



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado
Hospital General de México O. D

Niveles de troponina I en pacientes con insuficiencia renal crónica
asintomáticos para la detección de síndrome coronario agudo

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. ALDO MÚJICA MARTÍNEZ

Tutor de tesis: Dr. Martín de Jesús Sánchez Zuñiga
Profesor Titular: Dr. Antonio González Chávez

México, D. F. 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
MEDICINA INTERNA

TESIS

Niveles de troponina I en pacientes con insuficiencia renal crónica
asintomáticos para la detección de síndrome coronario agudo

Dr. Aldo Mújica Martínez
Residente Cuarto año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Antonio González Chávez
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México
Jefe del curso de posgrado de Medicina
Interna Hospital General de México

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
Médico Adscrito al servicio Urgencias
Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS

En estos días en los cuales se aproximan cambios, debo agradecer a esa gente que ha hecho posible esto, a mi familia, al patrón Oscarito, Amparo, Aury y las nenas.

Agradecimiento especial para el Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga por su sabiduría y amistad, a Alonso Hernández por permitirme continuar con este proyecto.

Obviamente mi agradecimiento a una gran institución que siempre la tendré presente, “El Hospital General de México, mi casa por 4 años.

ÍNDICE

Información general del protocolo.....	5
Resumen.....	6
Desarrollo del proyecto.....	7
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Material y métodos.....	14
Criterios de inclusión.....	15
Metodología.....	17
Análisis estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	20
Conclusiones.....	24
Referencias.....	25

TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1 (datos descriptivos de la muestra).....	20
Gráfica 1 (correlación de niveles de troponina I con score de Framingham).....	21
Gráfica 2 (correlación de niveles de troponina I y urea).....	22
Gráfica 3 (correlación entre niveles de troponina I y hemoglobina).....	23
Gráfica 4 (correlación entre niveles de troponina I y filtrado glomerular).....	24

ANEXOS

Anexo 1 (cronograma de actividades)	27
Anexo 2 (hoja de recolección de datos)	28
Anexo 3 (carta de consentimiento informado)	29

Niveles de troponinas I en pacientes con insuficiencia renal crónica asintomáticos para síndrome coronario agudo en el Hospital General de México.

Hospital General de México, Servicio de Medicina Interna unidades:
308, 108, 110.

Financiamiento: Recursos existentes en el hospital

Investigadores:

- Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, médico Internista e Intensivista adscrito al servicio de urgencias turno nocturno del Hospital General de México.
RFC. SZAM751120-KA1
Email. hgs.submedica.ssdf@gmail.com
Tel. 5565601267
- Aldo Mújica Martínez, residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital General de México.
RFC. MUMA8512147F
Email: aldo.mujica@hotmail.com
Tel. 5540834244

Jefe de Servicio Medicina Interna: Antonio González Chávez.

Inicio Protocolo: septiembre 2012

Terminación Protocolo: junio 2014

Resumen:

Planteamiento del problema.

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro país, la mayor mortalidad asociada a la IRC se debe a eventos cardiovasculares. Sin embargo, en el Hospital General de México dicha asociación no se determina correctamente debido a una mala adecuación de terapia de reemplazo renal. **Objetivos.** El propósito de este estudio es determinar la relación que existe entre los niveles de troponina I con el riesgo cardiovascular, con el fin de establecer otra posible medida para su temprana detección. **Hipótesis.** Pacientes con IRC presentarán niveles mayores de troponinas I cardíacas y por tanto mayor riesgo cardiovascular. **Metodología.** Se tomó una muestra de 122 pacientes con IRC, dividido en 2 etapas, la primera de 2012 a 2013 con recolección de 71 pacientes y la segunda de enero a junio de 2014 con una muestra de 51 pacientes, de los que se tomaron datos sociodemográficos (sexo, edad) y, también, variables relativas al estudio (urea sérica, creatinina sérica, troponinas I, y otras). Se utilizó una metodología estadística con ayuda del paquete estadístico STATA. Se realizaron correlaciones de Pearson para probar los objetivos del estudio. **Resultados.** No se encontró significancia estadística en las correlaciones de Pearson entre niveles de troponina I y score de Framingham ($p=.18$), urea ($p=.31$), hemoglobina ($p=.10$) y tasa de filtrado glomerular ($p=.41$). **Conclusiones.** No existe asociación estadística entre los niveles elevados de troponina I y el incremento en el riesgo cardiovascular, por lo que los niveles de troponina I sólo deberán ser considerados en el contexto de infarto agudo al miocardio.

Abstract:

Chronic renal failure (CRF) is a highly prevalent disease in Mexico, however increased mortality associated with CKD is due to cardiovascular events. At the General Hospital of Mexico that association is not determined correctly due to poor renal replacement therapy. **Objectives.** The purpose of this study is to determine the relationship between troponin I levels with cardiovascular risk in order to establish another possible measure for early detection. **Hypothesis.** CKD patients will present higher levels of cardiac troponin I and therefore increased cardiovascular risk. **Methodology.** A sample of 78 patients with CKD was used; divided into 2 stages, the first from 2012-2013, with a collection of 71 patients and the second from January to June of 2014, with a sample of 51 patients was noted. Sociodemographic data (sex, age) and also related study variables (serum urea, serum creatinine, troponin I, and others) were measured. The results were obtained using STATA statistical package; Pearson correlations and significance levels are reported. **Results.** No significant Pearson correlations between Troponin I levels and Framingham score ($p=.18$), urea ($p=.31$), Hemoglobin ($p=.10$) and Glomerular filtration rate ($p=.41$) were found. **Conclusions.** There were no statistically significant associations between Troponin I levels and increased cardiovascular risk, therefore elevation of Troponin I levels should only be considered in the context of acute myocardial infarction.

Palabras Clave: Troponina I; Infarto agudo al miocardio; Insuficiencia renal crónica; Terapia de reemplazo renal.

Desarrollo del Proyecto.

- **Antecedentes:**

Las troponinas son parte esencial del sistema actina-miosina (aparato contráctil), el cual se encuentra en músculo esquelético y músculo cardiaco, a su vez, está compuesta de tres unidades con funciones específicas: la troponina C une calcio e inicia el impulso contráctil, la troponina I inhibe la contracción en el estado de reposo y la troponina T se une al complejo de la tropomiosina.

Ya está bien descrita la asociación de necrosis miocárdica con la liberación de troponinas del aparato contráctil en pacientes que presentan síndrome isquémico coronario agudo.^[1] Más aún, forman parte del diagnóstico integral del síndrome isquémico coronario agudo según la sociedad europea de cardiología, la cual define el infarto agudo del miocardio como: detección del aumento o la disminución de marcadores cardiacos (preferentemente troponinas) por encima del percentil 99 del límite de referencia alto, asociado a síntomas isquémicos, cambios en el ECG, desarrollo de ondas Q patológicas o la evidencia ecocardiográfica de pérdida de función miocárdica.

El artículo de revisión de Hojs sobre biomarcadores en pacientes en hemodiálisis,^[2] hace consideración especial a los niveles de troponinas elevados en estos pacientes. Este artículo hace énfasis en que la elevación de las troponinas cardiacas se debe a un daño en los miocitos como consecuencia del remodelado, la hipertrofia ventricular o como resultado de una pericarditis o miocarditis urémica y daño por reperfusión en pacientes en hemodiálisis. En estos pacientes la hipertrofia y el remodelado ventricular juega un papel importante ya que el crecimiento capilar no crece en armonía con el ventrículo izquierdo por lo tanto hay daño isquémico y fuga capilar con liberación de troponinas cardiacas.

Así mismo, los niveles elevados de urea causan disfunción endotelial con aumento en la expresión de receptores endoteliales I-CAM y V-CAM, adhesión de células polimorfonucleares, expresión de TNF e IL-6. Estas dos últimas citocinas inflamatorias tienen receptores a nivel plaquetario con la consecuente activación de la coagulación, produciendo microtrombos a nivel coronario y en última instancia daño al cardiomiocito por un mismatch entre la demanda y el aporte de O₂.

En 2001 es publicado el estudio CHANCE (Chronic Haemodialysis and New Cardiac Markers Evaluation) publicado en la revista “Nephrology Dialysis Transplantation”, que intenta dilucidar las causas de la elevación de marcadores cardiacos en pacientes con IRC.^[3] Este estudio incluyó 258 pacientes en hemodiálisis encontrando como causas significativas de elevación de estos marcadores: la edad, el antecedente de DM2, el índice de masa ventricular izquierda y la hipertrofia ventricular izquierda. Este estudio es el primero en proponer como causa de elevación de marcadores cardiacos el daño miocárdico y no así la falta de aclaramiento renal.

En 2006 Sharma *et al.* en la revista “Heart” corroboran lo expuesto en el estudio CHANCE,^[4] realizando un estudio prospectivo observacional donde se enrolaron 126 pacientes en protocolo de trasplante renal, realizando en todos angiografía coronaria y mediciones mediante ecocardiografía estándar, así como niveles de troponina I, encontrando como resultados que aquellos pacientes con elevación de troponinas cardiacas I por encima de .04 mcg/L, pero no por encima de 1 mcg/l, estaban asociados a aumento en las presiones de llenado ventricular izquierdo y a enfermedad coronaria de dos o más vasos.

El estudio de DeFilippi, publicado en la revista “Clinical Chemistry” 2012,^[5] concluye que los niveles elevados de troponinas son factores independientes para desarrollar eventos cardiovasculares, así como la activación del tono simpático, aterosclerosis coronaria secundaria a calcifilaxis y disminución del aclaramiento renal.

No obstante, la hipótesis sobre el aclaramiento renal no se considera del todo correcta ya que como se expone en el artículo de Roberts *et al.* de la revista “Nephrology” 2011,^[6] las troponinas cardiacas se liberan a la circulación ya sea en forma libre; las cuales posteriormente se unen a proteínas o en forma de complejos cTnT:C:I o cTnI:C; las cuales son demasiado largas como para ser filtradas por los glomérulos.

Igualmente, como antecedente a nuestro estudio, los investigadores Xu y Ye,^[7] publicaron en 2011 un artículo donde relacionaban el score de Framingham para riesgo cardiovascular con los niveles de troponinas cardiacas, encontrando

una correlación positiva con niveles aumentados de troponinas cardíacas y un riesgo alto de Framingham (mayor a 20%).

En el año 2012 los autores Wang, Ye y Xu publican en la revista Plosone los resultados de un estudio transversal,^[8] donde se utilizaron como variables índice de filtrado glomerular (IFGe) calculado por la fórmula MDRD y riesgo cardiovascular calculado mediante el score de Framingham y la relación que guardan respecto a los niveles de troponinas de alta sensibilidad.

El estudio fue realizado en población china incluyendo un total de 1365 sujetos. Los resultados que arrojó el estudio fue que aquellos pacientes con IFGe disminuido y riesgo cardiovascular mayor a 20% a 10 años, presentaban aumento en los niveles de troponinas cardíacas de alta sensibilidad. Los autores proponen que la elevación de estos biomarcadores se deben a tres mecanismos principales: daño miocárdico subclínico, activación de procesos inflamatorios y disminución del filtrado glomerular.

Por último, los autores concluyen que hay una correlación positiva entre los niveles de troponinas cardíacas de alta sensibilidad y el riesgo cardiovascular aumentado y correlación negativa con los niveles de filtrado glomerular, proponiendo el uso de estas como marcador de riesgo cardiovascular en un futuro.

Otro estudio que sirve de referencia a nuestro análisis se publicó en la revista Heart and Vessels realizado por el doctor Hasegawa,^[9] el primero en su tipo. Éste se trata de un estudio prospectivo de cohorte a 3 años, donde se estudiaron un total de 442 pacientes ambulatorios con enfermedad renal crónica con IFGe calculada por MDRD menor a 60 ml/min/1.73m², sin requerimientos dialíticos, y su asociación con niveles de troponinas cardíacas elevadas y eventos cardíacos (IAM, muerte cardíaca, angina, etc.).

Entre los resultados, 416 pacientes tuvieron niveles de troponinas elevadas, así mismo los niveles de albumina y hemoglobina estaban disminuidos y los niveles de ácido úrico BNP y PCR se encontraron elevados en estos pacientes (en concordancia con lo descrito por el artículo del doctor Sezer).^[10]

Durante el seguimiento se presentaron 63 eventos cardiovasculares en el grupo, presentando correlación con niveles disminuidos de IFGe y niveles elevados de troponinas cardíacas.

Los autores del estudio proponen que la causa de la elevación de troponinas cardíacas en estos pacientes se debe a activación en las vías de inflamación y coagulación con la consecuente formación de microtrombos a nivel coronario y la hipertrofia ventricular izquierda con la consecuente fuga capilar del complejo de troponinas cardíacas, mismo mecanismo descrito en el artículo de revisión de Hojs. Por último los autores concluyen que la medición de troponinas cardíacas se puede utilizar en un futuro para predicción de eventos cardíacos ya que esta es un factor predictor independiente.

Teniendo en cuenta lo anterior, ahora se debe investigar la relación que guardan las troponinas cardíacas con la Insuficiencia Renal Crónica y los pacientes que la padecen.

- **Planteamiento del Problema:**

La prevalencia de enfermedad renal crónica como complicación de Diabetes Mellitus tipo 2 en el Hospital General de México se encuentra aproximadamente entre 1000 y 2000 casos por millón de habitantes.

En este tipo de pacientes las complicaciones cardiovasculares (infarto agudo del miocardio, arritmias, muerte súbita) son la primera causa de mortalidad (aproximadamente 60%).

Es común encontrar en pacientes con enfermedad renal crónica marcadores de daño miocárdico y necrosis, específicamente péptido natriurético cerebral (BNP por sus siglas en inglés y NT-proBNP) y niveles elevados de troponina I y troponina T sin presentar datos agudos de isquemia o descompensación por insuficiencia cardíaca aguda. Esto supone un reto diagnóstico en aquellos pacientes que presentan signos y síntomas de síndrome coronario agudo y elevación de troponinas cardíacas. La Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) propone utilizar niveles de troponinas (específicamente troponina T) como estratificación de riesgo para presentar evento coronario agudo.^[11]

Numerosos estudios (Akshay,^[12] Yee-Moon,^[13] Sharma, Petrovic, Roberts.) han demostrado un pronóstico adverso en pacientes con enfermedad renal crónica en cualquier tipo de modalidad de terapia de reemplazo renal y con niveles de troponinas cardíacas elevadas, en comparación con aquellos pacientes con niveles

de troponinas dentro de rangos de normalidad. En el estudio de Petrovic, *et al.* publicado en el “*Journal of artificial organs*” en 2009,^[14] se incluyeron 115 pacientes a los cuales se les realizó seguimiento durante 2 años. Se observó que la mortalidad general y cardiovascular aumentaba en aquellos pacientes con niveles de troponina T por encima del corte establecido por el laboratorio, presentándose 29 muertes en pacientes con troponinas por encima de este corte.

Sobre las mismas líneas, en el estudio de Korkmaz *et al.* publicado en la revista “*Renal Failure*” 2011,^[15] se compararon diversos marcadores cardiacos en 60 pacientes con IRC en hemodiálisis sin signos o síntomas de descompensación cardiaca o síndrome isquémico coronario agudo, encontrando que niveles de CPK-MB y troponina T predicen con mayor exactitud mortalidad en este tipo de pacientes. No obstante, un estudio realizado por los investigadores Artunc y Mueller,^[16] con el objetivo de determinar qué troponina cardiaca predecía con mayor exactitud eventos cardiovasculares en pacientes con IRC, estableció que no existen diferencias estadísticas entre la elevación de troponinas cardiacas T o I, dejando ambas como buenas predictoras de muerte. Así mismo, en la tercera definición de infarto agudo del miocardio se utilizan preferentemente troponinas cardiacas como marcadores daño sin hacer ningún tipo de distinción entre la T o la I.^[17]

En el estudio publicado por Gaiki *et al.* en la revista “*International urology and nephrology*” del 2011,^[18] se evaluaron 51 pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo con hemodiálisis, con seguimiento a 2 años midiendo niveles de troponina I ultrasensible, los resultados mostraron mayor mortalidad en pacientes con troponina I por encima del valor de corte.

Por otro lado, el estudio GUSTO IV demostró que niveles elevados de troponina T se asociaba con un pobre pronóstico en pacientes con sospecha de síndrome isquémico coronario agudo, independientemente del nivel de filtrado glomerular.

Posteriormente, un estudio de troponinas cardíacas con aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC fue publica en 2002 en la revista “*Circulation*”,^[19] estudio prospectivo donde se incluyeron 733 pacientes con IRC en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis (los días lunes miércoles y viernes) a

los cuales se les realizaban mediciones séricas de troponina T e I, dando seguimiento a 3 años, donde se observó que la mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas aumentaba en correlación con los niveles de troponina, sobre todo la T. Este mismo estudio, encontró como predictores independientes de mortalidad: la edad, diabetes y la enfermedad coronaria previa.

Recientemente se publicaron en el suplemento de “*Clinical Chemistry*” de 2007 las guías para el uso de marcadores cardíacos en situaciones diferentes al contexto de paciente con IAM o falla cardíaca aguda,^[20] dejando un apartado especial para el paciente con IRC, haciendo dos recomendaciones: la primera de ellas con nivel de evidencia A: a pacientes con falla renal y síntomas o cambios electrocardiográficos se les deberá realizar medición de troponinas para documentar isquemia miocárdica. La segunda recomendación con nivel de evidencia B: en pacientes con IRC que ingresen bajo sospecha de síndrome coronario agudo, un aumento de troponinas del 20% de la medición basal debe ser utilizado para definir síndrome coronario agudo en dichos pacientes.

Por lo ya expuesto, es evidente que los pacientes con IRC cursan con un riesgo cardiovascular aumentado y que, por lo mismo, existe una relación con los niveles de troponinas que aún queda por explorar.

- **Justificación:**

La prevalencia de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en Hospital General de México es muy alta, oscilando entre la primera y segunda causa de ingreso. Así mismo, la primera causa de mortalidad en pacientes con IRC es de carácter cardiovascular. Sin embargo, la mortalidad por esta causa es subdiagnosticada en el Hospital General de México, lo que obliga a un nuevo criterio diagnóstico, que refiere a la medición de las troponinas en pacientes con IRC. Las causas que justifican la medición de biomarcadores cardíacos, como otro referente diagnóstico, son las siguientes:

- 1.- la terapia de reemplazo renal no es la adecuada, ya que en los pacientes que se encuentran en hemodiálisis no se cumplen las metas especificadas por las guías KDIGO (3 horas durante al menos 3 días de la semana con Kt/V mayor a 1.17 según la fórmula de segunda generación de Daugirdas) y los pacientes que se encuentran

en diálisis peritoneal generalmente se les da terapia de rescate sin una adecuación de la diálisis, ambas, cabe mencionar, son causas independientes de mortalidad (cardiovascular, sepsis, edema agudo pulmonar, etc.).

2.- la mayoría de los pacientes en su ingreso se encuentran con niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl y niveles de presión arterial por encima de 140/90, los dos, predictores independientes de mortalidad cardiovascular.

3.- En los pacientes con IRC está bien establecido que la enfermedad ósea metabólica con producto Ca/P por arriba de 60, incrementa el depósito de calcio extracelular, incluyendo arterias coronarias, uno de los orígenes de la arterioesclerosis.

4.- En general se asume que los niveles de troponinas elevados en los pacientes con IRC, bajo sospecha de infarto agudo al miocardio, se deben a una disminución en el aclaramiento de las mismas troponinas y no así a eventos isquémicos coronarios agudos.

Por lo tanto, en nuestra población no se consiguen las metas establecidas por las guías KDIGO y los criterios son ineficaces en el diagnóstico riesgo cardiovascular con IRC, los biomarcadores cardiacos ofrecen una solución para el diagnóstico oportuno de daño miocárdico en pacientes con IRC.

Hipótesis:

Los pacientes con insuficiencia renal crónica asintomáticos en cualquier modalidad de terapia de reemplazo renal, presentarán niveles elevados de troponinas cardíacas (*e.g.* troponinas T e I) y puntajes mas elevados de riesgo cardiovascular.

- **Hipótesis secundarias:**

- A mayores niveles de urea en sangre, mayor será la elevación de troponina I.
- A menor función renal residual mayor será la elevación de troponina I.

Objetivo:

Demostrar que los niveles elevados de troponina I en pacientes asintomáticos con insuficiencia renal crónica en cualquier modalidad de terapia de reemplazo renal presentan riesgo cardiovascular aumentado.

- **Objetivo específicos:**

- Determinar la asociación de los niveles de urea con los niveles de troponina I en sangre
- Determinar la asociación entre la función renal residual y los niveles de troponina I

Material y métodos:

Estudio:

- **Analítico Prospectivo Transversal:** el estudio se determinará en un periodo de tiempo y sólo se tomará una medición de variables para cada caso.
- **Aleatorio simple no estratificado:** la muestra está determinada aleatoriamente, puesto que los casos de IRC que ingresen al servicio que cumplan los criterios de inclusión son una parte de la población general del Hospital y estos fueron distribuidos aleatoriamente en los distintos servicios de Medicina Interna y Nefrología.

- **Tamaño de la muestra:**

De acuerdo con la formulas:

$$s = \frac{Z^2 * (p) * (1 - p)}{c^2}$$

$$Ss = \frac{s}{1 + \frac{s - 1}{n}}$$

Donde,

S = el tamaño de muestra.

Z = Es el valor de la de probabilidad asociada a un alfa en la distribución normal. En este caso se eligió un alfa de .05%, teniendo una Z de 1.96 de probabilidad.

p = Porcentaje de elegir una opción, en este caso se utilizó un 50% es decir .5

Ss = Tamaño de muestra ajustado a población conocida

n = tamaño de población

c = Intervalo de confianza del 5%.

Por lo tanto, conociendo la población de casos con Insuficiencia Renal Crónica del Hospital General (n= 1000) se estableció que la muestra debe ser de: 278 casos. El tamaño de la muestra fue obtenido con las calculadoras: *Sscal* y *Netquest*.^[21]

Criterios de inclusión

Se incluirán en el estudio a todos aquellos pacientes con IRC de cualquier etiología y en cualquier método de terapia de reemplazo renal con una duración mínima de 3 meses, sin historia previa de infarto del miocardio o cirugía cardíaca, que ingresen provenientes de la consulta externa de nefrología o de medicina interna.²²

A la muestra seleccionada se le realizará laboratorios de rutina incluyendo biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y electrocardiograma.

De lo pacientes que se incluyan se determinarán los niveles de troponina cardíaca I previo a la sesión de terapia de reemplazo renal por el método de nuestro laboratorio y, de la misma manera, se hará una evaluación del tratamiento médico recibido en los 3 meses previos.

Se tomarán en cuenta los siguientes datos demográficos, clínicos y de laboratorio: edad, género, modo de terapia de reemplazo renal, meses de terapia de reemplazo renal, niveles al ingreso de urea creatinina, días de estancia intrahospitalaria y desenlace final ya sea alta o defunción.

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Terapia de reemplazo renal en los 3 meses previos
<ul style="list-style-type: none">• Ingreso proveniente de la consulta externa de nefrología o medicina interna

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Historia previa de infarto al miocardio
<ul style="list-style-type: none">• Cirugía cardíaca previa
<ul style="list-style-type: none">• Cateterismo cardíaco previo por cualquier motivo
<ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina menor a 8 g/dL
<ul style="list-style-type: none">• Datos ECG con datos sugerentes de necrosis miocárdica
<ul style="list-style-type: none">• Potasio sérico mayor a 7 mmol/L

Criterios de eliminación
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que durante el seguimiento presenten otro padecimiento (e.g. sepsis, encefalopatía, etc.)
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que antes de la obtención de la muestra fallezcan.

- **Metodología**

Se recolectarán los datos pertinentes a la muestra entre los meses de diciembre, enero y febrero. Las muestras de sangre obtenidas serán enviadas al laboratorio del Hospital General de México, e incluirán medición de niveles de urea y creatinina sanguíneas, perfil de lípidos completo y electrolitos séricos.

Se obtendrá el riesgo cardiovascular de Framingham mediante el uso de la calculadora *Medcalc Pro*, igualmente se calculará la función renal residual mediante la fórmula MDRD, también, en *Medcalc Pro*.

Se considerará riesgo cardiovascular elevado aquellos que obtengan más de 10% a diez años, como mencionado por la AHA/ACC.

Así mismo se contrastarán los niveles de troponinas con la terapia farmacológica recibida en los tres meses previos, determinando si se están recibiendo fármacos adecuados en el contexto de protección cardiovascular, como establecido por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la *American Heart Association* (beta bloqueador, IECAS, estatinas, etc.).

Los datos serán archivados y dispuestos en una base de datos que después será analizada con ayuda del *software* estadístico STATA. Los datos analizados de manera grupal, para los distintos tipos de variables, serán dispuestos de la siguiente forma:

-Para variables continuas se utilizarán, medias, desviaciones estándar y mínimos y máximos.

-Para variables discontinuas se utilizarán, medianas, percentiles y cuartiles.

-Para variables exclusivamente cualitativas se utilizarán porcentajes y frecuencias.

Igualmente para las variables adecuadas se utilizarán gráficos de dispersión, caja y brazos e histogramas.

Variable dependiente	Variables independientes
<ul style="list-style-type: none"> ○ Troponina cardiaca (continua) 	○ Edad (discreta)
	○ Sexo (nominal)
	○ Modo de TRR (nominal)
	○ Urea sérica (continua)
	○ Creatinina sérica (continua)
	○ Filtrado glomerular MDRD (continua)
	○ Días de estancia intrahospitalaria (continua)
	○ Desenlace final (nominal)
○ Terapia empleada (nominal)	

Análisis estadístico:

Se generarán tablas y gráficas de distribución entre las distintas variables sociodemográficas con respecto a los parámetros obtenidos de pruebas clínicas, para determinar por observación si existen relaciones lineales, igualmente estableciendo si existen datos atípicos que contaminen la muestra.

Dado que la muestra obtenida se espera que se distribuya de manera Normal (Z), utilizaremos pruebas paramétricas para su análisis (correlaciones de Pearson y modelos de regresión de mínimos cuadrados [OLS]).

Los valores de significancia que se utilizarán para el análisis serán de $\alpha=.05$, .01 o .001, dependiendo de los valores observados.

Resultados:

Se incluyeron un total de 71 pacientes. La tabla 1 proporciona los datos descriptivos de la muestra. La edad promedio fue de 47.8 años con una desviación estándar de 18.1 de los cuales 70(57.4%) pacientes pertenecían al género masculino y 52(42.6%) eran del género femenino. El tipo de terapia de reemplazo renal fue de 88(77.87%) pacientes en hemodiálisis a requerimiento, el resto de los pacientes 25(22.12%) se encontraba en diálisis peritoneal a requerimientos. La media de la urea fue 258.77 mg/dl DS 94.59 y creatinina 15.00 mg/dl DS 8.4.

Se calculó el riesgo cardiovascular de cada paciente mediante el *score* de Framingham, en el cual a cada factor de riesgo cardiovascular clásico se le asigna un puntaje y en base al total se calcula el porcentaje de riesgo de presentar algún evento cardiovascular a 10 años, considerando a los pacientes por encima de 10% como de alto riesgo y por debajo de este valor como de bajo riesgo, en nuestra población se encontró que 54(44.26%) pacientes presentaba riesgo cardiovascular bajo versus 68(55.73%) pacientes en riesgo alto. La media se encontró en 16.81% DS de 16.12. El producto calcio/fósforo se encontró elevado en la mayoría de los pacientes con una media de 45.8 con una DS de 22.44. En cuanto a los niveles de hemoglobina, estos se encontraron disminuidos, con una media de 8.18 g/dl con un valor mínimo de 4.6 y uno máximo de 13.9 y DS 1.66. Es de importancia señalar que los valores del producto calcio/fosforo, así como los niveles de hemoglobina, se encuentran para la mayoría de nuestros pacientes, fuera de las recomendaciones hechas por la KDIGO, es por esto que el criterio de exclusión hemoglobina por debajo de 8 fue eliminado ya que de lo contrario un porcentaje elevado de nuestros pacientes hubiera sido excluido.

Tabla 1

Datos descriptivos de la muestra

		(N=122)	Media	Desviación estándar	Min.	Max.
Edad (años)		122	47.8	18.16	17	87
Género	Masculino	70(57.4%)	-	-	-	-
	Femenino	52(42.6%)	-	-	-	-
Troponina I (ng/ml)	Total	122	.64	.21	0	2.22
	<.03	67(54.9%)	-	-	-	-
	≥.03	55(45.08%)	-	-	-	-
Terapia reemplazo renal	Hemodiálisis	88(77.87%)	-	-	-	-
	Diálisis Peritoneal	25(22.12%)	-	-	-	-
Urea (mg/dl)		122	258.77	94.59	81.30	530
Creatinina (mg/dl)		122	15	8.48	1.7	48
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m²)		122	3.93	2.71	0	25
Score de Framingham	Total	122	14.304	12.993	.2	49.3
	<10	54(44.26%)	-	-	-	-
	≥10	68(55.73%)	-	-	-	-
Producto Calcio/Fósforo		122	45.84	22.44	5	107.2
Hemoglobina (g/dl)		122	8.18	1.66	4.6	13.9

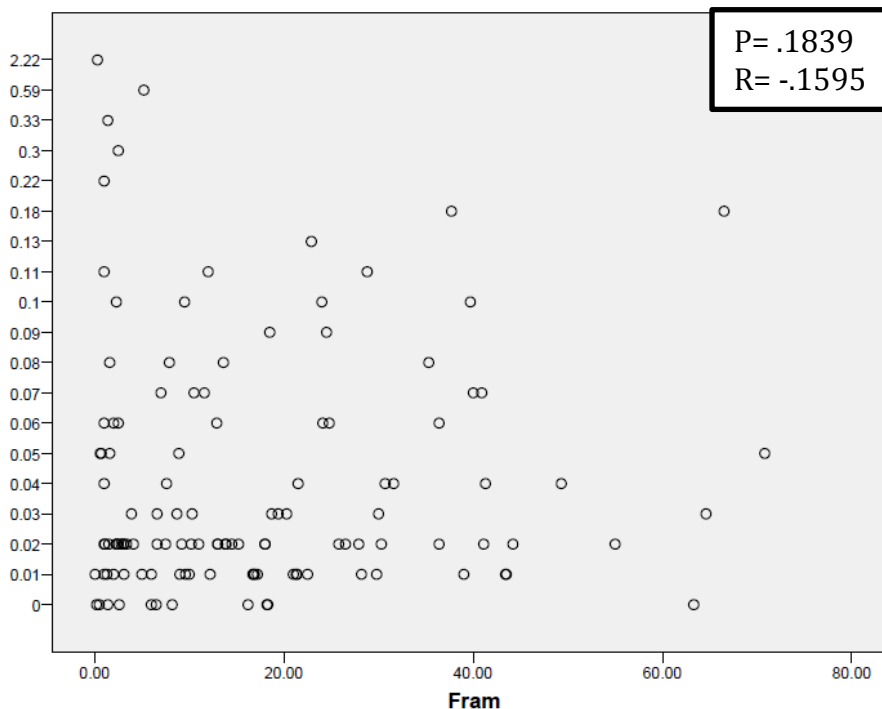
Discusión

La terapia de reemplazo renal estándar ofrecida en el Hospital General de México para pacientes con insuficiencia renal crónica es de 1 ó 2 sesiones a la semana con una duración cada una de ellas de 3 horas para hemodiálisis. El resto de los pacientes se trata con diálisis peritoneal a requerimientos con una sola sesión de 30 recambios cada 10 o 15 días aproximadamente. Las guías de práctica clínica KDIGO 2013^[23] establecen como terapia estándar en cuanto a la hemodiálisis de 3 a 4 sesiones por semana con duración de aproximadamente 3 horas cada una de ellas manteniendo un Kt/V por encima de 1.17. Para diálisis peritoneal se recomienda cuatro recambios al día todos los días de la semana para mantener Kt/V por encima de 1.2.

Como hemos comentado en párrafos anteriores, la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica es debida a problemas cardiovasculares, por lo tanto en nuestra muestra era de esperar una correlación directa con el score de Framingham aumentado y niveles altos de troponina I, este

último como marcador de eventos cardiovasculares; sin embargo como podemos observar en la gráfica No. 1 se muestra que en nuestra población no existe dicha correlación. Estos resultados concuerdan con lo demostrado por Chang^[24] quien describe que el el *score* de Framingham no es un buen predictor de mortalidad cardiovascular; debido a que el score de Framingham no toma en cuenta los marcadores “no clásicos” o emergentes (homocisteína, IL-6, lipoproteína(a), etc.) mismos que no fueron determinados en esta muestra.

Gráfica 1: Correlación de niveles de troponina I con score de Framingham.

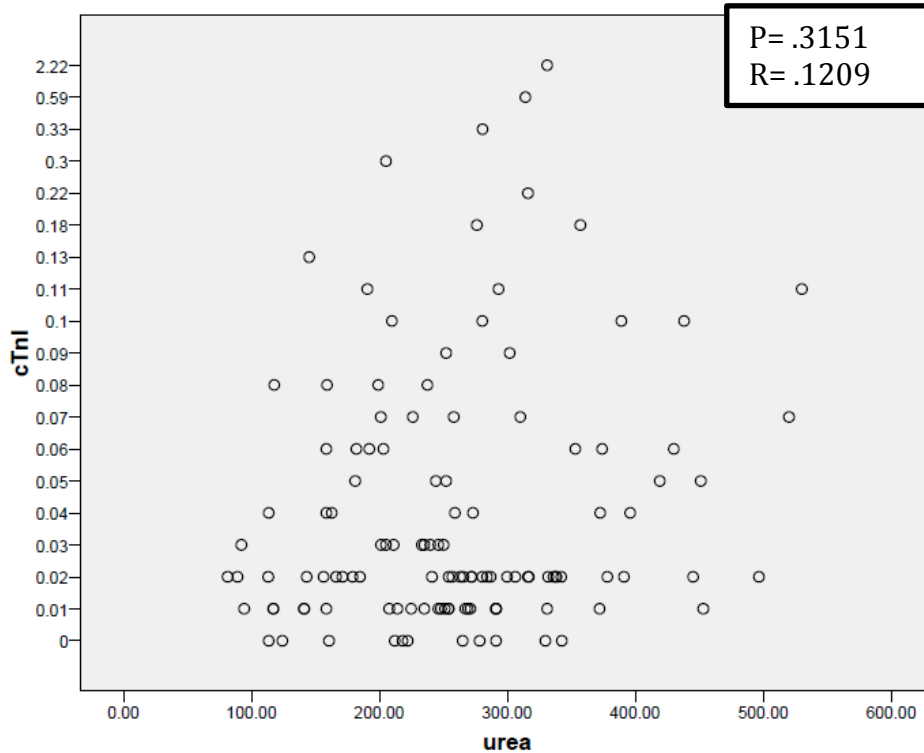


Pearson con $p \leq .05$

La literatura mundial respecto a la correlación entre los niveles de troponinas y urea es escasa y aunque se han hecho numerosos escritos de enfermedad renal crónica y niveles de troponinas, no se ha hecho un apartado especial a los niveles de urea, se pensaría que a mayores niveles de urea los niveles de troponina de igual forma se encontrarían elevados. En esta población estudiada no encontramos esta correlación como se muestra en el gráfico número 2. la gráfica presenta una tendencia a elevar niveles de troponina I conforme aumentan

los niveles de urea, a pesar de esto se muestra una tendencia al aumento de troponina I a mayores niveles de urea.

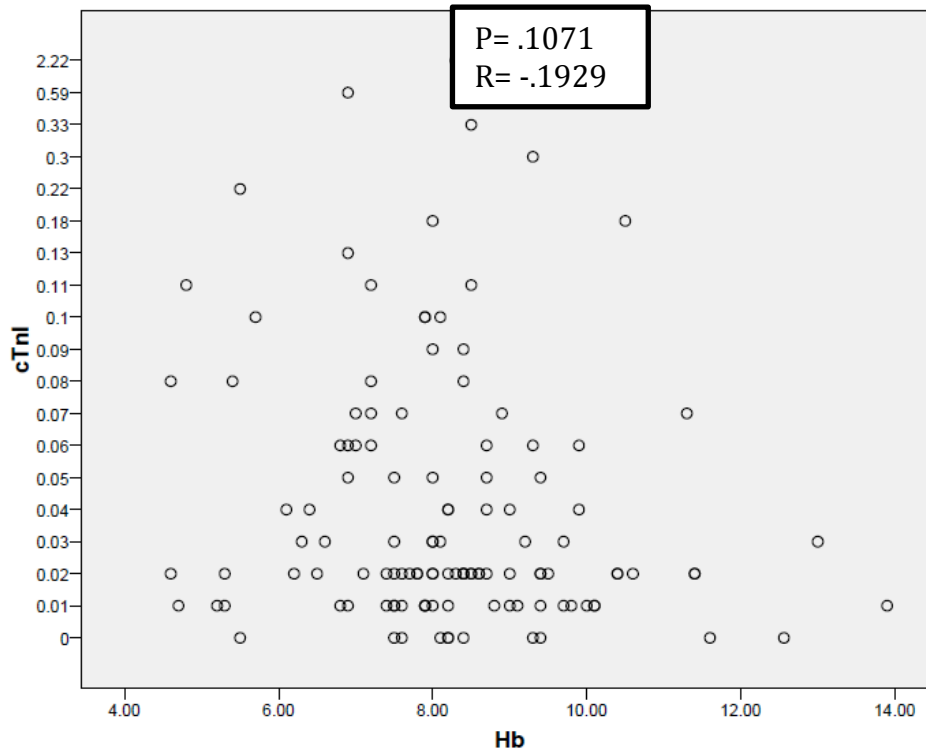
Gráfica 2: Correlación de niveles de troponina I y urea.



Pearson con $p \leq .05$

Las guías de práctica clínica hechas por KDIGO^[25] en 2012, recomiendan para pacientes con ERC en cualquier modo de terapia de reemplazo renal, niveles de entre 10 y 12 g/dL de hemoglobina. Adams^[26] demostró que existe una correlación entre los niveles de hemoglobina baja, el ancho de distribución eritrocitaria y el aumento en los niveles de troponinas cardiacas. No obstante en nuestra población no se encuentra dicha correlación, como lo muestra la gráfica número 3. Sin embargo se muestra una tendencia a presentar niveles de troponina disminuido conforme la hemoglobina tiende a valores normales.

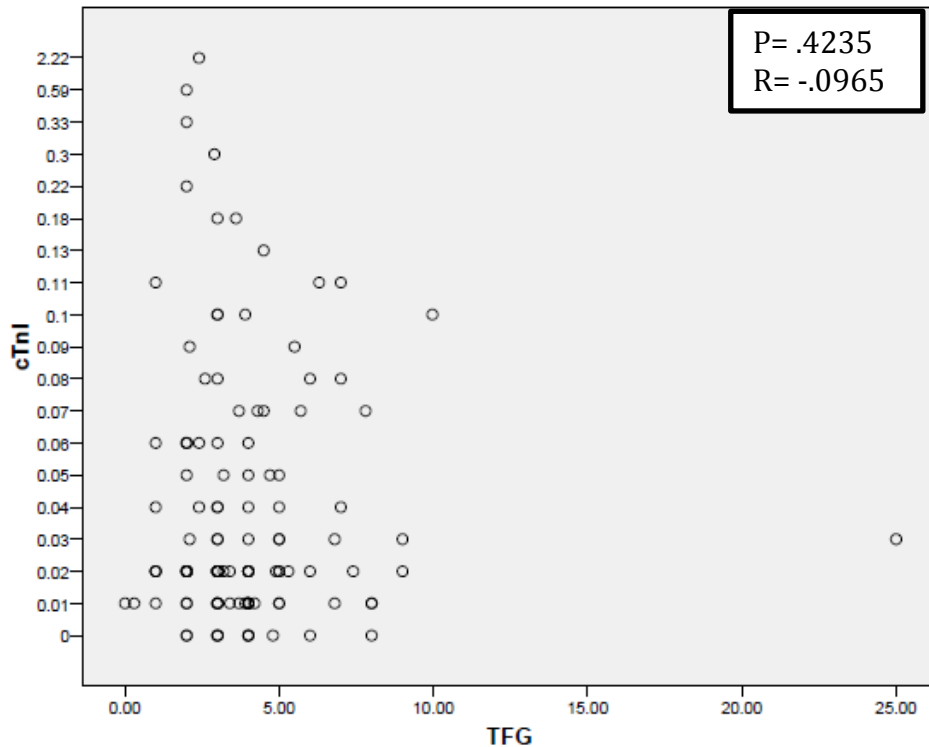
Gráfica 3: Correlación entre niveles de troponina I y hemoglobina



Pearson con $p \leq .05$

Go^[27] demostró en pacientes con tasas de filtrado glomerular menor 60 ml/min/1.72m² y que no se encontraban en terapia de reemplazo renal una asociación positiva entre los niveles disminuidos de filtrado glomerular y eventos cardiovasculares. Presentando aquellos pacientes con filtrado glomerular menor a 15 ml/min/1.73m² un riesgo relativo de 5.9 veces mas para muerte por cualquier causa y de 3.4 para cualquier evento cardiovascular. En nuestra población se encontró que no hay correlación entre niveles de troponina I con la tasa de filtrado glomerular residual medida por MDRD como lo demuestra la gráfica número 4. Esta gráfica presenta la misma tendencia negativa a disminuir los niveles de troponina I en relación al aumento del filtrado glomerular.

Gráfica 4: Correlación entre niveles de troponina I y filtrado glomerular (MDRD)



Pearson con $p \leq .05$

Conclusiones

En esta población analizada no se encontraron los niveles elevados de troponina, como se pudo ver no hay una correlación de los niveles de troponina I con el riesgo cardiovascular de Framingham, urea, filtrado glomerular o hemoglobina. sin embargo, las gráficas si presentan una tendencia negativa con niveles de urea y hemoglobina por lo que consideramos que deberíamos llevar este estudio a una muestra mas amplia. Así mismo consideramos modificar los criterios de exclusión y adecuarlos a las características de nuestra población.

Con los resultados obtenidos podemos considerar que la elevación de troponinas en pacientes con insuficiencia renal crónica deberá ser atribuida a diversos factores como lo son estado inflamatorio, mala adecuación a la terapia de reemplazo renal, etc. y en caso de encontrar un valor elevado, estaremos obligados a sospechar y buscar de forma intencionada síndrome isquémico coronario agudo.

Referencias:

- ¹ Hickman PE. Biomarkers and cardiac disease in patients with end-stage renal disease on dialysis. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2011; 32(2): 115-119. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T and Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European heart journal* 2011; 32(4): 404-411.
- ² Hojs R, Bevc S and Ekart R. Biomarkers in hemodialysis patients. *Heart Development*. Elsevier Inc. 2012; 57: 29-56.
- ³ Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Courvoisier CL, Calonge VM, Moatti N, Buisson C and Jacquot C. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001; 16(7): 1452-1458.
- ⁴ Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO and Brecker SJD. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92(6): 804-809.
- ⁵ Defilippi C, Seliger S, Kelley W, Duh S-H, Hise M, Christenson R, Wolf M, Gaggin H and Januzzi J. Interpreting Cardiac Troponin Results from High-Sensitivity Assays in Chronic Kidney Disease without Acute Coronary Syndrome. *Clinical chemistry* 2012; 000: 1-10.
- ⁶ Roberts M a, Hedley AJ and Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2011; 16(3): 251-260.
- ⁷ Xu R, Ye P, Luo L, Xiao W, Sheng L, Wu H, Bai J, Dong Z and Deng X. Association between high-sensitivity cardiac troponin T and predicted cardiovascular risks in a community-based population. *International journal of cardiology*. Elsevier Ireland Ltd. 2011; 149(2): 253-6.
- ⁸ Wang F, Ye P, Luo L, Xu R, Bai Y and Wu H. Association of glomerular filtration rate with high-sensitivity cardiac troponin T in a community-based population study in Beijing. *PloS one*. 2012; 7(5): e38218.
- ⁹ Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, Kanayama K, Takahashi H, Ozaki Y and Yuzawa Y. Prognostic value of highly sensitive troponin T on cardiac events in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Heart and vessels*. 2012.
- ¹⁰ Sezer S, Karakan S and Ozdemir N. Increased cardiac troponin T levels are related to inflammatory markers and various indices of renal function in chronic renal disease patients. *Renal failure*. 2012; 34(4): 454-9.
- ¹¹ National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification 2007.
- ¹² Desai AS, Toto R, Jarolim P, Uno H, Eckardt K-U, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McMurray JJV, Parving H-H, Solomon SD and Pfeffer M a. Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. Elsevier Inc. 2011; 58(5): 717-728.
- ¹³ Wang AY-M. Biomarkers in predicting mortality and treatment in hemodialysis patients. *F1000 medicine reports* 1 2009; March: 1-6.

- ¹⁴ Petrović D and Stojimirović BB. Cardiac troponins: outcome predictors in hemodialysis patients. *Journal of artificial organs: the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 2009; 12(4): 258-263.
- ¹⁵ Korkmaz H, Saşak G, Celik A, Kurtoğlu E, Gürger M, Bursalı KB and Sahan M. The comparison of cardiac biomarkers positivities in hemodialysis patients without acute coronary syndrome. *Renal failure* 2011; 33(6): 578-581.
- ¹⁶ Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, Twerenbold R, Peter A, Thamer C, Weyrich P, Haering H-U and Friedrich B. Sensitive troponins - which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PloS one*. 2012; 7(10).
- ¹⁷ Thygesen K, Alpert Joseph S, Jaffe Alan, *et al*. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33(20): 2551-2567.
- ¹⁸ Gaiki MR, Devita MV, Michelis MF, Panagopoulos G and Rosenstock JL. Troponin I as a prognostic marker of cardiac events in asymptomatic hemodialysis patients using a sensitive troponin I assay. *International urology and nephrology* 2012; 1-5.
- ¹⁹ Hamm CW. Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2002; 106(23): 2871-2872.
- ²⁰ Wu AHB, Jaffe AS, Apple FS, Jesse RL, Francis GL, Morrow D a, Newby LK, Ravkilde J, Tang WHW, Christenson RH, Cannon CP and Storrow AB. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clinical chemistry*. 2007; 53(12): 2086-2096.
- ²¹ Creative Research Systems (2012) *Sample Size Calculator* en <http://www.surveysystem.com/sscalc.htm> [recopilado: 17/09/2012]
Netquest (2011) *Calculador de Muestras* en http://www.netquest.com/panel_netquest/calculadora_muestras.php [recopilado: 17/09/2012]
- ²³ KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013; 3(1)
- ²⁴ Chang, A. & Kramer, H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. *Nephron. Clinical practice* 2011; 119(2): 171-177
- ²⁵ KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012; 2(4).
- ²⁶ Adams, K.F. et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure. *American heart journal* 2010; 160(6): 1142-1148.
- ²⁷ Go, A.S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351(13): 1296-1305.