpretada por el mismo cardiólogo (Dra. Patricia Palau).
- Realización del cuestionario de calidad de vida de Minnesota: El MLHFQ es la medida de calidad de vida relacionada con la salud más utilizada tanto en los contextos clínicos como de investigación [27]. Se adjunta en el anexo 8. La realizará el cardiólogo (Dra. Patricia Palau) y se llevará a cabo tras la aleatorización y a las 4 semanas.
- Test de la marcha de los seis minutos: Test que valora la distancia recorrida por el paciente durante 6 minutos, llevando una velocidad de caminar auto-graduada, pausando para descansar cuando sea necesario [16]. Se valorará la distancia recorrida por el paciente durante 6 minutos tras la aleatorización y a las 4 semanas. Se efectuarán en las unidades correspondientes del servicio de Cardiología del HGUCS, supervisados por un cardiólogo (Dra. Patricia Palau).
- Ecocardiografía: Los estudios de ecocardiografía se realizarán, siguiendo las recomendaciones de valoración de la función diastólica de las actuales guías de práctica clínica [28,29]. Se realizará utilizando el ecocardiógrafo Philips iE-33. La determinación de estos parámetros se realizará tras la aleatorización y a las 4 semanas. La realización de esta exploración se realizará por un cardiólogo experto en ecocardiografía del HGUCS (Dra. Patricia Palau).

- Niveles de NT-proBNP: Su medición se llevará a cabo tras la aleatorización y a las 4 semanas. Se obtendrá en la unidad de Extracciones HGUCS, supervisado e interpretado por un cardiólogo (Dr. Patricia Palau)

Todos los pacientes recibirán tratamiento farmacológico óptimo de acuerdo a su enfermedad y comorbilidad asociada (diuréticos, IECAS/ARAI, betabloqueantes, etc...) durante la duración del estudio. La administración/realización de otros fármacos/técnicas diagnóstico-terapéuticas se hará de manera individualizada a criterio del cardiólogo responsable del manejo del paciente. A las 4 semanas tras el inicio del tratamiento se repetirán las determinaciones bioquímicas, funcionales y morfológicas previamente definidas. El seguimiento clínico se hará en la unidad de IC del HGUCS (Dra. Patricia Palau) a las 4 semanas del inicio. En la visita se evaluará la cumplimentación y adherencia al tratamiento en todos los pacientes incluidos en el estudio mediante hojas de auto-seguimiento (Anexo 3), así como la titulación y el ajuste óptimo del tratamiento farmacológico.

A los pacientes que tras la randomización vayan a recibir terapia con EMF se les explicará convenientemente el tratamiento propuesto y, tras firmar el consentimiento informado, se les adiestrará para que puedan realizarlo en su domicilio durante las 4 semanas. Se les citará con un fisioterapeuta para explicarles la importancia del entrenamiento de la musculatura de los miembros inferiores en la prevención y el tratamiento de la atrofia muscular, así como la potenciación y el aumento de la fuerza de estos músculos de carga para mejorar la estabilidad, disminuir la disnea y mejorar la calidad de vida. El paciente recibirá entre 5 y 7 sesiones semanales de EMF, en cuádriceps y músculos gastrocnemios, de 45 minutos de duración cada sesión. Se iniciará con una frecuencia de corriente de 15 Hz y la intensidad irá aumentando en función de cada paciente, hasta conseguir una contracción visible sin que llegue a ser incómoda para el paciente. Progresivamente el paciente irá subiendo la intensidad de la corriente según tolerancia.

El fisioterapeuta llamará telefónicamente al paciente para ver el seguimiento del entrenamiento. En caso de no cumplimentación adecuada, el paciente será excluido del estudio sin menoscabo de su seguimiento clínico regular.

4.8 FASES DE DESARROLLO. CALENDARIO.

- Fase de inclusión de pacientes: En base a nuestra experiencia previa con pacientes provenientes del registro de IC del HGUCS, se estima un reclutamiento de 1-2 pacientes/semana que cumplan criterios de inclusión, por lo que calculamos que esta primera fase debería ser aproximadamente de 9 meses. La selección de candidatos la hará el cardiólogo clínico encargados del manejo del paciente (Dra. Patricia Palau). Esta fase se iniciaría, tentativamente, a partir de mayo 2017 y finalizaría en enero 2018.
- Fase de Seguimiento: Los pacientes incluidos serán seguidos durante todo el periodo que dure el estudio, independientemente del grupo de randomización. El seguimiento se realizará en la unidad de IC del HGUCS. El periodo de seguimiento será de 4 semanas tras el inicio del estudio. Esta fase se iniciaría a partir de febrero 2018.
- Fase de análisis/publicación de resultados: Se estima en 3 meses la duración de esta fase, que incluirá transferencia de los datos de la base de datos al paquete estadístico, el análisis estadístico, y finalmente la elaboración del manuscrito final y su envío a publicación. El control y análisis de la base de datos correrá a cargo del investigador principal (Enrique Cucarella), y la coordinación del estudio de la Dra. Patricia Palau. Esta última fase se iniciaría en marzo 2018 y finalizaría en mayo 2018.

4.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Este análisis se realizará para ambos grupos de tratamiento. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y las variables cuantitativas se expresarán como media \pm 1 desviación estándar (DE), si se trata de una distribución simétrica, o como mediana (rangos intercuartílicos-RIC), si se trata de una distribución asimétrica.

Para la comparación entre los diferentes grupos y el antes-después dentro de cada grupo se utilizará el análisis de la covarianza (ANCOVA) y ANOVA para mediciones, respectivamente.

4.10 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha basado en los cambios esperados en las medias de VO_2 máx esperado como respuesta al tratamiento, y para ello se ha utilizado el programa “samps” de Stata 13. Dado que no existen evidencias hasta la fecha actual que hayan analizado los efectos de la EMF sobre la capacidad funcional (evaluada mediante VO_2 máx) en ICFSp, nos hemos basamos en el metaanálisis de Smart et al. en pacientes con ICFSr [21] en el cual se objetivó un incremento del VO_2 máx de 2 mL/kg/min (desde $9,6\pm 3,5$ mL/kg/min hasta $11,6\pm 2,8$ mL/kg/min). Por tanto, teniendo como referencia un cambio de media de 2.0 mL/kg/min con una DE de $\pm 3,0$ y asumiendo igual número de pacientes en los dos grupos de tratamiento (asignación 1:1), con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación de un 5%, el tamaño de la muestra para cada grupo debería ser de 12 pacientes. Considerando una posible pérdida del 20% en cada brazo, esperaríamos incluir 15 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Número total de pacientes: 30 (15 por cada brazo de tratamiento)

4.11 ESTIMACIÓN DE LA RELEVANCIA CLÍNICA

Los pacientes con ICFSp son frecuentemente ancianos, mujeres, con obesidad, mayor prevalencia de HTA y FA, con una atrofia muscular muy importante. Este conjunto de datos clínicos conlleva una capacidad funcional baja, lo que provoca una mayor dependencia social y una peor calidad de vida, repercutiendo así en un aumento de la morbimortalidad [3-5,19,20]. Son pacientes que consumen muchos más recursos de atención de salud que sus pares de la misma edad, persistiendo el gasto durante los años de seguimiento (media de 10 años) [30].

A pesar de que en pacientes con ICFSr sí que ha habido un éxito creciente de la terapia farmacológica y de dispositivos para la mejora de los resultados, el pronóstico de ICFSp permanece sin cambios [14], sin ningún ensayo clínico controlado aleatorizado a gran escala que demuestre beneficios significativos.

La EMF a nivel domiciliario podría ser una buena opción de tratamiento ya que previene la atrofia muscular (mejora la fuerza muscular y aumenta el tamaño del musculo) de aquellos pacientes que no pueden o no quieren participar en el entrenamiento

convencional, por lo tanto, parece ser segura y beneficiosa para mejorar la capacidad funcional, la fuerza muscular y la calidad de vida de estos pacientes [21].

Este ensayo tiene por objetivo evaluar la viabilidad de la intervención propuesta, aplicación de técnicas de EMF mediante rehabilitación domiciliaria, diseñada para mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida y los parámetros ecocardiográficos y analíticos en pacientes con ICFSp. Este hecho podría suponer grandes avances en estas variables en dichos pacientes, ya que mejoras en la capacidad funcional repercutirían en un aumento de la calidad de vida y en una reducción de los costes de la enfermedad, adquiriendo así una gran relevancia clínica y terapéutica en la práctica clínica diaria.

5. RESULTADOS

Los resultados se publicarán una vez finalizado el estudio. Se informarán como la diferencia de VO_2 máx (delta) entre el grupo de EMF y tratamiento estándar y el grupo de tratamiento estándar solo, así como la diferencia respecto a la puntuación del test MLHFQ entre ambos grupos. Se considerará, desde el punto de vista clínico, que existe relevancia cuando la capacidad funcional sea \geq del 10% del VO_2 máx inicial.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se desarrollará de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en:

- *Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica clínica 1996. Directiva 91/507/EECC: Normas sobre Buena Práctica Clínica para ensayos con productos médicos en la Comunidad Europea.*
- *Declaración de Helsinki referente a la investigación médica en seres humanos ("Recomendaciones para los médicos que participan en investigación biomédica con seres humanos").*

El investigador accede, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimiento descritos en el mismo y por lo tanto cumplirá los principios de Buena Práctica Clínica en los cuales se basa.

6.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El investigador explicará a cada paciente (o representante legalmente autorizado) la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración prevista y los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que este le pueda suponer. Cada uno de los participantes debe ser advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata. El consentimiento informado se proporcionará mediante un escrito estándar, en lenguaje fácilmente comprensible para el participante. El paciente escribirá su nombre y el del médico informante de su puño y letra y, fechar y firmar el consentimiento informado, así como recibir una copia del documento firmado. Si el sujeto no puede leer o firmar los documentos se realizará una presentación oral o se obtendrá la firma del representante legal autorizado del sujeto, siempre que lo presencie un testigo no involucrado en el estudio y se mencione en el mismo documento y/o historia clínica. Ningún paciente será incluido en el estudio sin haber otorgado previamente su consentimiento informado. Cualquier cambio en el consentimiento informado propuesto por el investigador deberá ser aprobado por Promotor antes de la presentación al CEIC/CEI, y se entregará una copia de la versión aprobada al monitor de Promotor después de la aprobación del CEIC/CEI.

6.2 CONFIDENCIALIDAD

Mediante la firma del protocolo, el investigador se compromete a mantener toda la información proporcionada por el Promotor en estricta confidencialidad y de que insistirá en el mantenimiento de la misma por parte de su equipo y del CEIC/CEI. Los documentos del estudio proporcionados por el Promotor (protocolos, manual del investigador, hoja de recogida de datos y otros materiales) deberán ser guardados convenientemente para

asegurar su confidencialidad. La información proporcionada por el Promotor al investigador no podrá ser revelada a terceras partes sin la autorización directa por escrito del primero, excepto en la medida necesaria para obtener el consentimiento informado de los pacientes que quieran participar en este ensayo.

6.3 ENMIENDAS AL PROTOCOLO

Todos los cambios en el protocolo se especificarán en forma de enmienda. El método de realización de las enmiendas seguirá los procedimientos estandarizados según RD223/2004.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194–202.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2006 Jul 20.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Sep.
4. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 Jan.
5. MGG in CHF. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal* [Internet]. 2012 Jul 1.
6. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Oct 21.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891–975.
8. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2013 Aug.
9. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126:65–75.

10. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2015 Oct 1.
11. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2144–50.
12. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 Dec.
13. Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of Physical Training in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2012 Jun 1.
14. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2011 Apr 19.
15. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(1):78–85.
16. Palau P, Núñez E, Domínguez E, Sanchis J, Núñez J. Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. 2016 Jan 1.
17. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Cardiac Function and Functional Capacity. *Congestive Heart Failure* [Internet]. 2012 Nov 1.
18. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2010 11–1.
19. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA* [Internet]. 2009 Apr 8.

20. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015 Apr 1.
21. Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2013 Jul 15.
22. Saitoh M, Santos MR dos, Anker M, Anker SD, Haehling S von, Springer J. Neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting in heart failure patients. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2016 Dec 15.
23. de Araújo CJS, Gonçalves FS, Bittencourt HS, dos Santos NG, Junior SVM, Neves JLB, et al. Effects of neuromuscular electrostimulation in patients with heart failure admitted to ward. *Journal of Cardiothoracic Surgery* [Internet]. 2012.
24. Oliveira Carvalho V, Roque JM, Alcides Bocchi E, Gomes Ciolac E, Veiga Guimarães G, et al. Hemodynamic response in one session of strength exercise with and without electrostimulation in heart failure patients: A randomized controlled trial. *Cardiology Journal*. 2011, 18[39–46]
25. Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *American Heart Journal* [Internet]. 2013 Oct.
26. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul 17.
27. Garin O, Ferrer M, Pont À, Wiklund I, Ganse EV, Vilagut G, et al. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Qual Life Res* [Internet]. 2013 Dec 1.
28. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.

29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165-93.
30. Liao L, Anstrom KJ, Gottdiener JS, Pappas PA, Whellan DJ, Kitzman DW, et al. Long-term costs and resource use in elderly participants with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study. *American Heart Journal* [Internet]. 2007 Feb 1.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: CONFORMIDAD CEIC

Se trata de un Trabajo de Fin de Grado cuyo objetivo es el aprendizaje y el diseño de cómo redactar un proyecto de Investigación Clínica Independiente (sin intervención de la industria farmacéutica) con un elevado interés científico social y para el sistema sanitario. Este proyecto está pendiente de evaluación y aprobación por el CEIC del Hospital General Universitario de Castellón, pero este paso excede los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado.

8.2 ANEXO 2: COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dr. Enrique Cucarella Osca, con DNI: 20854054T

Servicio de: Cardiología

Centro: Hospital General Universitario de Castellón

Hace constar:

Que ha evaluado el proyecto de investigación titulado: "Utilidad de un programa domiciliario de electroestimulación muscular funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con función sistólica preservada. efecto sobre la capacidad funcional, calidad de vida y parámetros ecocardiográficos y analíticos" y que este respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudio.

Que acepta participar como investigador principal en este proyecto de investigación.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en la memoria del proyecto con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el proyecto de investigación propuesto son idóneos.

En Castellón, a 25 de abril de 2017



Fdo: Enrique Cucarella Osca
Investigador Principal

8.3 ANEXO 3: HOJA DE AUTO-SEGUIMIENTO

Tiempo total 4 semanas		EMF Si/No	Tiempo de duración del entrenamiento	Intensidad máx. alcanzada	¿Ha olvidado alguna pastilla? Si/No
SEMANA 1	Lunes				
	Martes				
	Miércoles				
	Jueves				
	Viernes				
	Sábado				
	Domingo				
SEMANA 2	Lunes				
	Martes				
	Miércoles				
	Jueves				
	Viernes				
	Sábado				
	Domingo				
SEMANA 3	Lunes				
	Martes				
	Miércoles				
	Jueves				
	Viernes				
	Sábado				
	Domingo				
SEMANA 4	Lunes				
	Martes				
	Miércoles				
	Jueves				
	Viernes				
	Sábado				
	Domingo				

Anexo 3. Hoja de auto-seguimiento. EMF, electroestimulación funcional.

8.4 ANEXO 4: FICHA TÉCNICA DE LA TERAPIA INVESTIGADA

FICHA TÉCNICA ELECTROESTIMULADOR DE 4 CANALES: CEFARCOMPEX REHAB 400

Unidad portátil de cuatro canales con todos los programas de electroterapia fundamentales para tratamientos TENS y NMES.

Rehab 400 está creado para los profesionales de la salud que están familiarizados con la electroterapia y la ponen en práctica a diario en los tratamientos de rehabilitación Neurológica, Ortopédica o Deportiva.

Características principales:

- Una selección de 35 programas generales: incluidas las categorías Alivio del dolor, Rehabilitación, Sport, Fitness, Estética y Masaje. Una serie cuidadosamente seleccionada de los mejores programas de Cefar y Compex.
- Función 2+2: Seleccionar un programa para los canales 1 y 2, y luego seleccionar un programa en la lista de programas 2+2 para los canales 3 y 4. Esto permite tratar dos zonas distintas del cuerpo, dos pacientes al mismo tiempo, o combinar EMS y TENS en un único tratamiento.
- Una Guía práctica detallada: Ofrece directrices y recomendaciones de tratamiento, así como los parámetros técnicos para todos los programas incluidos en el estimulador. En la cubierta desplegable encontrará ilustraciones de las posiciones de colocación de electrodos que se sugieren.
- 4 canales independientes, que facilitan la posibilidad de cubrir zonas amplias y de trabajar bilateralmente.

Disponible en diez idiomas: EN, FR, GE, SP, IT, SE, NL, PT, TU, GR.

Características Técnicas

Programable: no

Número de Canales: 4

Número de Programas: 35

Número de programas preprogramados, programas únicos, incluidos los niveles: 41

Amplitud Máxima: 120 mA

Intensidad: ajuste manual (unidades de energía 0-999)

Incrementos de Intensidad: Mínimo 0.5 mA

Impulso Duración/Anchura: 30-400 msec

Frecuencia: 1 - 150 Hz

La fuente de energía: NiMH, Nickel metal hybride 4.8V, 2000 mAh

Dimensiones (LxAxAI): 138 x 95 x 33 mm

Peso: 300-325g, incl. batería

Clasificación Seguridad Eléctrica: Class II, Type BF

Tipo de conexión: banana

35 Programas

Rehabilitación (10), Alivio del dolor (8), Sport (8), Fitness (3), Estética (5), Masaje (2).

La categoría Rehabilitación contiene programas tanto para Ortopedia como para la Rehabilitación Neurológica. La categoría Antidolor contiene programas para el tratamiento del dolor, tanto nociceptivo como neurogénico. La categoría Sport tiene los programas más comúnmente utilizados en el tratamiento de electroterapia en medicina deportiva.

El nivel inicial de los programas de Fitness y Estética. Dos programas de masaje para la relajación, muy apreciados por los pacientes siendo la mayor forma de empezar o terminar una sesión de tratamiento

Contenido de la caja

El kit Rehab 400 incluye: Estimulador REHAB 400, Manual REHAB 400 Multilingüe, Guía práctica familia CC Multilingüe, Bote de gel Compex 250g, Electrodo Durastick, Bolsa de transporte, Cargador 9V-1.4A-EU, Pack de batería de alta energía, Clip para el cinturón.

8.5 ANEXO 5: HOJA DE INFORMACIÓN A LOS SUJETOS / CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado “UTILIDAD DE UN PROGRAMA DOMICILIARIO DE ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA Y PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANALÍTICOS” que está siendo realizado por el Dr. Enrique Cucarella del Servicio de Cardiología y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón.

Antecedentes: La pérdida de fuerza y resistencia de la musculatura esquelética en la insuficiencia cardíaca crónica es una alteración muy prevalente y es un indicador no sólo de la sintomatología (la limitación del ejercicio físico, disnea, fatigabilidad), sino también de la gravedad y pronóstico de la insuficiencia cardíaca.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de este estudio es evaluar si el entrenamiento de la musculatura esquelética con electroestimulación muscular funcional podría ser una alternativa terapéutica complementaria válida para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada, así como valorar si una estrategia farmacológica óptima complementada con programa de entrenamiento de la musculatura llevaría a una mejoría de variables fisiológicas como es el consumo máximo de oxígeno, parámetros de capacidad funcional (distancia recorrida en 6 minutos y valoración de la capacidad funcional de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca) y calidad de vida en sujetos con insuficiencia cardíaca avanzada y función sistólica preservada.

El programa de entrenamiento de la musculatura esquelética consistiría en la realización de entre cinco y siete sesiones semanales de 45 minutos de entrenamiento de la musculatura de los miembros inferiores (cuádriceps y músculos gastrocnemios) mediada por electroestimuladores.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

A usted se le asignará de forma aleatoria a una opción de tratamiento habitual combinado con entrenamiento de la musculatura esquelética o a una opción de tratamiento habitual aislado.

La participación en el presente proyecto supone que se le solicitarán una serie de exploraciones complementarias tales como la ecocardiografía, la prueba de esfuerzo con medición del consumo de gases, la distancia recorrida en el test de los seis minutos, el cuestionario de Minnesota y la medición de los niveles neurohormonales de NT-proBNP. Durante el periodo que dure el estudio, será seguido por un cardiólogo clínico.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted por la participación en este estudio. Estudios previos similares realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca han mostrado seguridad.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. Enrique Cucarella en el teléfono 691430537.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarían datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado “UTILIDAD DE UN PROGRAMA DOMICILIARIO DE ELECTROESTIMULACIÓN MUSCULAR FUNCIONAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA. EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA Y PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y ANALÍTICOS”

Investigador principal: Enrique Cucarella Osca

Servicio: Cardiología

Yo, _____ he sido informado por el Dr. Enrique Cucarella, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha

8.6 ANEXO 6: MEMORIA ECONÓMICA

PRESUPUESTO GLOBAL DEL PROYECTO

Para el desarrollo completo del proyecto se precisará del siguiente presupuesto que a continuación se desglosa:

- Compra de 6 electroestimuladores de 4 canales de estimulación (Cefar Compex Rehab 400): 583 € / unidad x 6 unidades = 3.498 € (sin IVA)
- Compra de material fungible para el ergoespirómetro: 1.000 €
- Gastos de contratación de un fisioterapeuta a media jornada durante 3 meses (2 meses últimos de la fase de inclusión del estudio + 1 mes de la fase de seguimiento): 1.000 € mes x 3 meses = 3.000 €

	CONCEPTO	CANTIDAD	PRECIO
1	Cefar Compex Rehab 400	6	3.498 €
2	Material fungible ergoespirómetro		1.000 €
3	Gastos fisioterapeuta		3.000 €
TOTAL			7.498 €

8.7 ANEXO 7: MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE QUESTIONNAIRE

Las siguientes preguntas se refieren a cómo su problema cardíaco (insuficiencia cardíaca) le impidió vivir como hubiese querido durante el último mes. La lista de preguntas que usted va a leer más abajo, describe diferentes formas en que algunas personas se ven afectadas. Si usted está seguro de que alguna de las preguntas no se aplica a su caso o no está relacionada con su problema cardíaco, marque le cero (0) que quiere decir NO y luego pase a la siguiente. Si alguna de las preguntas sí se aplica a su caso, entonces marque un número del 1 al 5 de acuerdo a cuánto cree usted que la misma le impidió vivir como hubiese querido. Recuerde que debe pensar SOLAMENTE EN EL ÚLTIMO MES.

	¿Su insuficiencia cardíaca le impidió vivir como hubiese querido durante el último mes por:	NO APLICA	MUY POCO				MUCHO
DF	1. Causarle hinchazón en los tobillos o piernas?	0	1	2	3	4	5
DF	2. Hacer que tenga que sentarse o recostarse para descansar durante el día?	0	1	2	3	4	5
DF	3. Causarle dificultad para caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5
DF	4. Causarle dificultad para realizar trabajos en la casa o el jardín)	0	1	2	3	4	5
DF	5. Causarle dificultad para ir a lugares alejados de su casa?	0	1	2	3	4	5
DF	6. Causarle dificultad para dormir bien de noche?	0	1	2	3	4	5
	7. Causarle dificultad para relacionarse o hacer cosas con sus amigos o familiares?	0	1	2	3	4	5
	8. Causarle dificultad para trabajar y ganar un sueldo?	0	1	2	3	4	5
	9. Causarle dificultad con sus pasatiempos, deportes o hobbies?	0	1	2	3	4	5
	10. Causarle dificultad en las relaciones sexuales?	0	1	2	3	4	5
	11. Hacer que tenga que comer menos de las comidas que a Ud. Le gustan?	0	1	2	3	4	5
DF	12. Causarle falta de aire?	0	1	2	3	4	5
DF	13. Hacer que se sienta cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5
	14. Hacer que tenga que estar internado en un hospital o sanatorio?	0	1	2	3	4	5
	15. Producirle gastos en salud?	0	1	2	3	4	5
	16. Causarle efectos colaterales / indeseables a causa de la medicación?	0	1	2	3	4	5
DE	17. Hacer que se sienta una carga para su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
DE	18. Hacerle sentir que tiene un menor control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5
DE	19. Causarle preocupación?	0	1	2	3	4	5
DE	20. Causarle dificultad para concentrarse o recordar cosas?	0	1	2	3	4	5
DE	21. Hacer que se sienta deprimido?	0	1	2	3	4	5

Dimensión física (sumatorio ítems 1-2-3-4-5-6-12-13):	
Dimensión emocional (sumatorio ítems 17-18-19-20-21):	
Dimensión total (sumatorio total):	