



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD**

SEDE

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

TÍTULO

**CORRELACIÓN DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA
DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO PRETRASPLANTE RENAL
CON LA RECUPERACIÓN CARDIACA POSTRASPLANTE**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

DR. OMAR ISRAEL SALAS NOLASCO

TUTOR DE TESIS

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

CO-TUTOR

DR. J. PABLO HERNÁNDEZ REYES
Departamento de Cardiología/Ecocardiografía

México, D.F.

Enero 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

OMAR ISRAEL SALAS NOLASCO
Alumno de Maestría en Ciencias Médicas

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
Tutor Principal

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
Responsable de la Entidad Académica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INDICE

RESUMEN.....	1
1. MARCO TEORICO.....	3
1.1.- Introducción.....	3
1.2.- Epidemiología de la enfermedad renal crónica terminal, trasplante renal y cardiomiopatía urémica.....	4
1.3.- Fisiopatología de la cardiopatía urémica.....	5
1.4.- Manifestaciones clínicas de la cardiomiopatía urémica.....	7
1.5.-Trasplante renal e impacto en la cardiomiopatía urémica.....	8
1.6.-Métodos modernos para evaluar la función cardiaca: imágenes de deformación cardiaca...10	
1.6.1.- Modalidades de imagen ecocardiográficas.....	12
1.6.2.- Valores en “sanos” de medición de la deformación cardiaca y validación con IRM.....	15
1.7.- Utilidad Clínica de las imágenes de deformación cardiaca.....	15
1.8. La deformación miocárdica y variables que pueden afectar su medición.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN.....	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
5. HIPÓTESIS.....	20
6. OBJETIVOS.....	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
a) Diseño.....	20
b) Universo de estudio.....	20
c) Tamaño de muestra	21
d) Lugar de realización.....	22
e) Periodo de estudio.....	22
f) Criterios de inclusión.....	22
g) Criterios de exclusión.....	22
h) Variables.....	23
i) Definición operacional de variables.....	24
j) Procedimientos.....	27
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
9. RESULTADOS	30
10. DISCUSIÓN.....	40
11. CONCLUSIONES.....	44
12. ANEXOS.....	45
13. BIBLIOGRAFIA.....	47

RESUMEN

CORRELACIÓN DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO PRETRASPLANTE RENAL CON LA RECUPERACIÓN CARDIACA POSTRASPLANTE

ANTECEDENTES: Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) presentan alteraciones estructurales y funcionales cardíacas asociadas a cardiomiopatía urémica, el trasplante renal mejora en grado variable estas alteraciones. Las imágenes de deformación (descrito como “strain” en inglés) realizadas por ecocardiografía son diferentes a las medidas convencionales y han permitido caracterizar de manera precisa los mecanismos de contracción y relajación cardíaca. La deformación del ventrículo izquierdo (DVI) anormal es un predictor independiente de pobres resultados cardiovasculares y de sobrevida en diferentes cardiopatías; su medición se logra a través del índice denominado “strain global longitudinal” (SGL). En pacientes con cardiopatía isquémica se ha demostrado mayor mortalidad en aquellos con valores de DVI anormales, independientemente del tratamiento y de los parámetros clásicos, lo cual ha llevado a considerar las mediciones de SGL como un subrogado de cicatriz y/o fibrosis asociado a disfunción miocárdica. La cardiopatía urémica es reversible después de un trasplante renal (TR) exitoso, sin embargo no se ha estudiado que sucede con la DVI con técnicas independientes del doppler en el periodo temprano del TR y si esta puede predecir el grado de recuperación estructural y funcional pos TR.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte prolectivo en receptores de TR. Se realizó ecocardiografía convencional pre y 6 meses después del TR. Se descartó cardiopatía isquémica. Para conocer el grado de recuperación cardíaca estructural o funcional pos TR, se calculó el porcentaje de cambio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), índice de masa ventricular izquierda (IMVI), diámetro diastólico del VI (DdVI) y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Se realizó correlaciones (Spearman o Pearson) para buscar si la deformación pre TR (SGL) puede predecir el grado de recuperación en estas variables (FEVI, IMVI, DdVI y PSAP). Para evaluar el impacto del TR en la DVI se realizó comparación del SGL pre y pos TR mediante prueba de t-pareada. Se realizó (como objetivos secundarios) regresión lineal múltiple y regresión

logística para identificar factores clínicos o bioquímicos que pudieran predecir el resultado del SGL pos TR. La DVI se midió con el SGL en el laboratorio de ecocardiografía “off-line” por medio de speckle tracking 2D.

RESULTADOS: Se estudiaron 30 receptores de trasplante renal, que cumplieron los criterios de inclusión. El 50 % fueron mujeres, la edad promedio fue de 35.07 ± 12.6 años, la causa de la falla renal fue 43.3 % no conocida, el 20 % por diabetes mellitus y el 36.7 % por otras causas. El tipo de terapia de reemplazo renal fue: 43.3 % DP, 40 % HD y 16.7 % trasplante renal anticipado. La FEVI, IMVI, DdVI y PSAP mejoró comparados con el estado pre TR siendo estadísticamente significativo. La deformación promedio pre TR fue de -14.89 ± 2.02 y la post TR de -16.82 ± 2.37 ($p=0.000$). La correlación entre el SGL pre TR y la FEVI fue de $r= 0.54$ ($p=0.001$), el SGL pre TR y el IMVI $r= -0.43$ ($p=0.01$), el SGL pre TR y el DdVI de $r= -0.14$ ($p=0.46$) y por último SGL pre TR y PSAP $r= -0.43$ ($p=0.01$). Se asoció en el análisis multivariado que el ser hombre, la PTH pre TR y la TA sistólica pre TR puede predecir el resultado del SGL pos TR.

CONCLUSIONES

La deformación del ventrículo izquierdo medida por SGL mediante el método de speckle tracking es anormal pre trasplante renal. El SGL mostró una correlación moderada entre la FEVI, IMVI y PSAP, contrario a lo esperado un valor bajo de SGL se asocia a mayor grado de recuperación en estas variables lo cual puede ser explicado si el SGL forma parte del daño asociado a cardiopatía urémica más que a fibrosis miocárdica en esta población. El grado de recuperación del DdVI no muestra correlación con el SGL lo cual demuestra que no hay asociación en estas mediciones. En el periodo pos TR temprano se observó una recuperación de la deformación cardiaca estadísticamente significativa comparada con su estado basal, sin embargo no todos alcanzan a estar en los parámetros asociados a población sana. Este estudio muestra el comportamiento y utilidad del SGL en pacientes con ERCT y en el periodo pos TR temprano. Se encontró que la PTH pre TR puede jugar un papel importante en el impacto de la DVI así como la TA sistólica. Un SGL pre TR anormal no debería ser un factor excluyente para recibir un trasplante renal.

CORRELACIÓN DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO PRETRASPLANTE RENAL CON LA RECUPERACIÓN CARDIACA POSTRASPLANTE

1.- MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es un problema de salud en crecimiento; existe una relación estrecha entre la función renal y la función cardiovascular, específicamente durante el desarrollo de la enfermedad renal crónica se van gestando alteraciones estructurales y funcionales en el corazón (dando lugar al síndrome cardiorenal tipo IV); llevando así a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte en adultos con ERCT. Se ha demostrado que el trasplante renal mejora la supervivencia de los pacientes teniendo un impacto positivo en la enfermedad cardiovascular, revirtiendo en grado variable las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas. Sin embargo el grado de recuperación no es uniforme postrasplante, persistiendo la mortalidad cardiovascular elevada sin existir actualmente una guía de seguimiento y manejo. Actualmente existen métodos cuantitativos modernos altamente reproducibles, realizados a través de imágenes convencionales obtenidas por ecocardiografía y analizadas en un software específico que permiten conocer alteraciones subclínicas por medio de la deformación del ventrículo izquierdo denominado “strain”, dichas mediciones han surgido como una poderosa herramienta diagnóstica y pronóstica en diferentes cardiomiopatías siendo considerado un marcador de disfunción de la célula cardíaca y de fibrosis. En pacientes con cardiopatía urémica no se ha estudiado si la medición del strain pre trasplante renal puede predecir el grado de recuperación estructural o funcional cardíaco postrasplante y el impacto del trasplante en la deformación. Lo anterior es relevante para conocer el grado de alteración miocárdica tanto pre como pos trasplante con el fin de instaurar en un futuro manejo o vigilancia que pueda impactar en la supervivencia de los pacientes con trasplante renal.

1.2.- Epidemiología de la enfermedad renal crónica terminal, trasplante renal y cardiomiopatía urémica

La ERCT es un problema de salud pública mundial y una causa bien reconocida de altos gastos en salud, se estiman que los costos globales en terapia de reemplazo renal son de 1.1 trillones de dólares anuales en Estados Unidos (1). Así mismo se ha reconocido que la mejor opción de terapia de reemplazo renal y con disminución de costos a largo plazo es el trasplante renal, el cual afortunadamente se ha incrementado en los últimos años. En nuestro país no es la excepción siendo un problema de salud pública y un área de alto gasto de recursos económicos. La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) entre los receptores de trasplante renal es 3 a 4 veces mayor a la observada en grupos control de edad similar y la mortalidad es aproximadamente 15 veces más alta en pacientes con diálisis que en la población en general (1,2). Diferentes estudios clínicos han demostrado que la ERCT es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, alteraciones cardíacas y falla cardíaca crónica (3,4,5). Ha sido bien establecido que la ERCT es un poderoso factor de riesgo cardiovascular que origina alteraciones típicas como la aterosclerosis que predispone a enfermedad coronaria, sin embargo, en años recientes existe cada vez mayor evidencia que puede ocasionar otros problemas cardiovasculares en ausencia de ésta. Muchas de sus complicaciones son originadas a lo largo del desarrollo de la enfermedad renal. La mayoría de los pacientes presentan anormalidades estructurales y funcionales cardíacas (que son el interés de este estudio) como hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), dilatación ventricular izquierda (DVI), disfunción sistólica o diastólica, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca (3). Estos desordenes cardíacos son englobados en el rubro de “cardiomiopatía urémica”. La HVI es la alteración cardíaca más común encontrada en los pacientes con ERCT y se detecta en aproximadamente 74% de los pacientes que inician diálisis (6).

1.3.- Fisiopatología de la cardiomiopatía urémica.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos presentes en situaciones de ERCT los cuales se interrelacionan; para fines de estudio se describen separados:

A.- Sobrecarga de volumen: el crecimiento ventricular está asociado a menudo con el aumento en el índice cardíaco y volumen latido. Este hallazgo muy probablemente es atribuido a la sobrecarga crónica de volumen/flujo resultante de 3 factores: retención de agua y sodio, cortocircuitos arterio-venosos y anemia (7). La sobrehidratación contribuye a la patogénesis de la HVI en ERCT debido a su efecto en la presión arterial. La importancia de la sobrecarga, se encuentra ilustrada por la observación de que aún sin la administración de antihipertensivos, existe una marcada reducción de la presión sanguínea, dimensiones del ventrículo izquierdo (VI) e HVI con un riguroso régimen de ultrafiltración y consumo reducido de sal (8).

B.- Anemia: Las adaptaciones hemodinámicas ocurren cuando los factores no hemodinámicos se han vuelto insuficientes para compensar la disminución en la concentración de hemoglobina. Esto casi siempre ocurre con niveles de hemoglobina menores a 10-12 g/L (7). Los mecanismos compensadores incluyen disminución en las resistencias arteriales debido a una dilatación arteriolar y disminución de la viscosidad, aumento de la precarga debido al aumento del retorno venoso y aumento en la contractilidad del VI como consecuencia a una sobreactividad simpática.

C.- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: El papel potencial del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la patogénesis de las alteraciones miocárdicas en pacientes hemodializados, fue encontrado por el efecto en el bloqueo del mismo durante estudios experimentales (9) y por un efecto independiente de la presión arterial de los IECA ya que su administración mejoró las anomalías estructurales del corazón en estudios clínicos y experimentales (10).

D.- El rol de las arterias centrales (aterosclerosis): En los pacientes con ERCT la HVI está muy relacionada no solo con la presión sistólica, sino también con la presión de pulso. En estudios epidemiológicos, la presión de pulso estuvo independientemente asociada con mayor mortalidad (11). La post-carga del VI es una función de la presión sistólica y de la presión de pulso, es el resultado de la interacción entre la eyección cardiaca (volumen latido, velocidad de eyección) y los factores que se oponen a la eyección. Estos últimos incluyen la resistencia periférica y la impedancia, determinada por la rigidez de la aorta y las grandes arterias centrales así como la intensidad y tiempo de las ondas de reflexión. La importancia de la rigidez arterial como un determinante de la HVI fue demostrada en un estudio de intervención que demostró que las alteraciones en la rigidez de la aorta era el principal factor para los cambios longitudinales en la masa del ventrículo izquierdo (12).

E.- Sistema Nervioso Simpático: A pesar de que las alteraciones en las catecolaminas circulantes en pacientes con falla renal se conocen desde hace mucho tiempo, estos datos no son fácilmente interpretables debido a alteraciones en la recaptura y otras alteraciones farmacocinéticas del metabolismo de las catecolaminas en ERCT. La observación en animales de experimentación revela que la enfermedad renal es la fuente para el aumento en las señales activadoras del sistema nervioso simpático (13).

F.- Alteraciones del metabolismo, Ca, P y PTH: En el estudio de Block y Port (14) se observó que en los pacientes con terapia sustitutiva, las concentraciones pre-dialíticas de fósforo sérico mayores a 6.5 mg/dl estaban asociadas con una mayor mortalidad cardiovascular y total. Una relación semejante se encontró en pacientes con estadios tempranos de enfermedad renal crónica. Los mecanismos por los cuales los niveles elevados de fósforo pueden tener un efecto adverso son varios; por una parte la propensión de las placas carotídeas y coronarias para calcificarse y la hipoxemia concomitante fue considerada como uno de los principales mecanismos responsables. Sin embargo, los efectos parecen ser más complejos, ya que altas concentraciones de fósforo

parecen afectar el fenotipo de las células lisas musculares de la vasculatura coronaria. Además el fósforo elevado también endurece las arterias centrales independientemente de la aterosclerosis (15,16). Por otra parte, el corazón es órgano blanco de la hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona tiene efectos en la contractilidad, calcio intracelular y frecuencia cardiaca. En estudios experimentales se ha documentado la activación de fibroblastos por la PTH en estadios tempranos de daño renal y consecuentemente disfunción miocárdica (17).

G.- “Toxinas Urémicas” y otros: En el contexto del paciente con ERCT se encuentran toxinas conocidas y otras en vías de estudio, recientemente se encontró que el sulfato de indoxil promueve fibrosis y vías inflamatorias en miocardiocitos de rata (18). En 1943 Rossle demostró que el aumento del intersticio y fibrosis es común en los corazones de pacientes que murieron por uremia. Este hallazgo había sido olvidado hasta fechas recientes, en las que nos enfrentamos de manera muy frecuente a la presencia de fibrosis miocárdica en pacientes con uremia, sin poderla explicar por mecanismos como la hipertensión o diabetes. Otros factores como el estrés oxidativo, productos finales avanzados de la glucosilación y esteroides cardiotónicos parecen tener también un papel en el desarrollo de la aterosclerosis y fibrosis miocárdica en pacientes con enfermedad renal (19).

1.4.- Manifestaciones clínicas de la cardiomiopatía urémica

Las manifestaciones clínicas son presentadas de diferente manera en la población con enfermedad renal terminal; la disminución de la función sistólica y la insuficiencia cardiaca congestiva son frecuentemente observadas. Incluso los signos de congestión pulmonar y edema agudo pulmonar pueden ser observados en pacientes con función sistólica normal y pueden ser exclusivamente el resultado de disfunción diastólica, la cual es frecuente y conlleva un pobre pronóstico. La disminución de la contractilidad miocárdica en la cardiomiopatía urémica tiene un peor pronóstico que la HVI o dilatación con función sistólica normal (20,3).

El llenado diastólico está frecuentemente alterado en los pacientes con diálisis, el aumento en la rigidez del VI tiene un marcado efecto en las presiones del ventrículo izquierdo y aurícula izquierda en respuesta a los cambios del llenado. En un paciente con un VI rígido, un incremento pequeño del volumen puede causar un aumento exagerado de las presiones capilares pulmonares y en las aurículas, elevando el riesgo de edema pulmonar. Por otra parte, durante la ultrafiltración puede disminuir de manera crítica la presión de llenado del VI, que lleva a inestabilidad hemodinámica y la hipotensión sistémica. Existe evidencia que el pronóstico es peor en pacientes con ERCT e insuficiencia cardiaca diastólica, definida como síntomas de falla cardiaca a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor a 45% que en los pacientes con falla cardiaca sistólica con FEVI < 45%.

Al igual que en la enfermedad cardiaca hipertensiva se considera que la falla cardiaca diastólica en este grupo de pacientes es el resultado de fibrosis miocárdica (21).

1.5.-Trasplante renal e impacto en la cardiomiopatía urémica.

El grupo de acciones terapéuticas realizadas en pacientes con enfermedad cardiovascular sin ERCT no ha podido ser determinante en cuanto a impacto en la recuperación y pronóstico cardiovascular en el grupo de pacientes con enfermedad renal terminal; sin embargo se ha demostrado que el trasplante renal es una excelente intervención que modifica la función cardiovascular y a su vez mejora la sobrevida del paciente, por lo que se considera el tratamiento de elección para pacientes con ERCT. A través del trasplante renal en pacientes con insuficiencia cardiaca, no solo se interrumpe el círculo vicioso de los mecanismos fisiopatológicos comentados previamente, sino que incluso puede ser revertida la disfunción cardiaca (22). Sahugn-Sánchez et al. (23) examinaron los cambios ecocardiográficos después del trasplante renal estudiando 13 pacientes; uno a tres días antes del trasplante y a los 3 a 4 meses del post-operatorio. Siete de nueve pacientes mostraron regresión de la HVI y todos los trasplantados mostraron mejoría significativa en los parámetros del VI, incluyendo: disminución en el grosor promedio de la pared posterior, el volumen promedio

sistólico final, el diámetro diastólico final, así como incremento en el acortamiento promedio y fraccional. Un par de estudios prospectivos también se enfocaron en el efecto del trasplante renal en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo; Melchor et al. (24) siguieron de manera prospectiva 29 pacientes con ERCT con una FEVI <50% que fueron sometidos a trasplante; la FEVI promedio pre-trasplante fue de 37.8%. A un mes post-trasplante, la FEVI promedio mejoró a 52% y a un 58.2% a los 12 meses ($p=0.01$ comparado con la pre-trasplante). Además, la ecocardiografía demostró que el 69% de los pacientes tenían un estudio normal a los 12 meses, solo un 14% demostraban HVI. El estudio de Wali et al. (25) es uno de los más grandes y examinó 138 pacientes con enfermedad renal crónica y disfunción del VI (FEVI < 40%) con síntomas clínicos de falla cardíaca referidos para trasplante renal. Después del trasplante la FEVI promedio aumentó de 31.6% a 47.2% a los 6 meses y a 52.2% a los 12 meses. La FEVI mejoró en 69% de los pacientes por arriba del 50% y un 16% de los mismos mejoró por arriba del 40% pero sin rebasar el 50%. Además los autores encontraron una relación inversa entre la duración de la diálisis y la normalización de la FEVI (>50%). Así también se encontró una mejoría notable en la clase funcional de acuerdo a la clasificación de New York Heart Association (NYHA). La mortalidad total para los pacientes con FEVI >50% al final del seguimiento fue de 8%, sin embargo, hubo un aumento de 8 veces en el riesgo de muerte para aquellos cuya FEVI permaneció <50%. En nuestro instituto se estudió de manera retrolectiva el comportamiento postrasplante de 35 pacientes de las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas pre trasplante y 1 año después del trasplante renal con ecocardiografía convencional por el grupo de Casas-Aparicio y cols quienes reportaron resultados que concuerdan con lo publicado previamente, así como también un impacto importante en la corrección de la hipertensión pulmonar (26). Un estudio de 30 meses de seguimiento ha documentado mejoría tanto en la morfología como la función sistólica, persistiendo alteraciones diastólicas a lo largo del estudio (27).

Con lo presentado queda claro el impacto positivo del trasplante renal en la mejoría de la cardiomiopatía urémica; sin embargo la recuperación es variable en los diferentes grupos presentados, pasando desde cambios espectaculares hasta cambios mínimos; sin embargo hasta el momento no se han definido parámetros claros que puedan predecir el resultado cardiovascular en un paciente en particular, es decir si existe alguna característica pre trasplante que indique el grado de recuperación cardiaca pos trasplante; aunque se ha asociado a mayor tiempo en terapia de reemplazo renal a menor recuperación los datos no son concluyentes. El panorama comentado consideramos es importante para la vigilancia cardiovascular pos trasplante.

1.6.-Métodos modernos para evaluar la función cardiaca: imágenes de deformación cardiaca

En la actualidad una serie de métodos cuantitativos modernos se han enfocado a evaluar los mecanismos de contracción o relajación miocárdica llamados imagen de deformación cardiovascular con fines tanto de diagnóstico (alteraciones subclínicas) como pronóstico (28). La imagen de resonancia magnética y el ecocardiograma son las herramientas usadas; siendo este último el más adecuado para pacientes con ERCT terminal por su menor costo y su fácil acceso. Los parámetros de medición de deformación miocárdica son el llamado *strain* y el *strain rate*; Estas mediciones novedosas permiten detectar alteraciones en la movilidad que representan rigidez miocárdica (29,30,31). El *strain*, representado por el símbolo ϵ , es un índice dimensional que se refiere a la cantidad de deformación tisular normalizada para su forma original y se reporta en porcentaje (%). Representa el cambio fraccional en una dimensión, típicamente en longitud, en respuesta al estrés y puede ser matemáticamente escrito mediante la siguiente fórmula: $\epsilon = \frac{L - LO}{LO}$. En donde L es igual a la longitud del miocardio después de la deformación y LO en su longitud original. Por convención, el valor del strain se define positivo cuando la distancia entre dos puntos está aumentando (alargamiento), mientras que el acortamiento está representado por un *strain* negativo. Si medimos el *strain* en el ápex del VI, el miocardio ventricular tendrá un *strain*

negativo en sístole y positivo en diástole en direccional longitudinal. El *strain rate* es la primera medida derivada del *strain*, es la velocidad a la cual ocurre la deformación (*strain*), matemáticamente está calculada como el cambio en velocidad entre dos puntos dividida por la distancia entre los 2 puntos y se reporta con una unidad s^{-1} . El *strain rate* también puede ser considerado como el gradiente de velocidad entre dos puntos en el miocardio. Cuando se cuantifica en el ápex del VI, el *strain rate* es negativo en sístole y positivo durante la diástole. Existe una amplia gama de parámetros que pueden ser obtenidos de las modalidades de imagen del *strain* y *strain rate*. Sin embargo, los parámetros aceptados y comúnmente utilizados incluyen el *Peak strain* (*strain* pico), *peak systolic strain* (pico sistólico del *strain*) y *strain rate*. El *strain* pico es el *strain* máximo, el cual puede ocurrir durante la eyección del VI (definido como el intervalo entre la apertura y cierre la válvula aórtica) o después, mientras que el pico sistólico del *strain* es el *strain* máximo que ocurre solo durante el período de eyección del VI. Se considera que las mediciones pueden realizarse según la distribución de las fibras miocárdicas del ventrículo izquierdo es decir longitudinal, radial y circunferencial; en la Figura 1 se ejemplifica gráficamente a lo que correspondería en el ventrículo izquierdo.

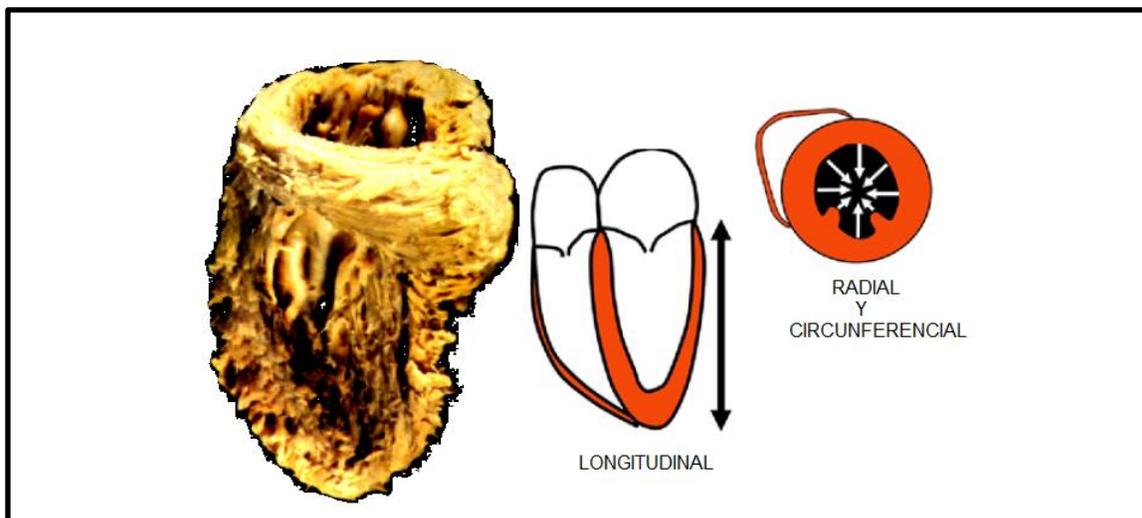


Figura 1: Se muestra la conformación de las fibras miocárdicas del ventrículo izquierdo, así como la representación esquemática de las mediciones posibles de la deformación. Modificado de (44) *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-1413.

Existen varios estudios que han permitido estudiar el comportamiento de las diferentes mediciones, concluyendo que la medición longitudinal es la más adecuada para ver alteraciones subclínicas y con menos “ruido” de medición como lo veremos más adelante. El promedio de estas mediciones se le denomina “*strain global*” habitualmente el longitudinal.

1.6.1.- Modalidades de imagen ecocardiográficas:

Existen dos modalidades para cuantificar el *strain* y el *strain rate*, estas 2 modalidades son: la imagen de Doppler tisular (TDI) y el *speckle tracking 2D*. Cada una brinda información del *strain* miocárdico en formas diferentes, a continuación mencionaremos las características de cada uno.

A.- Imagen de Doppler tisular (IDT).

Es una técnica que permite la cuantificación de las velocidades tisulares miocárdicas. Al utilizar un filtro de alto paso, las velocidades miocárdicas de alta amplitud pero baja velocidad pueden ser medidas. Durante la sístole, existe un movimiento basal del anillo mitral de la base hacia el ápice representado por S' en la onda de pulso tisular del Doppler. La diástole puede ser dividida en 4 fases: relajación isovolumétrica, relajación diastólica temprana, diastasis y contracción atrial. La relajación diastólica temprana y la contracción atrial son representadas por la E' y A' en la onda de pulso del Doppler tisular. A través de la derivación espacial de los datos de velocidad en la sección miocárdica en interés, puede obtenerse el *strain rate* derivado del Doppler. Las limitaciones al igual que las técnicas basadas en Doppler son su dependencia mediada por la angulación.

B.- *Two-dimensional Speckle Tracking* (Rastreo del moteado bidimensional o seguimiento en escala de grises).

El seguimiento en escala de grises permite el rastreo cuadro a cuadro de los marcadores acústicos naturales dentro del miocardio con imágenes ecocardiográficas estándar. A diferencia de la imagen de Doppler tisular, el seguimiento en escala de grises no es una técnica basada en Doppler y permite una derivación directa del *strain* miocárdico que es independiente de la angulación lo cual lo convierte en una herramienta altamente reproducible.

Comparada con la IDT donde el transductor es el punto de referencia, la técnica de seguimiento en escala de grises utiliza el miocardio adyacente como punto de referencia. Esto permite la independencia de la angulación del *strain/ strain rate* en los tres ejes ortogonales (circunferencial, radial y longitudinal) que son obtenidos solo en limitados segmentos del VI mediante IDT. Además, debido al rastreo cuadro por cuadro del miocardio, los movimientos traslacionales de la respiración y el efecto “tethering (tracción)” del miocardio adyacente no afectan las mediciones en la técnica de seguimiento de escala de grises. Esta técnica se ha perfeccionado en los últimos años, habitualmente se adquieren las imágenes estándar de ecocardiografía y posteriormente son analizadas “off-line” por medio de un software específico que analiza cuadro por cuadro los cambios sucedidos en la deformación durante la sístole. Su limitante son la calidad de las imágenes, de acuerdo al tipo de software la calidad requerida oscila entre 60-80 cuadros por segundos. En la figura 2 se muestra el análisis con esta técnica tanto en paciente sano como enfermo.

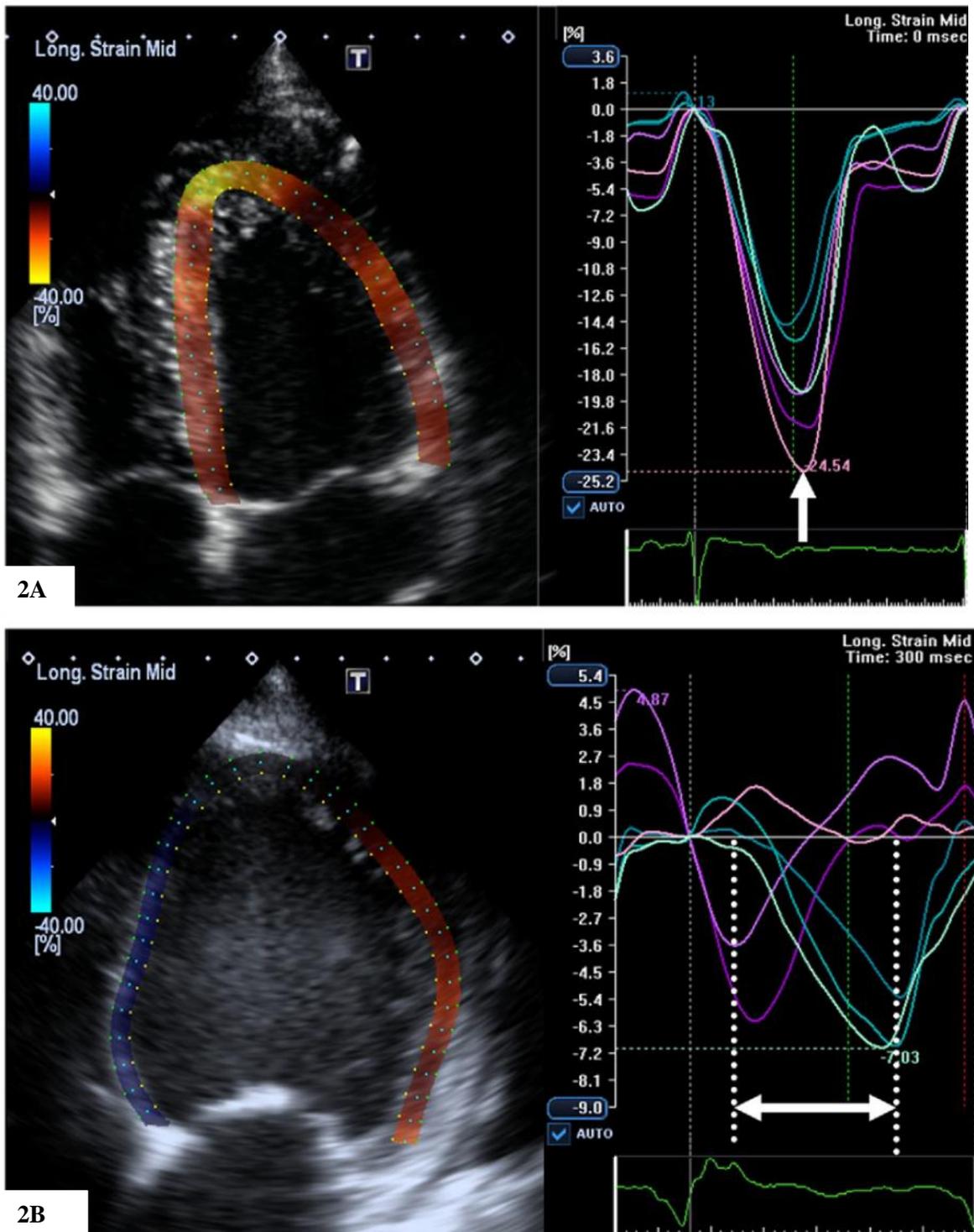


Figura 2. Esquema de mediciones de *Strain* longitudinal por método de speckle tracking. **2A** Se observa la medición en un corazón sano, del lado izquierdo se observa la delimitación del ventrículo izquierdo (VI) por el software, del lado derecho se observa el resultado final de las curvas encontrando la suma global en -25.2 %. **2B** corazón con falla cardiaca se observa la delimitación del VI independientemente de su geometría y del lado derecho el resultado -9.0 % (anormal). Modificado de (44) *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-1413.

1.6.2 Valores en “sanos” de medición de la deformación cardiaca y validación con IRM:

Al igual que las velocidades tisulares, existe una disminución del *strain* y *strain rate* de la base al ápex del VI. En los individuos normales, el pico sistólico del *strain rate* varía entre 1 a 1.6 s⁻¹ (negativo) en los segmentos basales a 1.1 s⁻¹ en los segmentos apicales. El rango del *strain* sistólico máximo es de 15 a 25%. Se ha reportado valores en pacientes “sanos” en una cohorte como se muestra en el estudio de Reckefuss y cols; estudiaron 144 adultos “sanos” 71 hombres y 73 mujeres con una edad promedio de 42 ±14 años y un rango de 17 a 80 años, encontrando que el promedio de *strain* global longitudinal fue de -20.6±2.6% y el *strain* global radial fue de 48.2±13.8 %. (32)

De las técnicas de ecocardiografía mencionadas, la de *2-D Speckle Tracking* es la más aceptada, motivo por la cual se utilizará para fines de este estudio. Como se mencionó previamente, la imagen de resonancia magnética (IRM) es otra opción de evaluación de la deformación miocárdica y es considerada el “gold standard”, sin embargo en los últimos años, se ha realizado la validación de la deformación encontrada con TDI y *2D speckle tracking* en varios estudios oscilando la correlación entre 0.7 y 0.9. En el estudio de Amundsen BH and cols (33) se encontró 0.87 de correlación entre *2D speckle tracking* y la resonancia magnética para las mediciones de *strain*. Lo cual convierte al *2D speckle tracking* en una poderosa herramienta para evaluar a un paciente literalmente en su cama, sin necesidad de las inconveniencias de la IRM y a un costo menor.

1.7.- Utilidad Clínica de las imágenes de deformación cardiaca

A.- Utilidad clínica en patología cardiaca no isquémica o con falla renal: El *strain* y el *strain rate* han sido utilizados para valorar la función ventricular en un amplio rango de enfermedades cardiacas, congénitas y adquiridas así como en el estado post-operatorio. Además, han demostrado ser útiles en detectar cambios tempranos en la función sistólica del VI en pacientes con enfermedad cardiaca hipertensiva o diabética (34), en amiloidosis (35), ataxia de Friedrich (36), y en pacientes

recibiendo quimioterapia con agentes cardio tóxicos o radioterapia (37). Todas estas con mediciones pronosticas tempranas

B.- Utilidad y estudios en enfermos renales: En el 2008, Edwards et al (38) en Birmingham publicaron un estudio en 40 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio KDOQI 2 y 3. Los pacientes se encontraban asintomáticos y no tenían historia de enfermedad cardiovascular o diabetes y se compararon contra 30 sujetos sanos. El estudio consistió en la realización de ecocardiogramas Doppler para medir deformación miocárdica (*strain/strain rate*). Este fue el primer estudio en demostrar que los pacientes con enfermedad renal crónica temprana tenían disfunción sistólica subclínica en el VI, mediante las nuevas técnicas de ecocardiografía, lo cual de manera indirecta representa el daño al tejido cardiaco y refleja el grado de deformación miocárdica. En 2007 Dhrubo J y cols (39) publicaron el pronóstico de las anomalías subclínicas en el ventrículo izquierdo y el impacto del trasplante en la enfermedad renal crónica, demostrando mejoría de la deformación miocárdica en el trasplante exitoso, sin embargo este estudio fue realizado con otros fines y con Doppler tisular y años después del trasplante, comparándolos con aquellos que no se trasplantaron.

C. Utilidad en cardiopatía isquémica: En la actualidad se ha reportado un adecuado índice predictivo entre el *strain* global longitudinal y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, independientemente de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, lo cual convierte a estas mediciones en una herramienta objetiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca (40,41,42,43) debido a que supera los grados de predicción del parámetro clásico que es la fracción de eyección del VI; esto es explicado primordialmente porque las alteraciones detectadas por strain pueden corresponder a un mayor daño miocárdico y debido a que su medición es más objetiva y reproducible que otros parámetros.

1.8. La deformación miocárdica y variables que pueden afectar su medición.

La tecnología para evaluación de la deformación cardiaca ha evolucionado, por lo que se ha incluido en un mayor número de preguntas de investigación y de manera paralela en publicaciones (45), aunque su uso clínico no es tan diseminado este se encuentra en aumento ya que ofrece potencialmente una evaluación de la función cardiaca más exacta y reproducible; esto incluso es documentado en las recomendaciones recientes de la ACC/AHA para evaluación de la función cardiaca en pacientes candidatos a trasplante renal o hepático (46), donde se menciona que existen cambios de deformación presentes en el pretrasplante haciendo referencia al estudio de Dhruvo J (39) dejando claro la importancia y la necesidad de estudios en esta área. Las mediciones de deformación cardiaca con el método de speckle tracking son afectadas en su lectura por la calidad de las imágenes analizadas y dicho control esta efectuado por el software, en caso de tener una imagen no apropiada se señala que no puede ser calculada la deformación indicada. Sin embargo durante los últimos años se han realizado estudios para definir si la medición puede ser influenciada por el efecto de carga de volumen en el VI, por la forma del ventrículo y el efecto de la hemodiálisis en su medición. Dichos estudios de gran importancia para controlar sesgos en nuestro estudio y se comentan a continuación:

Oxborough D y Cols (47) examinaron la relación entre el strain y el strain rate obtenido por Doppler y speckle tracking con la morfología del ventrículo izquierdo, en pacientes sanos, encontrando que no existe necesidad de ajustar los valores a los índices que miden la morfología del VI. Es decir los valores de deformación son independientes de la morfología del VI. Burns AT y Cols (48) evaluaron cuales eran los efectos sobre la medición de deformación del VI con cambios agudos de volumen en 18 pacientes sanos con técnica de speckle tracking. Se encontró que el strain circunferencial y el strain rate sistólico son sensibles a cambios agudos en la carga de volumen, sin embargo el strain global longitudinal no fue afectado por las manipulaciones de carga de volumen. Estos datos son importantes para nuestro estudio ya que los pacientes en terapia de reemplazo renal

tienen persistentemente cambios de volumen a nivel ventricular, sin embargo este estudio junto a otros ratifica la estabilidad y reproducibilidad del strain global longitudinal independiente del volumen en el VI. En concordancia con lo anterior Murata T y Cols (49) publicaron un análisis del efecto de la hemodiálisis sobre la deformación ventricular y la disincronía del VI en pacientes con ERCT mediante speckle tracking. En este estudio se incluyeron 23 pacientes con ERCT a los cuales se les realizó ecocardiograma pre y post hemodiálisis, comparados con 28 sujetos normales. Se evaluó el strain global longitudinal, circunferencial y radial. Se documentó que el strain radial es modificado de manera importante después de la terapia de hemodiálisis, no así el longitudinal y el circunferencial.

Con los estudios previos, se demuestra la fortaleza y reproducibilidad de la medición del strain global longitudinal, el cual perfila como una medición diagnóstica y pronóstica de importancia en la valoración cardiovascular, que está en vías de diseminación como herramienta ecocardiográfica. Así mismo queda claro la importancia de la evaluación cardíaca tanto pre como postrasplante a corto y largo tiempo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal presentan una alta incidencia de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, con una elevada morbi-mortalidad derivada de esta; la cual puede ser revertida en grado variable por el trasplante renal exitoso. Sin embargo la mejoría no es uniforme. Se desconoce si las alteraciones en la deformación del ventrículo izquierdo pretrasplante pudieran predecir los resultados cardíacos postrasplante temprano.

3. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal crónica es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. En México existe un aumento en la incidencia y prevalencia de la falla renal. Los pacientes con ERCT a la par presentan alteraciones funcionales y estructurales cardíacas que impactan en su sobrevida pre y post trasplante renal. Dado que nuestro centro hospitalario es líder en el manejo de ERCT y trasplante renal en población adulta con un grupo consolidado de nefrólogos, cirujanos de trasplantes y un grupo experto en cardiología y ecocardiografía; este estudio pretende identificar la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo pretrasplante renal y correlacionarla con el grado de recuperación cardíaca postrasplante temprano tanto funcional como estructural ya sea de manera positiva o negativa; es decir, identificar si de acuerdo a los hallazgos de *strain* del ventrículo izquierdo pretrasplante (que traduciría grado de fibrosis), se puede predecir aquellos pacientes que mejorarán su función cardíaca en el periodo temprano del trasplante renal, con el fin de iniciar manejo cardiovascular inmediato e impactar en el riesgo cardiovascular y de sobrevida de los pacientes trasplantados renales en estudios futuros

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede predecirse mediante *strain global longitudinal* del VI el grado de recuperación estructural y funcional cardíaca postrasplante renal temprano?

5. HIPÓTESIS

La deformación miocárdica del ventrículo izquierdo medida mediante ecocardiograma *2-D Speckle Tracking* con el valor del *strain global longitudinal (SGL)* puede predecir el grado de recuperación estructural y funcional cardíaca postrasplante renal temprano.

6. OBJETIVOS

Objetivo Primario:

- Identificar la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo pretrasplante renal mediante SGL y correlacionarla con el grado de recuperación cardíaca postrasplante renal temprano tanto estructural como funcionalmente.

Objetivos secundarios:

- Comparar el SGL pre y pos trasplante renal con el fin de saber el impacto del trasplante renal exitoso en la deformación cardíaca
- Identificar los factores clínicos y bioquímicos que impactan en la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo pre y post trasplante renal temprano
- Determinar si la función cardiovascular tiene impacto en el desenlace inmediato del trasplante renal (función renal y uso de unidad de cuidados intensivos).

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

A). Diseño del estudio: estudio de cohorte, prolectivo y observacional

B). Universo de estudio: Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición “Salvador Zubirán” que recibieron trasplante renal de enero de 2011 al 15 de Junio de 2012.

C. Tamaño de muestra:

No existen estudios previos que contesten nuestra pregunta de investigación, por lo que se utilizó la fórmula para correlación simple en un grupo, tomando como base un coeficiente de correlación de al menos 0.3 (el cual consideramos como el valor más bajo que pudiera tener importancia clínica determinado por nuestro grupo de investigación) entre los valores pretrasplante del *strain* global longitudinal del ventrículo izquierdo (deformación miocárdica del ventrículo izquierdo pretrasplante) con la recuperación cardiaca postrasplante medida como **porcentaje de cambio pre y pos trasplante** en los valores de: Fracción de eyección del VI (FEVI), Índice de Masa ventricular Izquierda (IMVH) indexada por SC, Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y dimensión diastólica del VI (DdVI) indexada por SC. Para cada una de las correlaciones se utilizó un coeficiente de correlación de 0.3, con un nivel de confianza del 95 % y potencia del 80%. Utilizando la siguiente formula:

$$n = 3 + [K / C^2] \quad \text{Donde: } K = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 6.2 \text{ y } C = 0.5 \ln (1+r)/(1-r) = 0.309$$

$r = \text{Coeficiente de correlación esperado} = 0.3$

Sustituyendo:

$$n = 3 + [6.2 / (0.309)^2] = 3 + [6.2 / 0.095] = 3 + 65.26 = 68$$

Nuestro cálculo inicial nos indicaba una “**n**” **mínima de 68 pacientes**. Sin embargo realizamos un estudio piloto durante el desarrollo de este protocolo con 8 pacientes encontrando una correlación con los parámetros mencionados la más baja en 0.45, excepto para DdVI (0.24), sin embargo salió evidencia que el *strain* no correlaciona con el DdVI (47) por lo que se recalculó la “**n**”

$$n = 3 + [K / C^2] \quad \text{Donde: } K = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 6.2 \text{ y } C = 0.5 \ln (1+r)/(1-r) = 0.484$$

$r = \text{Coeficiente de correlación esperado} = 0.45$

Sustituyendo:

$$n = 3 + [6.2 / (0.484)^2] = 3 + [6.2 / 0.234] = 3 + 26.49 = 29.49$$

Concluyendo así una **n mínima= 30 pacientes** para este estudio.

D. Lugar de Realización: Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en los departamentos de Nefrología y Metabolismo Mineral y el departamento de Cardiología.

E. Periodo de estudio: Este estudio se llevó a cabo desde marzo de 2011 a noviembre de 2012.

F. Criterios de Inclusión

1. Mayores de 18 años.
2. Pacientes que ingresaron a protocolo de trasplante renal de donador vivo relacionado o cadavérico
3. Que recibieron trasplante renal en los 3 meses posteriores a la realización del ecocardiograma basal.
- 4.- Aquellos que aceptaron su inclusión en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

G. Criterios de Exclusión

1. Aquellos quienes no desearon participar en el estudio.
2. Pacientes con mala ventana para realizar el estudio ecocardiográfico.
3. Pacientes con imágenes no adecuadas para análisis de strain o sin imágenes archivadas en el laboratorio de ecocardiografía.

H. Criterios de Eliminación

1. Quienes no completaron los primeros 3-6 meses de seguimiento postrasplante renal
2. Quienes no se presentaron a realizar el ecocardiograma postrasplante renal en los 3-6 meses de seguimiento.

I.- Desenlaces y Variables

Variable dependiente:

Para evaluar el grado de recuperación estructural y funcional cardiaco postrasplante renal calculamos; porcentaje de cambio en: fracción de eyección del VI (FEVI), Índice de masa ventricular izquierda (IMVI) indexada por superficie corporal (SC), presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y diámetro diastólico del VI (DdVI) indexada por SC.

Variables independientes:

Pre trasplante renal: strain global longitudinal, género, edad, índice de masa corporal, presión arterial, presencia de diabetes mellitus, presencia de hipertensión, uso de IECA, uso de ARA 2, uso de betabloqueador, causa de la falla renal, tipo de terapia de reemplazo renal, tiempo en diálisis, volumen urinario residual, hemoglobina, calcio sérico, fósforo sérico, paratohormona sérica (PTH), ácido úrico, colesterol sérico, triglicéridos.

Pos trasplante renal: Entre 3 y 6 meses postrasplante (periodo temprano) en los pacientes con trasplante funcional se recabó al momento del ecocardiograma pos trasplante; strain global longitudinal, tipo de TR, el uso de unidad de cuidados intensivos (UCI), horas de uso de UCI, índice de masa corporal, presión arterial, uso de antihipertensivo, uso de inmunoglobulina, tipo de inmunosupresión de mantenimiento, hemoglobina, creatinina sérica, calcio sérico, fósforo sérico, paratohormona sérica (PTH), ácido úrico, colesterol sérico, triglicéridos, tasa de filtrado glomerular.

Frecuencia de mediciones

Se tomaron datos clínicos y de laboratorio el día del trasplante y posteriormente en el periodo de trasplante renal temprano (3-6 meses del seguimiento postrasplante renal) así como la realización de ecocardiograma pre y postrasplante renal en este periodo. Son solo dos mediciones en el tiempo.

J. Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFICINIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Porcentaje de cambio en FEVI	Porcentaje de cambio entre la FEVI pre y pos trasplante calculada: $[(FEVI \text{ pos TR} - FEVI \text{ pre TR})/FEVI \text{ pre TR}] * 100$	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Porcentaje de cambio en IMVI	Porcentaje de cambio entre la IMVI indexada para SC pre y pos trasplante calculada: $[(IMVI \text{ pos TR} - IMVI \text{ pre TR})/IMVI \text{ pre TR}] * 100$	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Porcentaje de cambio en PSAP	Porcentaje de cambio entre la PSAP pre y pos trasplante calculada: $[(PSAP \text{ pos TR} - PSAP \text{ pre TR})/PSAP \text{ pre TR}] * 100$	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Porcentaje de cambio en DdVI	Porcentaje de cambio entre la DdVI indexada para SC pre y pos trasplante calculada: $[(DdVI \text{ pos TR} - DdVI \text{ pre TR})/DdVI \text{ pre TR}] * 100$	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Strain Global Longitudinal pre y pos TR	Índice de medición de la deformación longitudinal del VI medido por speckle tracking pre y post TR	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del individuo y el trasplante renal	Cuantitativa discreta	años
Género	Diferencia de entidad definida por los órganos reproductores.	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Índice de Masa corporal pre y pos TR	Índice obtenido por la fórmula $IMC = \text{peso en Kg}/\text{talla en metros al cuadrado}$	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
Presión arterial pre y pos TR (Sistólica y diastólica)	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias se divide en sistólica y diastólica según el ciclo cardiaco. Tomada antes de entrar a la sala de quirófano para el TR	Cuantitativa continua	mmHg

Presencia de Diabetes Mellitus pre y pos TR	Elevación de la glucosa sistémica secundaria a DM 1 o 2	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Presencia de hipertensión pre y pos TR	Presión arterial mayor a 140/80 documentada en más de 3 mediciones	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Uso de IECA pre y pos TR	Uso de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Uso de ARA2 pre y pos TR	Uso de medicamentos anti receptor de angiotensina tipo 2	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Uso de Betabloqueador pre y pos TR	Uso de medicamentos betabloqueadores	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Causa de la falla renal	Etiología de la falla renal documentada en el paciente	Cualitativa Nominal politónica	No conocida Diabetes Otras causas
Tipo de Terapia de reemplazo renal	Tipo de terapéutica instaurada para manejo de la falla renal	Cualitativa Nominal politónica	Trasplante anticipado Hemodiálisis Diálisis peritoneal
Tiempo en diálisis	Tiempo transcurrido entre el inicio de DP o HD y el trasplante	Cuantitativa continua	años
Volumen urinario residual	Presencia de orina residual	Cuantitativa continua	mL/día
Tiempo sin orinar	Tiempo transcurrido entre el TR y dejar de orinar en aquellos pacientes sin VUR	Cuantitativa continua	meses
Hemoglobina pre y pos TR	Proteína encargada de transportar el oxígeno en la sangre a los tejidos y el CO2 a los pulmones	Cuantitativa continua	g/dL
Calcio sérico pre y pos TR	Calcio total sérico medido y corregido para albúmina	Cuantitativa continua	mg/dL
Fósforo sérico pre y pos TR	Fósforo medido en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
Parathormona sérica (PTH) pre y pos TR	Concentración de hormona encargada de la regulación de las concentraciones del calcio y fósforo	Cuantitativa continua	pg/mL
Ácido úrico pre y pos TR	Concentración de ácido úrico en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol sérico pre y pos TR	Concentración de colesterol en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos pre y pos TR	Concentración de triglicéridos en suero	Cuantitativa continua	mg/dL

Tipo de TR	Tipo de órgano donado y trasplantado	Cualitativa Nominal dicotómica	Cadavérico Vivo
Uso de Basiliximab	Anticuerpo monoclonal usado como inductor actuando evitando el efecto de la IL-2.	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Uso de Timoglobulina	Inmunosupresor biológico recomendado en pacientes de alto riesgo inmunológico, se asocia a daño miocárdico peri aplicación	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Requirió uso de UCI	Requerimiento de cuidados críticos secundarios a eventos perioperatorios médicos o quirúrgicos	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Horas de uso de UCI	Tiempo medido en horas de estancia en UCI	Cuantitativa discreta	horas
Uso de antihipertensivos pos TR	Uso de uno más fármacos antihipertensivos pos TR	Cualitativa Nominal dicotómica	SI/NO
Inmunosupresión usada	Combinación de fármacos usados de mantenimiento para inmunomodular y evitar un rechazo del TR	Cualitativa Nominal politómica	1.-PD/T/MMF 2.-PD/T/AZA 3.-PD/MMF 4.-PD/T/
Creatinina sérica pos TR	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos, producida por el cuerpo en una tasa constante. Normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina.	Cuantitativa continua	mg/dL
Tasa de Filtrado Glomerular	Cálculo de la tasa de filtrado glomerular por medio de la fórmula aceptada de 4 elementos de MDRD	Cuantitativa continua	mL/min/1.73m ²

PD= Prednisona, **T**= Tacrolimus, **MMF**= Micofenolato, **AZA**= Azatioprina

H. Procedimientos.

1.- Descripción de la maniobra:

Se incluyeron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los ecocardiogramas pre trasplante renal fueron realizados como parte del protocolo establecido en el instituto, el ecocardiograma postrasplante y la medición de deformación se llevó a cabo por dos ecocardiografistas expertos. Las mediciones convencionales se realizaron de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (50,51). Se obtuvo Índice de Masa ventricular Izquierda (IMVH) indexada por superficie corporal (SC), Fracción de eyección del VI (FEVI), Presión de la arteria pulmonar (PSAP), dimensión diastólica del VI (DdVI) indexada por SC. Mediante speckle tracking “off-line” se realizó la medición de la deformación del ventrículo izquierdo obteniendo el strain global longitudinal pre y postrasplante renal. Se recabaron las variables demográficas y de importancia ya especificadas para este estudio el día del trasplante. En el periodo postrasplante temprano (3 a 6 meses) en los pacientes sin pérdida del injerto y sin uso de terapia de reemplazo renal se recabó el resto de variables postrasplante de interés.

2.- Descripción de los procedimientos más relevantes:

Medidas de Ecocardiografía Convencional. Se realizó una evaluación ecocardiográfica completa estandarizada; por medio del equipo de ecocardiografía “Philips iE33”. El estudio se llevó a cabo por cardiólogos experimentados del instituto pre TR y el ecocardiograma pos TR por un ecocardiografista experimentado. Las mediciones fueron realizadas de acuerdo a las recomendaciones de la sociedad americana de ecocardiografía (50, 51). Se grabaron 3 ciclos cardiacos para análisis “offline” que fueron enviados a la unidad de almacenamiento digital del laboratorio de ecocardiografía.

Medidas de deformación miocárdica: Estas mediciones se realizaron “off-line” en el laboratorio de cardiología. Se efectuó mediante técnica de rastreo de moteado en dos dimensiones “2D speckle Tracking”. En imágenes adquiridas en regiones estandarizadas: apical de tres y dos cámaras y eje corto a nivel del músculo papilar; que cumplieron con la calidad de velocidades de cuadros mayor a 80 cuadros/segundo. El ventrículo fue dividido en 17 segmentos y cada segmento fue analizado individualmente usando el software QLAB v 8.1. Este tipo de Técnica es un método no basado en el Doppler, por lo cual no es operador dependiente. Después de colocar tres marcadores en cada una de las imágenes del VI (especificadas) al final de la diástole, el software automáticamente sigue el contorno de las imágenes. El promedio del *strain* en cada región fue calculado automáticamente y al final el strain global longitudinal fue recabado como se muestra en la figura 3.

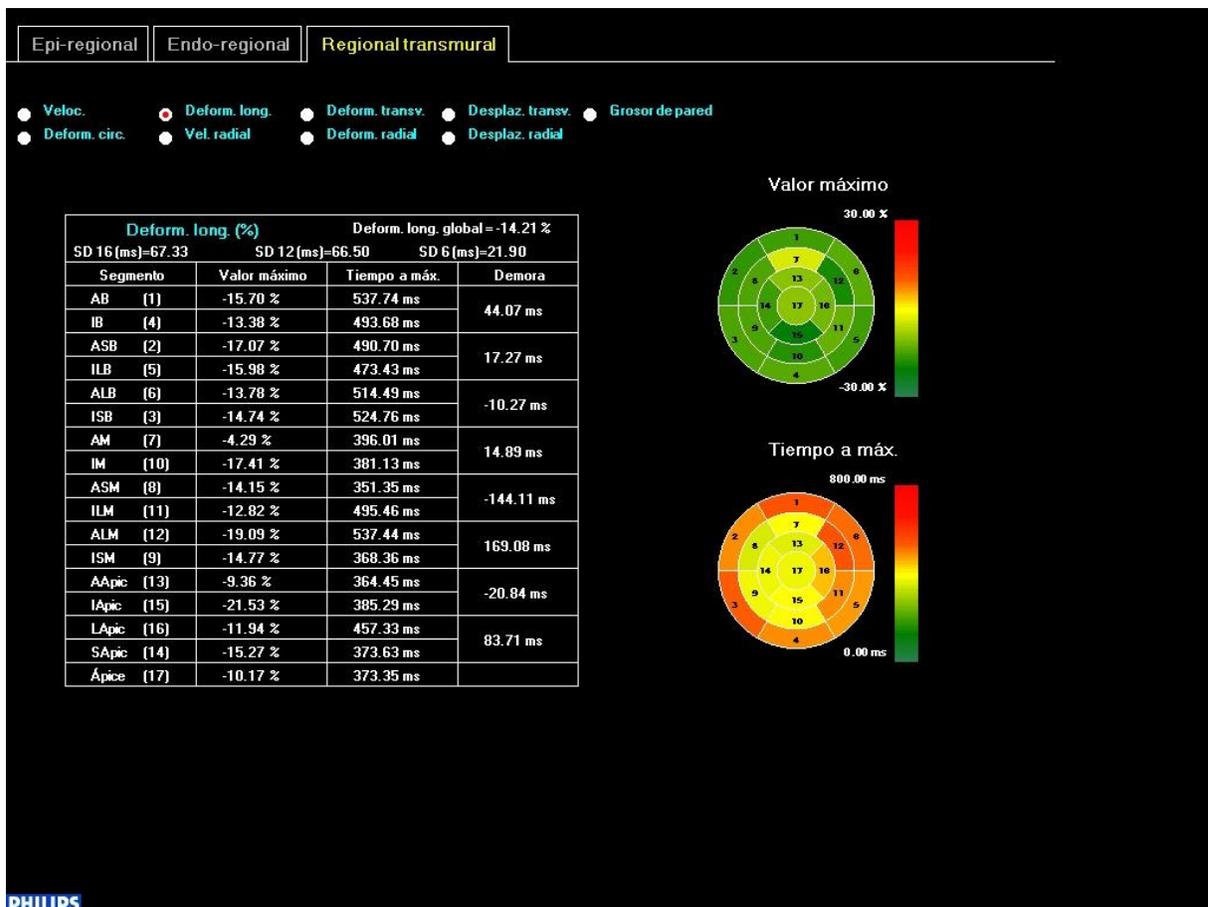


Figura 3. Muestra el resultado del análisis de strain global longitudinal en los diferentes segmentos del VI y en la parte superior el valor global que en este caso pretrasplante fue de -14.21 (anormal).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva dependiendo de la distribución de variables la cual se analizó con prueba de “Z” de Kolmogorov–Smirnov. Para las variables cuantitativas con distribución paramétrica se utilizó promedio y desviación estándar; para aquellas con distribución no paramétrica se usó mediana e intervalo mínimo y máximo, para las variables nominales u ordinales dicotómicas se empleó número de casos (n) y porcentajes (%). Para correlaciones, se utilizó correlación de Pearson o Spearman según la distribución de las variables analizadas. Para la comparación de medias o medianas no relacionadas se usó prueba de *t de student* o *U de Mann-Whitney*, para la comparación pre y pos TR se usó *prueba de t pareada* o *suma de rangos de Wilcoxon* según la distribución de las variables. Se realizó regresión lineal múltiple con fines de predecir el SGL pos trasplante renal de acuerdo a variables clínicas o de laboratorio, así mismo se llevó a cabo análisis multivariado con regresión logística para evaluar características clínicas o de laboratorio que explicaran la recuperación a valores de SGL pos TR dentro de la normalidad considerando anormal el valor mayor a -18 % y normal el valor menor a -18 %; el análisis fue hecho por pasos hacia atrás. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa **SPSS 19.0** y las gráficas con **Graphpad prism 5**. El nivel de significancia fue establecido con un valor de alfa < 0.05.

Validación interobservador: Dado que para la medición de la deformación cardiaca participaron dos ecocardiografistas expertos y que la medición se trata de una variable cuantitativa continua se realizó coeficiente de correlación intraclase.

9. RESULTADOS

❖ Características de la población estudiada pre trasplante renal.

Se realizó un estudio prolectivo de pacientes trasplantados renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, durante el periodo de Enero de 2011 a Junio de 2012 cuando se completó la “n” para seguimiento, en la figura 1 muestra en la cohorte los pacientes incluidos, excluidos y eliminados del estudio.

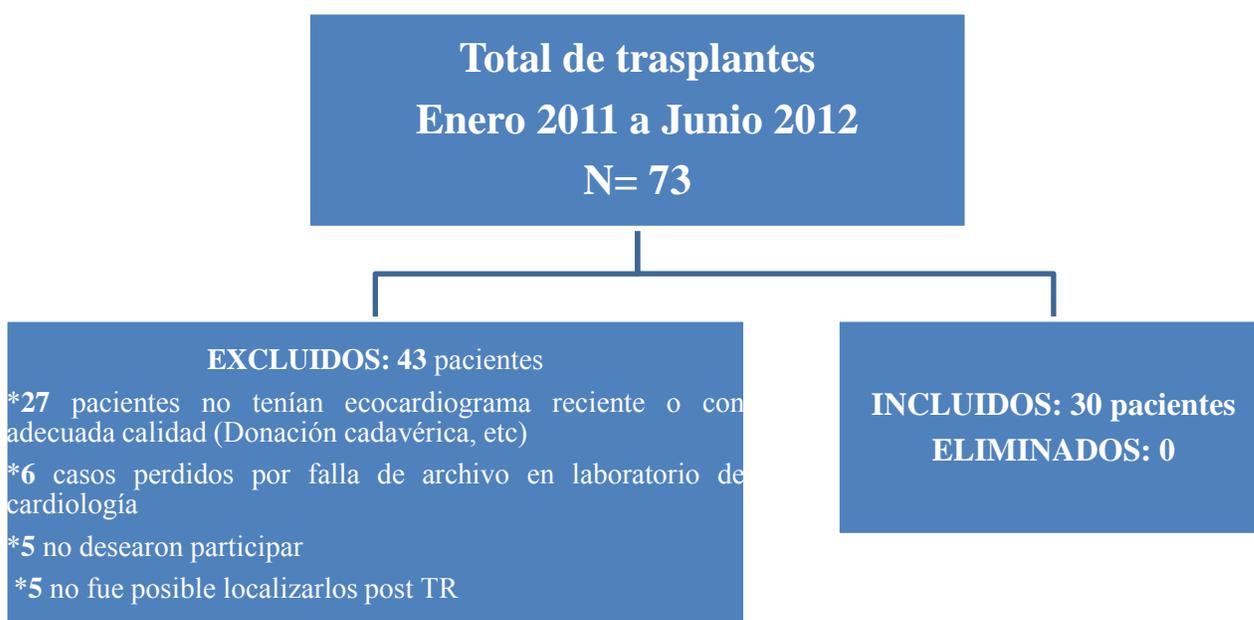


Figura 1. Flujograma de la cohorte de pacientes estudiada.

En la población estudiada, en los primeros meses del 2011, se estandarizó la medición y toma de ecocardiograma, por lo que varios pacientes fueron excluidos en dicho periodo. Una vez incluidos ningún paciente dejó de acudir a su cita de ecocardiograma de control por lo que no presentamos pacientes eliminados. Los pacientes incluidos en el estudio muestran características de la población que habitualmente se trasplanta en el instituto, joven y sin obesidad esta última debido a las características del protocolo institucional, las características generales de la población incluida se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población estudiada pre Trasplante renal (TR).

Variable	n Total=30 n/Media±DE	% (Mín-Max)
Género Femenino	15	50
Edad en años	35.07±12.6	(18-57)
IMC Kg/m ²	23.8±3.36	(16.60-30)
Presión arterial	134/80	(90/50-180/105)
Comorbilidades y Fármacos		
Presencia de DM	6	20
Presencia de HAS	22	73.3
Uso de IECA/ARA	12	40
Uso de Betabloqueador	5	16.7
Causa de la ERCT		
No conocida	13	43.3
DM	6	20
Otras Causas	11	36.7
TRR Y Volumen Urinario Residual		
DP	13	43.3
HD	12	40
Trasplante Anticipado	5	16.7
Tiempo en TRR (años)	2.1±2.33	(0-9.95)
Presencia de VUR	18	60
VUR en mL	753.89±568.82	(100-1800)
Tiempo sin orinar(meses)	24.96±16.86	(5.49-68.83)

Los datos se presentan de acuerdo a la distribución de las variables, siendo en este caso todas paramétricas, sin embargo se muestran los intervalos mínimo y máximo con fines informativos; DE= desviación estándar, IMC= índice de masa corporal, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensión arterial sistémica, IECA/ARA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de los receptores de angiotensina tipo 2, HD= hemodiálisis, DP= diálisis peritoneal, TRR= terapia de reemplazo renal, VUR= volumen urinario residual.

❖ **Características de la población estudiada pos trasplante renal.**

Posterior a la realización del TR en los pacientes incluidos se dio seguimiento habitual como lo marca el protocolo institucional. Se realizó ecocardiograma de seguimiento, el tiempo promedio entre el trasplante y ecocardiograma de seguimiento fue de: 7.2±1.6 meses, lo cual de acuerdo a lo planeado en nuestro estudio se encuentra dentro del periodo pos trasplante temprano. Las características y clínicas y la función del injerto se describen en la tabla 2. La correlación intraclase para el SGL fue de 0.79 para las mediciones individuales y 0.83 para los promedios. Las variables de interés fueron obtenidos al momento de realizar el ecocardiograma.

Tabla 2. Características clínicas de la población estudiada pos trasplante renal.

Variable	n Total=30 n/Media±DE	% (Mín-Max)
IMC Kg/m ²	24.35±3.67	(15.8-31.10)
Presión arterial pre TR		
Comorbilidades y Fármacos		
Presencia de DM	7	23.3
Presencia de HAS	5	16.7
Uso de IECA/ARA	1	3.3
Uso de Betabloqueador	3	10
Uso de UCI	6	20
Tiempo en UCI (hrs)	24	(24-48)
Tipo de TR		
Donador Vivo	23	76.7
Donador cadavérico	7	23.3
Inducción e Inmunosupresión de mantenimiento		
Basiliximab	19	63.3
Timoglobulina	7	23.3
Solo Metilprednisolona	4	13.3
PDN/TACRO/MMF	28	93.3
PD/TACRO/AZA	2	6.7
Función del injerto		
Creatinina sérica	1.18± 0.25	(0.7-1.76)
TFG	70.26±17.7	(45-112.30)

Características de la población estudiada al momento de realizar el ecocardiograma en el periodo pos TR temprano. DE= Desviación estándar, IMC= índice de masa corporal, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensión arterial sistémica, IECA/ARA= inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de los receptores de angiotensina tipo 2, UCI= unidad de cuidados intensivos, PDN= prednisona, TACRO= tacrolimus, MMF= micofenolato de mofetilo, AZA= azatioprina, TFG= tasa de filtrado glomerular calculada por fórmula de MDRD.

❖ **Impacto del trasplante renal en las variables bioquímicas pos trasplante renal**

Durante su seguimiento no se presentaron pérdidas del injerto ni disfunción aguda del mismo. Se obtuvieron resultados de estudios paraclínicos de interés en este estudio pre y pos trasplante renal, los cuales se muestran en la tabla 3, donde se observa el impacto del TR en la mejoría de los factores asociados a cardiopatía urémica.

Tabla 3. Comparación de las características de laboratorio pre y pos TR

Variable	Pre TR n=30 Media±DE	Pos TR n=30 Media±DE	p
Hemoglobina g/dL	9.7±2.1	14.1±1.7	0.000*
Calcio mg/dL	8.91±1.13	9.8±0.61	0.000*
Fósforo mg/dL	5.64±1.47	3.19±0.47	0.000*
PTH pg/dL	479±326	85.72±43.59	0.000*
Ácido úrico mg/dL	6.6±1.57	6.2±1.49	0.161
Colesterol mg/dL	173±48.41	158±26.79	0.085
Triglicéridos mg/dL	186±127	152±82.57	0.153

Se muestran las variables de laboratorio pre y pos trasplante renal (TR), DE= desviación estándar, * diferencia estadísticamente significativa. Se realizó comparación de medias con prueba de *t pareada* debido a la distribución paramétrica de las variables.

❖ **Impacto del trasplante renal en la función y estructura cardíaca.**

Durante el desarrollo del estudio la parte medular fue identificar los efectos del trasplante renal en la función y la estructura cardíaca, así mismo el porcentaje de cambio, entendiendo que un cambio positivo como en la FEVI, significa pasar a una mejor fracción de expulsión, un cambio negativo significa que la condición basal disminuyó como es el caso de la MVI, DdVI y PSAP, en la tabla 4 se muestran las características cardíacas ecocardiográficas pre y pos TR.

Tabla 4. Comparación de las características ecocardiográficas de interés pre y pos TR

Variable	Pre TR n=30 Media±DE	Pos TR n=30 Media±DE	% de cambio Media±DE (Min-Máx)	p
FEVI (%)	61±8.9	68.9±5.3	13.06 (-8.82-65)	0.000
IMVI g/m ² SC	114.78±36.48	76.75±14.26	-21.93 (-59.32-5.88)	0.000
DdVI mm/m ² SC	28.92±5.3	25.43±4.59	-7.9 (-45.7-15.3)	0.002
PSAP mmHg	33.58±11.58	27.33±10.10	-16.98 (-71-73)	0.025
SGL (%)	-14.89±2.02	-16.82±2.37	8.6 (-15.09 -75)	0.000

Se muestran los cambios ecocardiográficos funcionales y estructurales de interés en este estudio. FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IMVI= índice de masa ventricular izquierdo indexado por SC, DdVI= diámetro diastólico del ventrículo izquierdo indexado por SC, PSAP= presión sistólica de la arteria pulmonar, SGL= strain global longitudinal del ventrículo izquierdo. La comparación se llevó a cabo a cabo por prueba de *t pareada*.

❖ **Correlación de la deformación cardíaca pre TR y el grado de recuperación cardíaca.**

Una vez demostrado que el trasplante renal modificó el estado fisiopatológico pre trasplante renal, se buscó explicar el grado de recuperación postrasplante en base al SGL la figura 2 muestra el resultado para SGL y % de cambio en la FEVI.

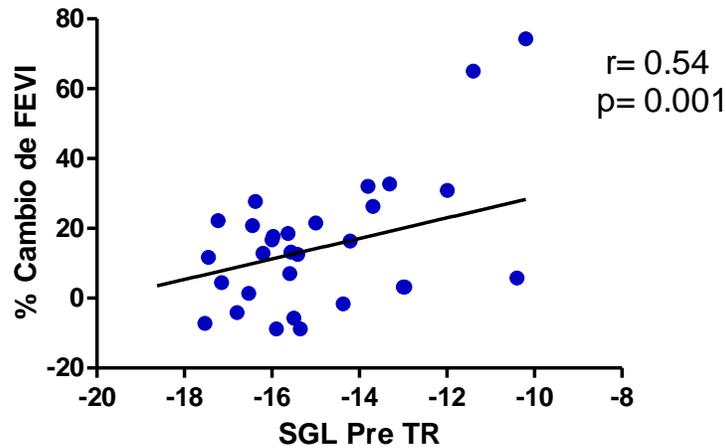


Figura 2. Correlación de la FEVI y el SGL pre TR. Se realizó análisis de correlación mediante prueba de Pearson

En la figura 3 se presenta la correlación del cambio de masa ventricular izquierda indexada a superficie corporal (IMVI) con el Strain pre TR.

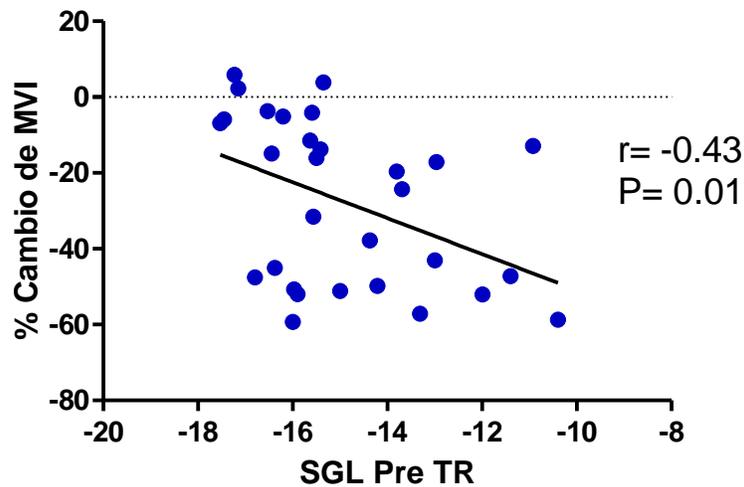


Figura 3. Correlación del IMVI y el SGL pre TR. Se realizó análisis de correlación mediante prueba de Spearman

En la figura 4 se presenta la correlación entre el DdVI (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo) y el Strain GL pre TR

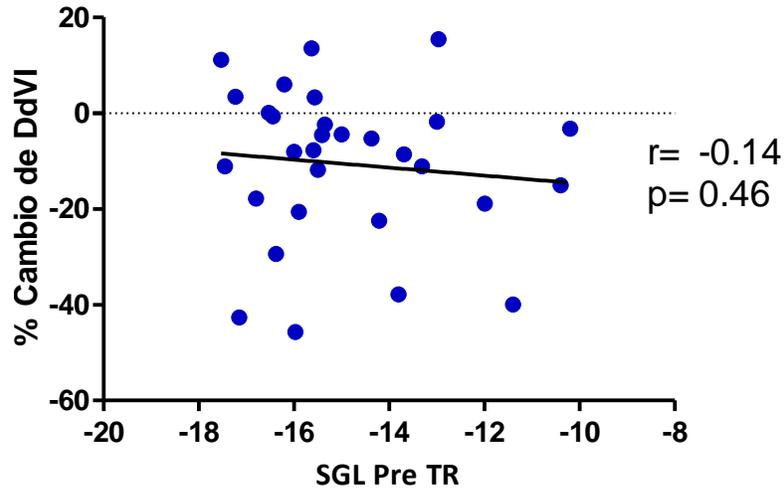


Figura 4. Correlación de DdVI y el SGL pre TR. Se realizó análisis de correlación mediante prueba de Pearson

En la Figura 5 se grafica la relación entre PSAP (Presión sistólica de la Arteria pulmonar) y SGL pre TR.

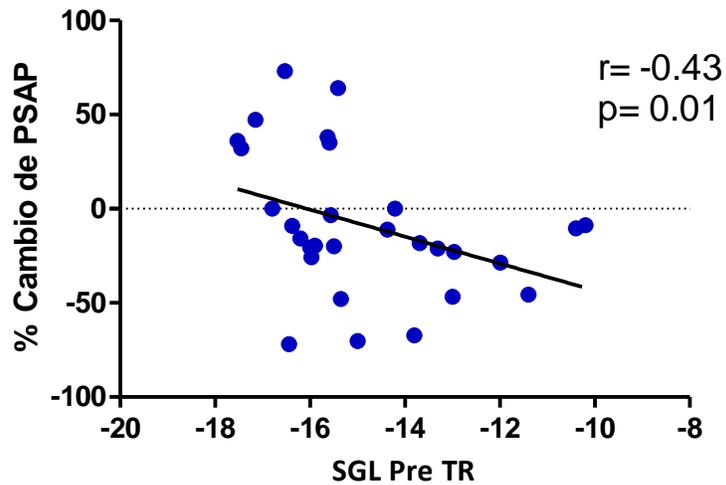


Figura 5. Correlación de PSAP y SGL pre TR. Se realizó análisis de correlación mediante prueba de Spearman

❖ Impacto del trasplante renal al strain global longitudinal del ventrículo izquierdo

Se analizó el impacto del trasplante renal sobre la deformación cardíaca, comparando el SGL pre y pos trasplante renal de manera pareada los resultados se muestran en la figura 6.

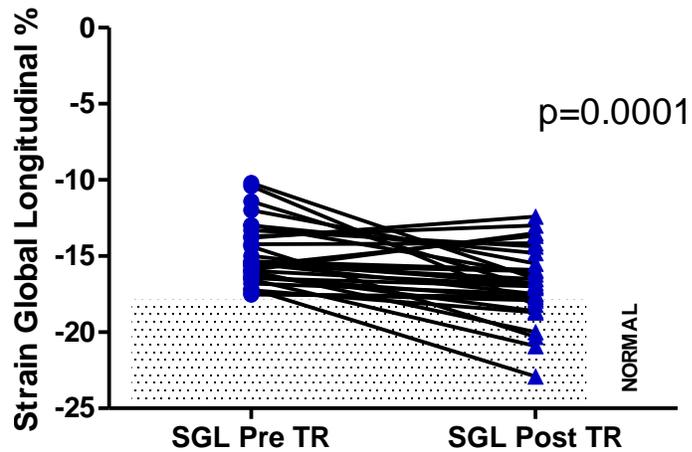


Figura 6. Relación de cambio entre SGL pre y Pos TR. En donde un valor más negativo es mejor (valor “normal” de -18.0 a -22.6). Se realizó comparación de medias relacionadas mediante prueba de *t* pareada.

❖ Strain global longitudinal del ventrículo izquierdo pre TR y uso de UCI.

El grupo de pacientes que requirió uso de UCI fueron 6, se realizó un análisis bivariado con el fin de identificar si existía alguna diferencia entre el SGL en los dos grupos; sin encontrar diferencia. SGL pre TR para el grupo de UCI -14.8 ± 2.5 y para el grupo que no requirió UCI SGL -14.9 ± 1.9 , $p = 0.91$. La Función renal inmediata para ambos grupos no fue diferente.

❖ **Factores clínicos y bioquímicos que impactan en la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo**

Como parte del análisis secundario en este estudio se buscó identificar aquellos factores clínicos y bioquímicos que pudieran predecir la DVI pos TR. Se realizaron dos grupos: 25 pacientes que mejoraron su valor de SGL basal (independientemente del valor alcanzado a los 6 meses) y cinco pacientes que no mejoraron el SGL basal (quedaron igual o empeoraron). La figura 7 muestra la TFG calculada al momento del ecocardiograma en estos grupos a los 6 meses.

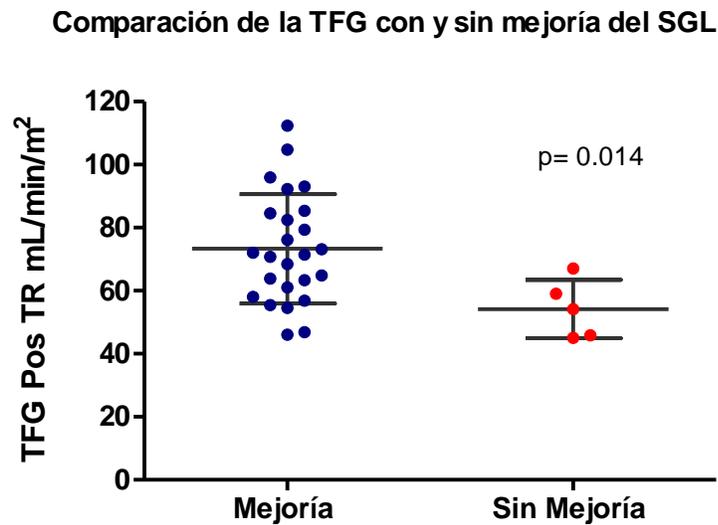


Figura 7. Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) calculada en pacientes con y sin mejoría respecto al SGL basal; n con mejoría= 25, n sin mejoría= 5. Se realizó comparación de medianas con prueba de *U de Mann-Whitney*.

Se buscó predecir el resultado del SGL pos TR mediante la creación de un modelo de regresión lineal múltiple con variables pre TR. Se crearon dos modelos: el modelo incluyó las variables continuas con mayor asociación: cantidad de paratohormona (PTH) pre TR, hemoglobina pre TR, Presión arterial sistólica (TAS) pre TR, en la tabla 5 se muestran los resultados. El modelo dos se realizó con la variable PTH pre TR y TAS pre TR y la variable nominal del género con lo que mejora la R², el resultado se muestra en la tabla 6.

MODELO UNO DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
	1	(Constante)	-21.961			3.721		
	PTH Pre TR	-.003	.001	-.362	-2.157	.040	-.005	.000
	TA Sistólica Pre TR	.040	.019	.357	2.057	.050	.000	.080
	Hb Pre TR	.107	.187	.098	.569	.574	-.278	.491
2	(Constante)	-20.483	2.633		-7.779	.000	-25.886	-15.080
	PTH Pre TR	-.003	.001	-.370	-2.246	.033	-.005	.000
	TA Sistólica Pre TR	.037	.018	.330	2.001	.055	-.001	.075

a. Variable dependiente: SGL Pos TR. $R^2= 0.28$

Tabla 5. Análisis de regresión lineal múltiple para predecir SGL pos TR; modelo uno.

Se utilizaron variables continuas asociadas de mayor asociación e importancia clínica.

MODELO DOS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	
	1	(Constante)	-21.306			2.053		
	PTH Pre TR	-.002	.001	-.293	-2.268	.032	-.004	.000
	TA Sistólica Pre TR	.031	.014	.280	2.178	.039	.002	.061
	Género (Hombre)	2.610	.602	.560	4.338	.000	1.373	3.847

a. Variable dependiente: SGL Pos TR. $R^2= 0.58$

Tabla 6. Análisis de regresión lineal múltiple para predecir SGL pos TR; modelo dos.

Se utilizaron variables continuas asociadas de mayor asociación e importancia clínica así como la variable género.

Con el fin de identificar el grado de predicción de estos modelos se realizó el cálculo predicho del SGL pos TR en esta población para ambos modelos y se aplicó coeficiente de correlación intraclase lo cual se muestra en la tabla 7.

Variable	Promedio± DE	α Cronbach	Correlación con Medidas individuales	Correlación con Medidas promedio
SGL Pos TR	-16.82 ± 2.37			
SGL Pos TR Calculado Modelo Uno	-16.95 ± 1.33	0.61	0.49 (p= 0.006)	0.61 (p= 0.006)
SGL Pos TR Calculado Modelo Dos	-16.80 ± 1.77.	0.84	0.73 (p=0.000)	0.84 (p=0.000)

Tabla 7. Análisis de correlación intraclase; modelo de dos factores, efectos mixtos con búsqueda de acuerdo consistencia. Se aplicó este análisis para valorar la capacidad de predecir entre los dos modelos de regresión lineal múltiple presentados en la tabla 5 y 6.

Se llevó a cabo análisis de regresión logística para identificar factores clínicos o bioquímicos que pudieran explicar aquellos pacientes que a los 6 meses presentaban un SGL dentro del rango considerado “normal” definido para este estudio de -18 a -23%; se creó la variable dicotómica SGL pos TR normal o anormal. Se encontró que ningún paciente pre trasplante llegaba a estos valores y pos trasplante siete pacientes fueron catalogados como SGL dentro de la normalidad con mediana de -22% (Min -22.9/Máx -18.20). Se realizó el análisis con las variables de mayor asociación. La tabla 8 muestra los resultados.

MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Género	.948	1.046	.821	1	.365	2.581	.332	20.063
PTH Pre TR	-.002	.001	1.255	1	.263	.998	.995	1.001
TA Sistólica Pre TR	.063	.033	3.707	1	.054	1.065	.999	1.136
Constante	-6.371	4.044	2.482	1	.115	.002		
Paso 2 ^a PTH Pre TR	-.002	.001	1.521	1	.217	.998	.995	1.001
TA Sistólica Pre TR	.065	.032	4.084	1	.043	1.067	1.002	1.137
Constante	-6.177	3.957	2.436	1	.119	.002		
Paso 3 ^a TA Sistólica Pre TR	.061	.030	4.224	1	.040	1.063	1.003	1.126
Constante	-6.609	3.695	3.199	1	.074	.001		

-2 log de verosimilitud= 26.66

Tabla 8. Modelo de regresión logística para factores asociados a un valor de SGL pos TR fuera del rango normal (-18 a -23%).

10.- DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es un estudio de cohorte en trasplantados renales que busca asociar el strain global longitudinal pre TR con el grado de recuperación cardiaca estructural y funcionalmente, así como el impacto del TR en la DVI en pacientes sin cardiopatía isquémica. La idea de realizar un estudio de este tipo surge al identificar que las medidas de deformación cardiaca se suman a los índices diagnósticos y pronósticos en diferentes cardiomiopatías, así como su alto grado de reproducibilidad y su diseminación cada vez mayor a la práctica clínica (28,29,30); debido que el escenario cardiovascular de la población con ERCT es un punto importante siendo la principal causa de mortalidad y comorbilidad (1, 2, 3) . Se ha demostrado por varios estudios que las alteraciones estructurales y funcionales asociadas a cardiopatía urémica son revertidas de manera variable por el trasplante renal (22-26), hasta el momento se asocia a una menor recuperación mayor tiempo en diálisis, dicha asociación no fue encontrada en nuestro estudio. Las alteraciones subclínicas y de la DVI fue reportada en el estudio de Dhruvo J y Cols (39) donde se documenta por primera vez que el trasplante renal mejora la DVI, comparado a pacientes que siguieron en diálisis; sin embargo este fue un sub análisis de una cohorte seguida con otros fines, así mismo la medición de la DVI se llevó a cabo por doppler lo cual lo hace operador dependiente y con alto riesgo de variabilidad. Nuestro estudio tiene la ventaja de ser planeado con fines de evaluar la DVI utilizando un método altamente reproducible basado en speckle tracking. Los resultados concuerdan con lo reportado por Dhruvo J (39) debido a que el trasplante renal tiene un impacto favorable en la mejoría de la DVI y demostramos que estos cambios son perceptibles incluso en la etapa temprana del TR; en esta etapa nosotros demostramos que las variables paraclínicas y el ecocardiograma muestran una mejoría con significancia estadística; es decir que al revertir el estado urémico el impacto en la recuperación de la DVI es esperada. Esto puede significar que el SGL en cardiopatía urémica tiene una fisiopatología diferente a otras miocardiopatías.; sin embargo a pesar de que se mejora respecto al basal permanece por debajo de lo normal, suponiendo una población “sana” lo cual explica porque en algunos estudios cuando se compara pareados con adultos sanos el

estado pos TR concluyen que este no tiene impacto en la recuperación cardiaca, sin embargo no analizan el estudio pre trasplante lo cual es la fortaleza de nuestro estudio(52, 53,54); por ejemplo el estudio de Hirth A (54) compara población adulta trasplantada de niños con controles sanos, donde documenta que la DVI no está igual que un paciente sano. En el estudio de Kim GB (52) en población pediátrica trasplantada se realizó un ecocardiograma 5.1±2.5 años postrasplante renal documentando pobre recuperación comparado con controles sanos; sin embargo su debilidad es que no cuentan con el strain pre TR por lo que no se puede definir si comparado a su valor pre TR hay mejoría; esto último demostrado por nuestro estudio, ya que si solo viéramos el valor post TR del SGL y lo comparáramos con controles sanos demostraríamos que están por debajo del promedio, sin embargo comparando el mismo paciente del valor basal al pos TR hay mejoría estadísticamente significativa; es decir el trasplante logra mejorar la DVI en la mayoría de los casos. Aquellos pacientes que no mejoraron o incluso empeoraron del valor basal se asoció a una TFG calculada menor con significancia estadística lo cual refuerza la asociación que a menor TFG mayores alteraciones del SGL (38), será interesante saber cómo se comporta esta medición en el tiempo y en la evolución del trasplante, situación que se escapa del objetivo de este estudio inicial.

Siguiendo la orientación que se le otorga al SGL de documentar daño miocárdico y fibrosis, nosotros investigamos si el SGL podía explicar el grado de recuperación pos trasplante renal. El SGL pre TR tiene una correlación moderada con el grado de recuperación de la FEVI, IMVI y PSAP pos TR; opuesto a lo esperado un peor SGL predice una mayor recuperación en estos parámetros; lo anterior puede explicarse al englobar el SGL dentro de los efectos de la cardiopatía urémica, es decir a mayor cardiopatía urémica peores parámetros ecocardiográficos y al resolverse el estado de uremia estos cambian de manera espectacular incluyendo el SGL. Este comportamiento es diferente a lo observado en otras cardiomiopatías donde el strain denota daño miocárdico permanente o fibrosis, ya que si así fuera en esta población la recuperación sería menor a peor DVI. El grado de recuperación del DdVI no muestra correlación con el SGL pre TR; en pacientes sanos se ha demostrado que no hay correlación entre el DdVI y el strain lo cual puede explicar este

hallazgo (47) .Un SGL anormal en cardiopatía urémica no debe ser un factor excluyente para recibir un trasplante renal al pensar que se comporta como otras cardiomiopatías, lo cual no es así al demostrar en este estudio que mejora en estadios tempranos pos TR. Será interesante en un futuro analizar los cambios de la DVI conforme pasan los años del TR.

Dentro de los análisis secundarios planeados para este estudio, no se encontró diferencia entre los pacientes que requirieron UCI y los que no en el SGL pre TR aunque el número es pequeño de nuestra población no parece asociarse a mayor riesgo de UCI perioperatoria el valor del SGL pre TR. Al buscar predecir el SGL pos TR con variables pre TR se realizó regresión lineal múltiple, creando dos modelos, uno solo con variables cuantitativas y un segundo modelo con la variable nominal dicotómica del género encontrando que el segundo modelo presenta una R^2 mayor y al realizar un cálculo predicho con los dos modelos se observó una mejor correlación intraclase con el modelo que incluye al género con menores valores de SGL para los hombres con un factor de corrección de 2.6. Si bien estos modelos deben ser tomados con reserva por el tamaño de la muestra, se encontró una variable muy interesante y de gran importancia como es la PTH ya que se reconoce como una toxina urémica (17) y se ha discutido si el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario puede disminuir la mortalidad cardiovascular sin resultados contundentes. De acuerdo a este estudio parece que los pacientes que tienen mayor PTH pre TR tienen mayor posibilidad de tener un mejor SGL pos TR, esto puede ser explicado pensando que al estar sometido el corazón a valores más altos pre TR de PTH al corregirse el ambiente urémico este tiene mayores posibilidades de recuperación y solo refleja el impacto de la PTH en la DVI, sin dejar un daño permanente. El calcio y el fósforo no se asociaron a predecir el SGL. La TA sistólica pre TR es capaz de predecir el resultado pos TR de SGL definiendo que a mayor TA pre TR menor SGL pos TR, esto es factible al documentarse en estudios previos (34) que en aquellos pacientes con hipertensión presentan menor SGL, en la mayoría de los casos se asocia a mayor daño miocárdico y fibrosis lo cual puede ser mecanismo fisiopatológico habitual de menor SGL en estas poblaciones y que pudiera persistir como un efecto en la recuperación de la DVI pos TR. El ser hombre en esta población se asoció a

menor SGL de acuerdo al valor de corrección de la fórmula de la regresión lineal múltiple en el modelo dos, esto fue reportado previamente en el estudio de Reckefuss (32) donde se encontró un mayor SGL en mujeres que en hombres sanos, lo cual se reproduce en este estudio y apoya para la predicción del SGL pos TR.

Al dicotomizar la población en aquellos que llegaron a un valor de strain considerado como normal para este estudio (-18 a -23 %) se buscaron factores que pudieran estar implicados en un resultado anormal a los 6 meses, de estos la TA fue la que más se asoció seguida de la PTH pre TR, sin embargo como se mostró en la tabla 8 el modelo no es estadísticamente adecuado, lo cual puede verse influenciado por la “n” calculada para este estudio con otros fines. Los hallazgos comentados previamente si bien deben ser tomados con reserva nos permiten tener un panorama de que factores pueden impactar en la DVI en pacientes con ERCT y su recuperación pos TR, se requieren más estudios con mayor número de pacientes para poder aceptar o rechazar su participación.

La fortaleza de este estudio es presentar una cohorte que fue seguida con fines de utilizar una nueva herramienta diagnóstica con alta reproducibilidad ya que no depende del doppler. Sin embargo la debilidad de nuestro estudio es que el ecocardiograma pre TR se realizó como parte de la evaluación pre TR por 3 cardiólogos del departamento de ecocardiografía, si bien esta estandarizada la medición, lo cual de acuerdo a valoraciones de correlación intraclase para valores individuales en ensayos clínicos (50) es del 0.8, no está exento nuestro estudio de mayor variabilidad, sin embargo el estudio pos trasplante fue realizado por un solo ecocardiografista y al análisis de SGL se llevó a cabo por dos ecocardiografistas experimentados con correlación intraclase de 0.85 lo cual muestra la alta reproducibilidad del método.

11.- CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que la deformación del ventrículo izquierdo es anormal en la población que recibe trasplante renal, sin embargo esta mejora en la mayoría de los casos en el periodo pos trasplante temprano lo cual hace pensar que forma parte del daño reversible por cardiopatía urémica; ya que en aquellos que no mejoró se encontró una menor TFG. El SGL tiene una correlación moderada con el grado de recuperación pos trasplante de la FEVI, IMVI y PSAP, contrario a lo esperado (considerando el SGL como marcador de fibrosis) a menor SGL mayor porcentaje de cambio los parámetros mencionados. El grado de recuperación pos TR de la DdVI no tiene correlación con el SGL, esto puede explicarse porque en estudios con pacientes sanos no existe relación entre las mediciones. El TR temprano tiene un impacto positivo en el SGL siendo estadísticamente significativo sin embargo no todos los pacientes alcanzan los valores esperados para la población normal, por lo que se sugiere que este parámetro sea vigilado en el futuro para saber si puede predecir desenlace. A mayor nivel de PTH se asoció a mejor SGL pos TR, lo cual pone de manifiesto el posible efecto cardiotóxico que al ser corregido con el TR permite una mejor deformación en aquellos que pre TR presentaban valores más elevados. La TA sistólica se asoció también como predictor de SGL pos TR observándose que a mayor TA pre TR se asocia a menor SGL. El ser hombre se asoció a menor SGL pos TR. No se encontró diferencia del SGL pre TR entre aquellos pacientes que presentaron complicaciones perioperatorias con uso de UCI y los que no requirieron UCI. Un SGL bajo en cardiopatía urémica no debe ser un parámetro de exclusión del TR por pensar en pronóstico desfavorable. Este estudio contribuye a la diseminación del método diagnóstico de deformación cardíaca en población con ERCT y TR para saber su comportamiento y utilidad como herramienta diagnóstica y pronóstica novedosa.

12.- ANEXOS

A. Aspectos éticos: El estudio fue catalogado como de riesgo mínimo; fue revisado y aprobado por el comité de ética del instituto **REF. 416**. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes. El estudio siguió los lineamientos estipulados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, concerniente a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, con el compromiso de mantener la exactitud de los datos y resultados del trabajo realizado, tal como lo establece el artículo 18 del documento mencionado. Se siguieron los preceptos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM166-SSA1-1997). El presente trabajo de investigación se realizó con apego al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se realizaron acciones que contribuyen al conocimiento de los procesos biológicos, causas de enfermedad, la práctica médica y estructura social (Título Primero, Capítulo Único, Artículo 3º). La investigación se fundamenta en estudios realizados en campo y en laboratorio, fue realizado por profesionales de la salud capacitados y, en este caso, con ciertos riesgos para los pacientes pero que eran sobrepasados por los beneficios. (Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículos 13º-14º-17º).

B. Financiamiento: Los estudios de laboratorio corresponden al seguimiento habitual del paciente y fueron cubiertos por ellos, incluyendo el ecocardiograma pre trasplante renal. Se apoyó con el ecocardiograma postrasplante renal el cual se cubrió con fondos de los departamentos participantes. Los pacientes no recibieron pago o incentivo alguno por su participación en éste estudio.

C) Recursos humanos: Se contó con recursos humanos altamente calificados en el área clínica con un equipo médico multidisciplinario en el área de trasplante renal así como con el recurso humano de los integrantes del laboratorio de ecocardiografía.

D) Recursos materiales: Durante el estudio se contó con la factibilidad clínica y de ecocardiografía; así como con toda la infraestructura para realizar el estudio y las mediciones necesarias.

13.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rodriguez-Iturbe B, Correa-Rotter R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2687-2698.
- 2.- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- 3.- Foley RN, Parfrey PS, Kent GM et al. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720–1725.
- 4.- Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112–2119.
- 5.- Amann K, Tyralla K, Gross ML et al. Cardiomyocyte loss in experimental renal failure: prevention by ramipril. *Kidney Int* 2003; 63: 1708-1713
- 6- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186 -192
- 7.- London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16:85-94
- 8.- Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al: Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-1493
- 9.- Bader M. Molecular interactions of vasoactive systems in cardiovascular damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38; S7-S9.
- 10.- Rambašek M, Amann K, Mall G, Ritz E. Structural causes of cardiac dysfunction in uremia. *Ren Fail* 1993; 15: 421-428.
- 11.- Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287:1548-1555.

- 12.-** London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-2767
- 13.-** Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: S67-69.
- 14.-** Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237.
- 15.-** Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-17.
- 16.-** Mall G, Rambausek M, Neumeister A, et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804-811.
- 17.-** Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, Massry SG. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: H1998-H2006.
- 18.-** Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J.* 2010; 31:1771-1779.
- 19.-** Mall G, Hunther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44.
- 20.-** Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS.: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-890.
- 21.-** Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99:v393-398.

- 22.-** Zolty R, Hynes PJ, Vittorio TJ. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome. *Am J Transplant*. 2008; 8: 2219-2224.
- 23.-** Sahugn-Sanchez G, Espinola-Zavaleta N, Lafragua-Contreras M et al. The effect of kidney transplant on cardiac function. *Echocardiography* 2001; 18: 457–462.
- 24.-** Melchor JL, Espinoza R, Gracida C. Kidney transplantation in patients with ventricular ejection fraction less than 50 percent: Features and posttransplant outcome. *Transplant Proc* 2002; 34: 2539–2540.
- 25.-** Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1051–1060.
- 26.-** Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Abasta-Jiménez M, Keirns-Davies C, Rebollar-González V. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proc*. 2010; 42:3524-3528.
- 27.-** Dudziak M, Debska-Slizień A, Rutkowski B. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 30-month study on left ventricular morphology, systolic and diastolic functions. *Transplant Proc* 2005; 37:1039-1043.
- 28.-** Marwick TH. Should we evaluating the ventricle or the myocardium? Advances in tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 168-172
- 29.-** Leung DY, Ng AC, Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 2010; 19: 161-174.
- 30.-** Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009, 5, 133-148
- 31.-** Sitia S, Tomasoni L, Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol* 2010; 2: 1-5

- 32.-** Reckefuss N, Butz T, Horstkotte D, Faber L. Evaluation of longitudinal and radial left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in a large cohort of normal probands. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:515-526
- 33.-** Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:789-793.
- 34.-** Muranaka A, Yuda S, Tsuchihashi K, et al. Quantitative assessment of left ventricular and left atrial functions by strain rate imaging in diabetic patients with and without hypertension. *Echocardiography* 2009; 26:262–271.
- 35.-** Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2446–2452.
- 36.-** Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, et al. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 622–626.
- 37.-** Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 1283–1289.
- 38.-** Edwards NC, Hirth A, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: The precursor of uremic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1293-1298.
- 39.-** Dhruvo J, Rakhit A, Xiaohong H, Zhang M et al, Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007; 153: 656-664.

- 40.-** Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, et al. Global Longitudinal Strain as a Major Predictor of Cardiac Events in Patients with Depressed Left Ventricular Function: A Multicenter Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1019-1024.
- 41.-** Nahum J, Bensaid A, Dussault C, et al. Impact of Longitudinal Myocardial Deformation on the Prognosis of Chronic Heart Failure Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 249-256.
- 42.-** Bertini M, Ng AC, Antoni ML, et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:383-391.
- 43.-** Hoffmann R, Stempel K, Kühl H, et al. Integrated analysis of cardiac tissue structure and function for improved identification of reversible myocardial dysfunction. *Coron Artery Dis* 2009; 20:21-26.
- 44.-** Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1401-1413.
- 45.-** Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation* 2012; 12: e244-248.
- 46.-** Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, Carithers RL, Ragosta M, Bolton K, Auerbach AD, Eagle KA, On behalf of the American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease Research and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:434–480.
- 47.-** Oxborough D, Batterham AM, Shave R, et al. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology?. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 677-682.
- 48.-** Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, MacIsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 283-289.

- 49.-** Murata T, Dohi K, Onishi K, et al. Role of haemodialytic therapy on left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with end-stage renal disease quantified by speckle-tracking strain imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1655-1661.
- 50.-** Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1086-1119.
- 51.-** Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 755-765.
- 52.-** Kim GB, Kwon BS, Kang HG, et al. Cardiac dysfunction after renal transplantation; incomplete resolution in pediatric population. *Transplantation* 2009; 87: 1737–1743.
- 53.-** Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, et al. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1610-1617.
- 54.-** Hirth A, Edwards NC, Greve G, et al. Left ventricular function in children and adults after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1565-1574.