



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL
AGUDA EN PACIENTES CON INFARTO VENTRICULAR
DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA
CONSERVADA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
JUAN BETUEL IVEY MIRANDA

TUTOR:
M. C. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2016.



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.

ÍNDICE. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN		
	CAPÍTULOS	Pág.
I	RESUMEN	3
II	MARCO TEÓRICO	5
	II. A Definición de infarto agudo al miocardio	5
	II. B Epidemiología	5
	II. C Consecuencias fisiopatológicas del infarto del ventrículo derecho.	6
	II. D Insuficiencia renal como complicación del infarto agudo al miocardio.	7
	II. E Impacto de la lesión renal aguda en pacientes infarto agudo al miocardio.	10
	II. F Otras causas de lesión renal aguda en el paciente con infarto agudo al miocardio.	11
	II. G Evaluación de la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía.	11
III	JUSTIFICACIÓN	14
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
V	OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	16
VI	HIPÓTESIS	17
VII	PACIENTES Y MÉTODOS	18
VIII	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	26
IX	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
X	ASPECTOS ÉTICOS	28
XI	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	30
XII	CRONOGRAMA	31
XIII	RESULTADOS	32
XIV	DISCUSIÓN	49
XV	CONCLUSIONES	51
XVI	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
XVII	ANEXOS	57
	XVII. A Carta de consentimiento informado	57
	XVII. B Manual de procedimientos	59
	XVII. C Hoja de recolección de datos	66
	XVII. D Autorización de protocolo.	68

I. RESUMEN.

Título: PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON INFARTO VENTRICULAR DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA CONSERVADA

Nombre y adscripción del Investigador Responsable e investigadores asociados:

Investigador principal:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico. Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas (UNAM). IMSS, Matrícula: 99096751.

Investigadores asociados:

M. C. Eduardo Almeida Gutiérrez. Coordinador del programa médico, área de promoción y seguimiento de la Investigación División de Desarrollo de la Investigación Coordinación de Investigación en Salud IMSS.

Dr. Javier Fernando Antezana Castro.

Cardiólogo clínico. Médico adscrito a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dra. Karina Lupercio Mora

Cardiólogo. Ecocardiografista, Médico Adscrito a Hospitalización Tercer Piso UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr. Rogelio Iván Silva Rueda. Médico adscrito al Programa de trasplante renal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Marco teórico: La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en el mundo y una de las principales en nuestro país. En pacientes con infarto agudo al miocardio de cara inferior, hasta el 50% desarrollan infarto del ventrículo derecho, el cual confiere un pobre pronóstico. La lesión renal aguda es una complicación que ocurre hasta en el 58% de estos pacientes. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes es necesario encontrar marcadores que permitan identificar a aquellos con mayor riesgo. Los predictores ecocardiográficos de lesión renal aguda pueden ayudar a reconocer a pacientes con mayor riesgo de sufrir esta complicación.

Objetivo: Determinar si existe asociación y la magnitud de la misma entre la función ventricular derecha evaluada por ecocardiograma (con mediciones de TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación del ventrículo derecho) y el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infarto ventricular derecho y fracción expulsión del ventrículo izquierdo conservada.

Material y métodos: Estudio de cohorte prospectiva integrada por pacientes con infarto del ventrículo derecho de la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizaron mediciones ecocardiográficas basales de la función del ventrículo derecho (TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación ventricular derecha); posteriormente se hicieron mediciones de creatinina y BUN al ingreso y durante un seguimiento a 7 días; se determinó como variable de desenlace la aparición de lesión renal aguda de acuerdo a criterios internacionales (elevación ≥ 1.5 veces la creatinina basal, o un incremento absoluto ≥ 0.3 mg/dL). Finalmente, se evaluó asociación entre los valores ecocardiográficos basales y el desarrollo de lesión renal aguda.

Recursos e infraestructura: El estudio se llevó a cabo en instalaciones del IMSS con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI; los estudios realizados forman parte de la atención normal de estos pacientes. Se usó un equipo de ecocardiografía Phillips que cuenta con las herramientas necesarias, de tal forma que no se hizo dispendio de recursos. Los integrantes del presente trabajo incluyeron especialistas en Cardiología, Ecocardiografía y Nefrología.

Experiencia del grupo: Cada investigador cuenta con experiencia clínica de la enfermedad; incluyendo expertos en Ecocardiografía y Nefrología. Los colaboradores han sido coautores de varios artículos en el área de Cardiología.

Tiempo a desarrollarse: Se realizó este estudio desde abril de 2015 a 2016.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o en caso de distribución no semejante a la normal con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas con distribución normal se compararon medias con la prueba t de Student para grupos independientes. Para aquellas con distribución no normal se compararon medianas con U de Mann-Whitney. Para variables nominales se calcularon diferencias de proporciones con χ^2 o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas ≤ 5 . En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Se exploraron las variables independientes y se eligió el valor de corte para generar variables dicotómicas. Para la prueba de hipótesis se realizó cálculo de riesgo relativo para cada una de las variables independientes. Se evaluó cada una de las variables potencialmente confusoras mediante análisis estratificado de Mantel-Haenszel.

Resultados: De junio de 2015 a enero de 2016 se incluyeron 63 pacientes. Las variables ecocardiográficas TAPSE, S' tricuspídea y deformación longitudinal del ventrículo derecho fueron dicotomizadas de acuerdo a los valores de corte de 16 mm, 9.5 cm/seg y -15.5%, respectivamente; de acuerdo a éstos, el número de pacientes con bajos valores fue de 23, 17 y 23, respectivamente. Durante el seguimiento, veintidós pacientes sufrieron lesión renal aguda (incidencia acumulada de 35% a siete días). Las tres variables estudiadas se asociaron a mayor riesgo de lesión renal aguda: TAPSE bajo (RR 3.0 IC95% 1.5-6.1 $p=0.001$), S' tricuspídea baja (RR 2.7 IC95% 1.5-5.0 $p=0.003$) y deformación longitudinal del ventrículo derecho baja (RR 3.2 IC95% 1.5-6.8 $p=0.001$).

Conclusiones: Las variables ecocardiográficas TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación del ventrículo derecho tienen valor predictivo para el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada.

Palabras clave: ecocardiografía, lesión renal aguda, infarto del ventrículo derecho.

PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON INFARTO VENTRICULAR DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA CONSERVADA

II. MARCO TEÓRICO

II. A. Definición de infarto agudo al miocardio

El término de infarto agudo al miocardio se debe usar cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un escenario clínico de isquemia miocárdica aguda. Bajo estas condiciones, los siguientes parámetros cumplen con el criterio de infarto al miocardio.

- Detección de la elevación o caída de un biomarcador cardiaco (preferiblemente troponina cardiaca) con al menos un valor por arriba de la percentil 99 del límite de referencia más al menos uno de los siguientes puntos:
 - Síntomas de isquemia.
 - Cambios significativos en el segmento ST o nuevo bloqueo completo de rama izquierda.
 - Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
 - Evidencia imagenológica de pérdida reciente de miocardio viable o un nuevo trastorno segmentario en la movilidad.
 - Identificación de un trombo intracoronario por angiografía o autopsia.¹

El infarto del ventrículo derecho se debe sospechar cuando existe un infarto inferior. El criterio diagnóstico consiste en la elevación del segmento ST ≥ 0.05 mV en la derivación V4R.² Sin embargo, en muchos pacientes con este criterio no se desarrollan signos de disfunción ventricular derecha, de manera que existe un amplio espectro clínico en el infarto del ventrículo derecho, el cual va desde un paciente con choque cardiogénico hasta un paciente sin ninguna repercusión hemodinámica.

El tratamiento del infarto agudo al miocardio consiste en aliviar la isquemia aguda. Los pacientes con infarto al miocardio con elevación del segmento ST (donde se incluye a pacientes con infarto del ventrículo derecho) tienen ocluida de manera total o subtotal una arteria coronaria epicárdica. En este caso el tratamiento consiste en reperfusión. La reperfusión se logra al liberar la obstrucción (que habitualmente es secundaria a placas de ateroma rotas con trombosis aguda) de la arteria coronaria responsable. Esto se logra mediante la administración de un trombolítico como tenecteplasa, alteplasa o estreptocinasa, o de manera mecánica al realizar angioplastia con balón a través de un

cateterismo coronario. En ambos casos el tratamiento complementario recomendado por las guías de la Asociación Americana del Corazón³ es a base de ácido acetilsalícico, bloqueador del receptor P2Y12 (Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel), anticoagulante parenteral (heparina no fraccionada o heparina fraccionada como enoxaparina) y estatina en dosis altas (Atorvastatina, o Rosuvastatina). El resto es tratamiento de soporte con objeto de aliviar el dolor mediante nitratos u opioides.

II. B. Epidemiología.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en el mundo, y se puede presentar como cardiopatía isquémica crónica o como síndromes coronarios agudos.⁴

En México se publicó en el año 2005 el Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II). En dicho documento se incluyó el seguimiento de 8098 pacientes registrados entre diciembre de 2002 y noviembre de 2003. Del total de los pacientes, 4555 tuvieron infarto con elevación del segmento ST; de éstos, el infarto inferior ocurrió en el 40% de los casos. En el grupo de pacientes con elevación del segmento ST, la mortalidad fue del 10%, lo cual traduce la relevancia de la cardiopatía isquémica en nuestro país.⁵ De hecho, de acuerdo al Boletín de estadísticas vitales del INEGI del 2011, las enfermedades del corazón fueron la principal causa de muerte con un total de 105 710 defunciones.⁶

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se efectuó el registro RENASICA-IMSS publicado en 2010; en dicho estudio se incluyeron 2389 pacientes, de los cuales el 69% tuvo elevación del segmento ST, y en éstos la mortalidad fue del 8.42%.⁷

Respecto a la frecuencia del infarto del ventrículo derecho, éste ocurre hasta en un 50% de los infartos de la pared inferior.⁸ En un estudio con 200 pacientes con infarto inferior, el infarto del ventrículo derecho documentado por elevación del segmento ST en la derivación V4R se asoció con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria (31% vs 6%).⁹ En el RENASICA II no se registró la frecuencia de infarto ventricular derecho.¹⁰

De acuerdo al estudio ETIAM-ST, en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI se atendieron 1925 pacientes con síndrome coronario agudo de 2003 a 2006; de éstos el 66.4% tuvo infarto con elevación del segmento ST, lo que representa 426 pacientes por año.¹¹ De estos, el 32% tuvo onda Q en pared inferior, sin embargo, un 30% fueron clasificados de acuerdo a trastornos de la conducción. En el registro RENASICA II el infarto inferior ocurrió en el 40%,¹⁰ que representaría 170 pacientes al año con infarto inferior en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, y por lo tanto 85 pacientes al año

con infarto del ventrículo derecho (dado que esta complicación ocurre en el 50%,⁸ aunque no todos desarrollan cuadro clínico de infarto ventricular derecho).

II. C. Consecuencias fisiopatológicas del infarto del ventrículo derecho.

La isquemia del ventrículo derecho puede provocar disfunción diastólica y/o sistólica, lo cual genera una importante disminución de la precarga (llenado) del ventrículo izquierdo, con la subsecuente reducción del gasto cardiaco e hipotensión sistémica.¹² De esta forma, la isquemia del ventrículo derecho provoca insuficiencia cardiaca aguda. La insuficiencia cardiaca (IC) se define como una anomalía en la estructura o función cardiaca que ocasiona falla del corazón para entregar oxígeno a una tasa adecuada para satisfacer las necesidades de los tejidos con presiones de llenado normales, o que lo hace a expensas de incremento en las presiones de llenado. La IC se clasifica de acuerdo a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) como IC con FEVI conservada (mayor o igual al 50%) o disminuida (<50%). La insuficiencia cardiaca por infarto del ventrículo derecho puede ocurrir en cualquiera de los dos escenarios.⁴

Existen otras causas por las cuales puede existir daño en el ventrículo derecho. Sin embargo, muchas de ellas tienen un inicio insidioso, por lo tanto en el infarto agudo del ventrículo derecho se debe estudiar la función ventricular derecha.

II. D. Insuficiencia renal como complicación del infarto agudo al miocardio.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en pacientes con infarto agudo al miocardio y en los cardiopatas en general (hasta 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan algún grado de disfunción renal).¹³

Actualmente se ha dejado de usar el término de insuficiencia renal aguda y se ha recomendado el término lesión renal aguda. La lesión renal se define como la aparición de cualquiera de los siguientes eventos:

- Aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl en 48 horas; o
- Aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 1.5 veces el valor basal, lo cual se sabe o se sospecha que ocurrió en los 7 días previos; o
- Volumen urinario <0.5 ml/kg/hr por 6 horas.

La severidad de lesión renal aguda se clasifica de acuerdo a la tabla 1:¹⁴

Tabla 1. Severidad de la lesión renal aguda

ETAPA	CREATININA SERICA	GASTO URINARIO
1	1.5-1.9 veces la basal o Mayor o igual a 0.3 mg/dl	< 0.5 ml/kg/hr por 6-12 horas
2	2.0 – 2.9 veces la basal	< 0.5 ml/kg/hr por 12 horas o más
3	3 veces la basal o Incremento de la creatina hasta llegar a ser mayor o igual a 4.0 mg/dl o Inicio de terapia de reemplazo renal o En pacientes menores de 18 años, un descenso en la filtración glomerular a menos de 35 ml/min por 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/hr por 24 horas o más o Anuria por 12 horas o más

La incidencia de lesión renal aguda en pacientes con síndromes coronarios agudos es frecuente; por ejemplo, en un estudio publicado recientemente se dio seguimiento a 417 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, la incidencia de lesión renal aguda fluctuó del 3% al 13% dependiendo del tiempo de reperfusión; entre más tiempo tardaba la reperfusión, mayor era la incidencia de lesión renal aguda.¹⁵

En México en el RENASICA II se documentó que la incidencia de lesión renal aguda fue del 5% en los pacientes con infarto con elevación del segmento ST, muy parecido a lo reportado en la literatura mundial.¹⁶

Cuando un infarto al miocardio se complica con insuficiencia cardiaca aguda puede ocurrir lesión renal aguda. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta complicación ocurren en las primeras 48 horas y rara vez después el quinto día. Estos mecanismo son:

1. El bajo gasto cardiaco asociado a un incremento en las resistencias vasculares sistémicas ocasiona una perfusión renal inadecuada y por lo tanto genera una insuficiencia renal del tipo “prerenal”.¹⁷
2. La hipertensión venosa sistémica, en el contexto de disfunción ventricular derecha, puede conducir a la disminución de la perfusión renal por incremento de la presión venosa renal, aunque este mecanismo ha sido poco estudiado.¹⁸ A favor de éste, está el estudio de Mielniczuk¹⁹ y colaboradores quienes demostraron el deterioro de la función renal en pacientes con FEVI conservada,

específicamente en un grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, en quienes se demostró que la PVC se asocia a disfunción renal significativa, y que este deterioro es un marcador importante de mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo.

El daño del ventrículo derecho puede generar lesión renal aguda por ambos mecanismos, típicamente por hipertensión venosa sistémica, aunque también por bajo gasto cardiaco; cuando el ventrículo derecho tiene bajo gasto cardiaco, el ventrículo izquierdo recibe poca sangre (disminución de la precarga), y a pesar de que tenga un funcionamiento normal, no podrá mantener un gasto cardiaco normal porque no recibe suficiente sangre para bombearla. En los casos que el infarto del ventrículo derecho se dilata de manera importante, el septum interventricular es rechazado hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole, restringiendo el llenado ventricular izquierdo y por lo tanto disminuye el gasto cardiaco. A este fenómeno se le ha denominado interdependencia ventricular y de hecho han sido propuestas algunas clasificaciones²⁰.

Se ha descrito al *Síndrome Cardiorrenal* (SCR) para mostrar la asociación que existe entre el corazón y el riñón, y del cual existen 5 tipos mostrados en la tabla 2. El SCR es aquel donde el riñón, relativamente sano, disfunciona secundario a enfermedad cardiaca, asumiendo que si el corazón fuera sano, el riñón tendría un funcionamiento normal.²¹

Tabla 2. Clasificación del Síndrome Cardiorenal.

TIPO DE SCR	DESCRIPCION
1 o agudo	Daño agudo en la función cardiaca que origina lesión renal aguda
2 o crónico	Alteraciones cardiacas crónicas que originan insuficiencia renal crónica progresiva
3	Daño abrupto en la función renal que origina disfunción cardiaca
4	Insuficiencia renal crónica que origina disfunción cardiaca
5	Disfunción renal y cardiaca secundario a alguna enfermedad sistémica

El **SCR tipo 1 o SCR agudo** se caracteriza por un deterioro rápido de la función cardiaca que ocasiona lesión renal aguda (habitualmente en pocos días); las causas de insuficiencia cardiaca que habitualmente ocasionan esto son: infarto agudo al miocardio, edema pulmonar por emergencia hipertensiva en pacientes con FEVI conservada, insuficiencia cardiaca crónica con descompensación aguda, choque cardiogénico, y la insuficiencia cardiaca predominantemente derecha.²¹ En el infarto del ventrículo derecho, el SCR tipo 1 es la entidad clínica que describe a un paciente que ha sufrido lesión renal aguda.

II. E. Impacto de la lesión renal aguda en pacientes infarto agudo al miocardio.

Tal como se comentó anteriormente, la elevación de 0.3 mg/dl de creatinina es suficiente para establecer el diagnóstico de lesión renal aguda y aunque en la práctica clínica existe cierta incredulidad de que este evento es clínicamente relevante, existe evidencia que la aparición de lesión renal aguda se asocia con mayor incidencia de complicaciones hospitalarias (11% vs 1% p<0.001) y mayor mortalidad a 5 años (29% vs 6% p<0.001) en pacientes con infarto al miocardio con elevación del ST.²²

En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, secundaria a un infarto agudo al miocardio, la lesión renal aguda ha demostrado ser un fuerte predictor de mortalidad, reingresos por insuficiencia cardiaca²³⁻²⁵ y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria²⁴⁻²⁶ por lo que, conocer su ocurrencia es trascendental en estos pacientes.

En nuestro país la información es consistente con dichos hallazgos; por ejemplo en RENASICA II la insuficiencia renal aguda ocurrió en 5% de pacientes con elevación del ST, y en un 2% de los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST. En pacientes con infarto sin elevación del segmento ST el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un

determinante de mortalidad con un OR ajustado de 5.00 (IC 95% 1.94-12.8 p = 0.0008). No fue reportado el OR en pacientes con elevación del segmento ST.¹⁰

En el único estudio que ha evaluado la asociación de lesión renal aguda en pacientes con infarto del ventrículo derecho, se encontró que dicha incidencia era del 58%.²⁷

II. F. Otras causas de lesión renal aguda en el paciente con infarto agudo al miocardio.

Existen otras variables asociadas a la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (secundaria a infarto agudo al miocardio o por otras causas). Éstas son la edad y tasa de filtración glomerular basal.¹⁵ De la misma forma, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se ha asociado de manera independiente con el desarrollo de lesión renal aguda; en un trabajo con 386 pacientes, aquellos con una FEVI menor o igual al 45% tuvieron una incidencia de lesión renal aguda del 14.4% vs el 5.7% de los que tenían FEVI >45% (p=0.02).²⁸ Por este motivo, si deseamos estudiar el efecto de la función del ventrículo derecho sobre el desarrollo de lesión renal aguda, es necesario excluir a los pacientes que tengan FEVI disminuida.

Los niveles de hemoglobina también se asocian con lesión renal aguda en pacientes con infarto agudo al miocardio.²⁹

El tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio incluye frecuentemente el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonista de los receptores de angiotensina (ARA) y diuréticos; si bien los IECAs se consideran como nefroprotectores³⁰, ambos medicamentos se han asociado a la incidencia de LRA dado que pueden exacerbar la hipoperfusión renal al ocasionar hipotensión e hipovolemia.¹⁷

Otras variables asociadas con la aparición de lesión renal aguda son insuficiencia renal crónica (definida como tasa de filtración glomerular <60 ml/min), mayores dosis de furosemide²³, sexo masculino³¹, bradiarritmias (bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado) y taquiarritmias (fibrilación auricular)²⁶, diabetes mellitus, edad mayor a 80 años, hipertensión arterial sistémica o bien presión arterial sistólica menor a 90 mmHg al ingreso o que requiera uso de vasopresores (dopamina, dobutamina, etc).²⁵

II. G. Evaluación de la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía.

El ventrículo derecho juega un papel muy importante en los pacientes con patología cardíaca. La evaluación de su función se realiza mediante estudios de imagen, de los cuales todos tienen ventajas y desventajas. El ecocardiograma es el único que se puede hacer a la cabecera del paciente y por lo tanto el más utilizado en los pacientes con infarto agudo al miocardio. Sin embargo hasta hace poco tiempo, no existía una guía para evaluar de forma sistemática la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía. Por este motivo, la Sociedad Americana de Ecocardiografía emitió recomendaciones generales para su función.³²

De las múltiples mediciones con las cuales se puede evaluar la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía, dos han demostrado consistencia como marcadores de disfunción ventricular derecha y existe una medición relativamente nueva que se encuentra en estudio:

1) TAPSE (excursión sistólica planar del anillo tricuspídeo); es la distancia que se desplaza el anillo tricuspídeo durante la sístole, es decir cuántos milímetros se acerca el anillo tricuspídeo hacia la punta del corazón durante la sístole. Esta medida es importante porque la mayoría de las fibras miocárdicas del ventrículo derecho son longitudinales, de manera que la evaluación sistólica del ventrículo derecho debe comprender el desplazamiento longitudinal; se considera anormal un valor <17 mm³².

2) Velocidad de onda S' tricuspídea: es la distancia que se desplaza el anillo tricuspídeo durante la sístole en relación al tiempo, se expresa como el número de centímetros que avanza en un segundo. Al igual que TAPSE, esta medida refleja la función de las fibras longitudinales, tiene amplia aceptación a nivel internacional, es altamente reproducible y puede aportar información adicional a la que da el TAPSE sobre la función sistólica; se considera anormal un valor <9.5 cm/seg³².

3) Deformación o "strain" longitudinal del ventrículo derecho: Es una técnica nueva y prometedora para detectar daño miocárdico de manera precoz. El concepto de strain se refiere al porcentaje de deformación entre dos puntos en el miocardio; actualmente no existe un valor universalmente aceptado de normalidad.³³

El estudio de la deformación miocárdica mediante el "strain longitudinal global sistólico pico" es ya una realidad en la evaluación de la disfunción miocárdica subclínica del ventrículo izquierdo por quimioterápicos.³⁴ Existe un estudio que evaluó la deformación del ventrículo derecho en pacientes con infarto inferior y demostró que esta técnica podría

ser mejor que las habituales en la detección de daño incipiente del ventrículo derecho; aunque no existe información acerca de su utilidad para predecir lesión renal aguda.³⁵

Existe muy poca información de la asociación entre la función del VD evaluada por ecocardiografía y la ocurrencia de lesión renal aguda en pacientes con infarto del ventrículo derecho. De hecho solo el trabajo de Tandon y colaboradores abordó este tema. En dicho estudio se encontró una asociación independiente entre TAPSE y la ocurrencia de síndrome cardiorrenal tipo 1 (lesión renal aguda). Sin embargo dicho estudio tiene múltiples limitaciones, por ejemplo que no se evaluó la variabilidad intra o interobservador, no se controló por múltiples variables potencialmente confusoras, la selección de pacientes incluyó solo aquellos con dilatación de cavidades derechas (lo que puede resultar en un sesgo de selección dado que muchos pacientes pueden tener infarto ventricular derecho), el seguimiento fue muy corto (72 horas), y no utilizó nuevas herramientas ecocardiográficas como el Doppler tisular o deformación ventricular, que pueden ser más sensibles que el ecocardiograma bidimensional convencional.²⁷

En un estudio parecido Testani y colaboradores encontraron asociación entre disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiografía e incidencia de lesión renal aguda (14.3% vs 44.6%, $p < 0.001$); sin embargo dicho trabajo también tuvo múltiples limitaciones: fue un estudio retrospectivo, utilizó mediciones ecocardiográficas poco reproducibles y consistentes en comparación con el estándar de referencia (resonancia magnética).^{36,37}

En conclusión se puede mencionar que el pronóstico de los pacientes con infarto del ventrículo derecho es sombrío, pues la mortalidad alcanza el 31%⁹, y la incidencia de lesión renal aguda el 58%²⁷. Por lo cual, si queremos mejorar el pronóstico de estos pacientes, es necesario encontrar marcadores pronósticos que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir complicaciones.

III. JUSTIFICACIÓN

Conocer si existen predictores ecocardiográficos asociados con el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infarto del ventrículo derecho podría ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo de sufrir lesión renal aguda, y de esta forma actuar en consecuencia para mejorar la atención de los pacientes; además las herramientas propuestas en el presente protocolo no representan un costo adicional al originado por la propia atención médica.

La información obtenida en este trabajo puede servir también a mediano plazo para realizar nuevos estudios que permitan reducir el riesgo de lesión renal aguda, y a largo plazo esta información podría mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes (disminución de hospitalizaciones futuras, pérdida de años de vida productiva, mortalidad).

Este trabajo es relevante, porque representa una oportunidad para detectar de manera temprana a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones que empeoran definitivamente el pronóstico.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el mundo, ya sea en el escenario de un infarto agudo al miocardio, o cuando culmina con la aparición de insuficiencia cardiaca aguda o crónica. El infarto del ventrículo derecho se presenta hasta en el 50% de los pacientes con infarto en la cara inferior y su pronóstico es muy desfavorable, ya que hasta el 58% de los pacientes sufrirá lesión renal aguda y la mortalidad puede alcanzar el 31%. Para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes, son necesarios marcadores pronósticos que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir complicaciones.

El ecocardiograma es un estudio no invasivo que se realiza de rutina en los pacientes con infarto agudo al miocardio, permite evaluar la función del ventrículo derecho con metodología ampliamente validada y recomendada en las correspondientes guías de práctica clínica, que podría brindarnos tal información.

Existe poca información con respecto a la asociación entre la función del ventrículo derecho evaluada por ecocardiografía y el desarrollo de lesión renal aguda. El único estudio que ha investigado esta asociación en este grupo de pacientes tiene múltiples limitaciones y no utilizó nuevas herramientas ecocardiográficas.

Por lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas:

- En pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho y FEVI conservada:
 1. ¿Cuál es la asociación y magnitud de la misma entre TAPSE y el desarrollo de lesión renal aguda durante un seguimiento a 7 días?
 2. ¿Cuál es la asociación y magnitud de la misma entre la onda S' tricuspídea y el desarrollo de lesión renal aguda durante un seguimiento a 7 días?
 3. ¿Cuál es la asociación y magnitud de la misma entre la deformación longitudinal global sistólica ventricular derecha y el desarrollo de lesión renal aguda durante un seguimiento a 7 días?

V. OBJETIVO GENERAL.

En pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho y FEVI conservada, determinar durante un seguimiento a 7 días si existe asociación y la magnitud de la misma entre:

1. TAPSE y desarrollo lesión renal aguda.
2. Onda S' tricuspídea y desarrollo de lesión renal aguda.
3. Deformación longitudinal global sistólica ventricular derecha y desarrollo de lesión renal aguda.

Objetivos específicos.

1. Determinar los valores de TAPSE, onda S' tricuspídea, y deformación longitudinal global sistólica ventricular derecha mediante ecocardiograma realizado al ingreso de cada paciente.
2. Identificar el desarrollo o no de lesión renal aguda mediante la determinación diaria de creatinina durante un seguimiento a 7 días.

VI. HIPÓTESIS:

1. En pacientes con infarto del ventrículo derecho y FEVI conservada, aquellos con menor TAPSE tendrán un riesgo relativo ≥ 3.1 de desarrollar lesión renal aguda.
2. En pacientes con infarto del ventrículo derecho y FEVI conservada, aquellos con menor onda S' tricuspídea tendrán mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda.
3. En pacientes con infarto del ventrículo derecho y FEVI conservada, aquellos con menor deformación longitudinal global sistólica ventricular derecha tendrán mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda

VII. PACIENTES Y MÉTODOS:

VII. I. Marco poblacional.

A. Población diana: Pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho con FEVI conservada.

B. Población accesible: Pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho con FEVI conservada ingresados a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevará a cabo de abril de 2015 a abril de 2016.

VII. II. Diseño muestral.

A. Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra: la fórmula para el cálculo del tamaño mínimo de muestra para un riesgo relativo es:³⁸

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 [(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2] / [\log_e(1-\varepsilon)]^2$$

De acuerdo al estudio de Testani³⁶ y colaboradores:

P1 = 44.6 %

P2 = 14.3 %

Precisión relativa (ε) = 50%

P1/P2 = 3.1

Con un valor de alfa de 0.05 y beta de 0.80 se obtuvo un tamaño muestral de 60 pacientes, más 20% por probables pérdidas equivale a un total de 72 pacientes.

Dado que no existen estudios específicos para cada variable ecocardiográfica a estudiar, se considerará el mismo tamaño de muestra para contestar las 3 preguntas de investigación.

VII. III. Características del diseño

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por la direccionalidad: Prospectivo.

Por la recolección de la información: Prolectivo.

Por el número de grupos: Analítico.

Se trata de un estudio de cohorte prospectiva.

La cohorte estará constituida por pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho. El punto cero iniciará con el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho mediante el electrocardiograma (hora en que se tomó el electrocardiograma). La exposición consistirá en el daño ventricular derecho evaluado por tres variables ecocardiográficas: TAPSE, Onda S' tricuspídea y deformación ventricular derecha.

VII. IV. Criterios de selección para integrar la cohorte:

1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes ingresados a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho de acuerdo a la definición universal, que contempla lo siguiente:
 1. Detección de la elevación o caída de un biomarcador cardiaco preferiblemente troponina cardiaca con al menos un valor por arriba de la percentil 99 del límite de referencia más
 2. Al menos uno de los siguientes puntos: síntomas de isquemia, cambios significativos en el segmento ST o nuevo bloqueo completo de rama izquierda, desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG, evidencia imagenológica de pérdida reciente de miocardio viable o un nuevo trastorno segmentario en la movilidad
 3. Elevación del segmento ST de ≥ 0.05 mV en la derivación V4R
- b. Mayores de 18 años de edad.
- c. Cualquier género.
- d. Con consentimiento informado para participar en el estudio.

2. Criterios de No Inclusión:

- a. FEVI menor al 50%.

- b. Enfermedad renal crónica estadio 5 (KDOQI) conocida previa al infarto.
- c. Pacientes con tiempo de isquemia mayor a 24 horas. El tiempo de isquemia se refiere al tiempo transcurrido desde que empezó el dolor torácico o equivalente anginoso hasta el diagnóstico de la enfermedad. En el caso de pacientes con varios episodios de dolor, se considera que el tiempo de isquemia inicia con el episodio de dolor más intenso, que es el que habitualmente lleva al paciente a solicitar atención de la salud.
- d. Pacientes con cardiopatías congénitas
- e. Estenosis aórtica severa (área valvular $<1 \text{ cm}^2$).
- f. Estenosis mitral (área valvular $<1.5 \text{ cm}^2$).
- g. Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.
- h. Con infecciones del tracto urinario conocidas.
- i. Que se espere tendrán un internamiento menor a 24 horas.

3. Criterios de Eliminación:

- a. Pacientes en quienes no se pueda realizar el estudio ecocardiográfico completo por características técnicas como mala ventana acústica
- b. Sujetos que deseen salir del estudio.
- c. Pacientes con estudios de laboratorio incompletos (pacientes sin determinación de BUN y creatinina al ingreso).
- d. Pacientes que durante el seguimiento a 7 días desarrollen complicaciones como choque séptico, necesidad de revascularización quirúrgica o cualquier otra que se sabe ocasiona lesión renal aguda.

VII. V. Estudios paraclínicos.

1. Estudio de ecocardiografía:

- a) Se realizará ecocardiograma transtorácico a los pacientes al ingresar a la unidad coronaria con las técnicas convencionales (bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular). Los estudios serán realizados en posición decúbito supino y lateral izquierda. Se obtendrán medidas convencionales en los ejes largo, corto, apical y subcostal estandarizadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía³² incluyendo la función ventricular derecha (TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación longitudinal global sistólica ventricular derecha). Cada medición se realizará en tres ciclos consecutivos (es decir, se guardarán 3 latidos consecutivos completos) y se tomará el promedio como resultado final.
- b) Los resultados de los estudios serán anotados en las hojas de recolección de datos.
- c) Los estudios serán guardados en un disco duro externo solamente con el número del paciente, no se anotará el nombre del paciente para mantener la confidencialidad.
- d) Evaluación de la variabilidad intraobservador: Al completarse el tamaño de la muestra, se escogerán aleatoriamente 10 estudios realizados por cada uno de los 2 ecocardiografistas. Dichos estudios se volverán a analizar por el ecocardiografista que los había realizado inicialmente, teniendo en cuenta que hayan pasado por lo menos 2 semanas desde que se realizó el primer estudio; el ecocardiografista no conocerá el nombre del paciente ni tendrá acceso a los primeros resultados. Se compararán los resultados de los primeros estudios con los segundos para evaluar la variabilidad intraobservador.
- e) Evaluación de la variabilidad interobservador: Cada ecocardiografista analizará 10 de los estudios que no había realizado inicialmente; el ecocardiografista no conocerá el nombre del paciente ni tendrá acceso a los primeros resultados. Se compararán los resultados de ambos ecocardiografistas para evaluar la variabilidad interobservador.
- f) Se utilizará un equipo Phillips iE33 el cual cuenta con los transductores y software necesario para las mediciones establecidas.

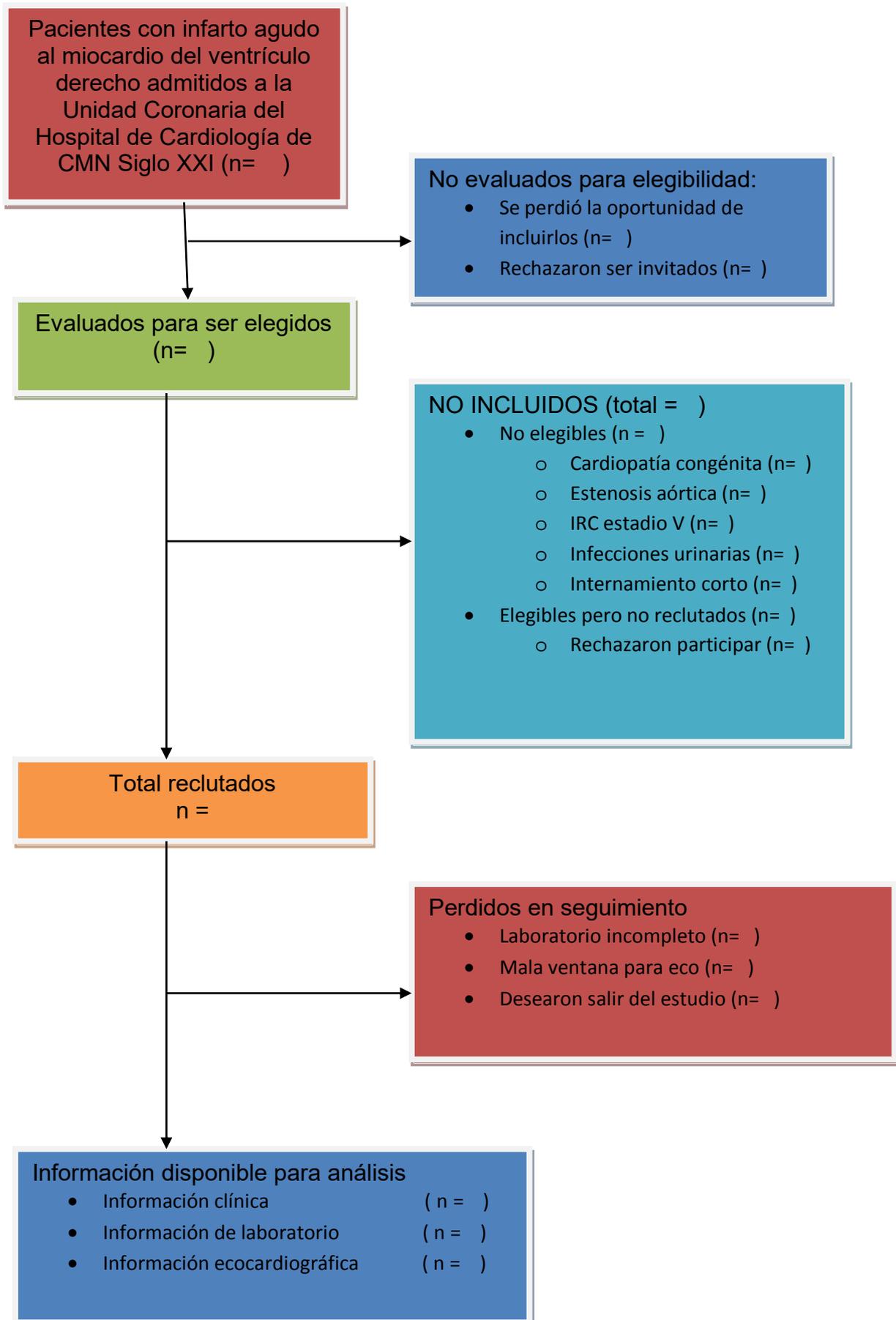
2. Análisis de laboratorio:

- a) Se realizarán mediciones de creatinina y BUN en la primera hora de la llegada del paciente al servicio de urgencias.
- b) Se repetirán mediciones de creatinina y BUN en la mañana siguiente y posteriormente cada 24 horas hasta completar 7 días de seguimiento (como habitualmente se hace en la atención rutinaria de estos pacientes).
- c) Se anotarán los resultados de las mediciones de creatinina y BUN en la hoja de recolección de datos. Dichos resultados se copiarán directamente de las hojas de resultados de laboratorios del expediente clínico.
- d) Se comparará cada una de las determinaciones de creatinina con la basal para determinar si el paciente desarrolló o no lesión renal aguda.
- e) El laboratorio del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI realiza periódicamente controles de calidad de las mediciones bioquímicas.

VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Excursión del anillo tricuspídeo (TAPSE)	Es el desplazamiento del plano valvular tricuspídeo secundario a la contracción de las fibras longitudinales del miocardio, evaluado en modo M.	Mediante un eje apical de 4 cámaras se medirá en modo M el desplazamiento del plano valvular tricuspídeo durante la sístole.	Independiente	Cuantitativa Continua	Milímetros
Onda S' tricuspídea	Es la velocidad a la que se desplaza el anillo tricuspídeo hacia la punta del corazón durante la sístole, debido a la contracción de las fibras longitudinales del miocardio; se mide con Doppler tisular.	En un eje apical 4 cámaras con Doppler tisular, se coloca el volumen muestra del Doppler pulsado en el anillo tricuspídeo y se mide la velocidad máxima durante la sístole.	Independiente	Cuantitativa continua	Cm/seg
Deformación longitudinal global sistólica del ventrículo derecho	Es el porcentaje de deformación del miocardio, se evalúa mediante la división de la distancia final menos la distancia inicial entre dos puntos, dividido por la distancia inicial y se da en unidades de porcentaje	Mediante un eje apical 4 cámaras dirigido al ventrículo derecho, se selecciona la unión del anillo tricuspídeo con el septum, la unión del anillo tricuspídeo con la pared lateral, y finalmente la punta. Se utilizará el software QLAB versión 10.2, que forma parte del equipo de ecocardiografía. Este software detecta el borde del miocardio y calcula de manera automatizada la deformación ventricular.	Independiente	Cuantitativa continua	Porcentaje.
Lesión renal aguda	Es el daño agudo sufrido por el riñón y se evalúa mediante el aumento de creatinina o la disminución del flujo urinario	Es la elevación de ≥ 1.5 veces la creatinina basal; o una elevación mayor o igual a 0.3 mg/dl durante el seguimiento a 7 días.	Dependiente	Cualitativa nominal	0 = ausente 1 = presente
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotará de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1 = hombre
Tasa de filtración glomerular	Es la cantidad de sangre que filtra un riñón en un minuto	Se calculará de acuerdo a la fórmula CKD-EPI, se determinará presente cuando esté entre 15 y 29 ml/min. Ausente si es mayor o igual a 30 ml/min.	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Hemoglobina	Compuesto complejo de	Se tomará el primer valor de hemoglobina	Potencialmente	Cuantitativa	g/dl

	proteínas y hierro presente en eritrocitos que transporta oxígeno	reportado en el expediente	confusora	continua	
Uso IECAs o ARA	Medicamentos que evitan el efecto de la hormona angiotensina II mediante la inhibición de sus síntesis o el bloqueo de sus receptores	Se documentará en el expediente clínico si el paciente recibe por lo menos una dosis de este tipo de medicamentos	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiera en el interrogatorio	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Hipotensión arterial / Uso de aminos	Disminución de la presión sanguínea que puede ocasionar disminución de la perfusión de órganos y tejidos	Presión arterial sistólica menor a 90 mmHg que persiste por lo menos 15 minutos o requiere tratamiento con vasopresores como dopamina, dobutamina, etc.	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Dosis de diurético usada durante el internamiento	Es la cantidad de diurético de asa usada por día como parte del tratamiento del paciente	Se anotará el número total de mg de Furosemide administrados por día al paciente.	Potencialmente confusora	Cuantitativa continua	Mg/día
Aparición de fibrilación auricular durante el internamiento	Aparición de arritmia sostenida caracterizada por la contracción anormal de las aurículas de 400-600x' con respuesta ventricular variable	Paciente que durante el internamiento desarrolle taquiarritmia supraventricular del tipo de la fibrilación auricular documentada en electrocardiograma	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Aparición de bloqueo atrioventricular avanzado	Aparición de trastorno en la conducción entre aurículas y ventrículos.	Se catalogará como presente cuando aparezca un bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz II o bloqueo auriculoventricular de tercer grado	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Diabetes mellitus	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Documentación en el expediente de que el paciente tenga el antecedente o lo refiere en el interrogatorio	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Uso de medio de contraste	Administración intravenosa de medios de contraste como medio diagnóstico mediante angiografía coronaria	Puede estar presente o ausente. En caso de estar presente se cuantificará el total de mililitros	Potencialmente confusora	Cuantitativa continua	Mililitros.
Éxito del tratamiento de reperfusión	Acciones terapéuticas destinadas a restablecer la circulación coronaria afectada en el infarto al miocardio	Existe tratamiento de reperfusión farmacológico cuando se administra un trombolítico con objeto de restablecer la circulación coronaria. Existe tratamiento por intervención coronaria percutánea (ICP) cuando se realiza una coronariografía con objeto de demostrar la oclusión coronaria y liberarla. Se considerará tratamiento exitoso cuando estén presentes los siguientes criterios, independientemente del tipo de tratamiento: 1) reducción de al menos el 50% de la elevación del ST. 2) Mejoría significativa del dolor.	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal	0=sin éxito 1 = con éxito
Tiempo de isquemia	Tiempo desde el inicio de dolor torácico o equivalente anginoso hasta el diagnóstico.	El tiempo de isquemia forma parte del interrogatorio habitual de los pacientes con síndromes coronarios. Se interrogará cuando empezó el dolor torácico o equivalente anginoso y se contará en horas desde ese momento hasta el diagnóstico.	Potencialmente confusora	Cuantitativa discreta	Horas.



Pacientes con infarto del ventrículo derecho de la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología CMN SigloXXI

Criterios de selección
Carta de consentimiento informado

Realización de ecocardiograma (TAPSE, onda S' tricuspídea, deformación longitudinal sistólica del ventrículo derecho).
Determinación basal de creatinina y BUN.

Medición diaria de creatinina y BUN durante 7 días.

(+)

Lesión renal aguda

(-)

Sin lesión renal aguda

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- A) Se contará con colaboradores en la Unidad Coronaria del Hospital donde se realizará el estudio. A todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección, el investigador Juan Betuel Ivey Miranda les explicará el protocolo que se está realizando y les invitará a participar y en caso de aceptar se firmará carta de consentimiento informado (Ver apartado de Aspectos Éticos para descripción de condiciones en las que se realiza la obtención del consentimiento informado).
- B) En caso de que el paciente haya aceptado participar en el estudio y haya firmado la carta de consentimiento informado, el investigador Juan Betuel Ivey Miranda registrará las variables clínicas basales en la hoja de recolección de datos y corroborará que se hayan solicitado los estudios de laboratorio que forman parte de la atención normal (incluyendo creatinina, BUN y hemoglobina), en caso de no ser así se solicitarán de inmediato. Los resultados de dichos estudios serán anotados en la hoja de recolección de datos en la columna de **“muestras de día 0”**.
- C) El ecocardiograma se realizará cuando el paciente ingrese a la unidad coronaria de acuerdo al apartado: “VII. V. Estudios paraclínicos”. Dicho estudio solo se realizará una vez (al ingreso a la unidad coronaria). El ecocardiografista estará ciego a la variable de resultado puesto que todavía no ha ocurrido.
- D) Se verificará que se soliciten los estudios de laboratorio (creatinina y BUN durante los siguientes 7 días).
- E) En la mañana siguiente se realizarán las mediciones de creatinina y BUN (**muestras de día 1**) las cuales forman parte de la atención normal de estos pacientes, las cuales se registrarán en la hoja de recolección de datos.
- F) A partir de entonces se realizarán mediciones cada 24 horas creatinina y BUN hasta completar los siete días de seguimiento; el investigador Juan Betuel Ivey Miranda anotará los resultados en la hoja de recolección de datos. De este modo se obtendrán ocho determinaciones de creatinina y BUN (días 0 a 7). En el caso de que existan varias determinaciones de creatininas en el mismo día, se anotará la más alta (muestras de día 1 a 7).
- G) Al terminar el seguimiento de cada paciente, se comparará la medición basal de creatinina con las subsecuentes para determinar si el paciente cumple o no la variable de desenlace. El investigador Juan Betuel Ivey Miranda determinará si el paciente si el paciente cumple con el criterio de lesión renal aguda de acuerdo a la definición operacional. Para que la definición de lesión renal aguda sea consistente con las publicaciones que anteceden a ésta en la literatura, solo se considerará el cambio en la creatinina como criterio único para definir si el paciente sufrió o no tal desenlace.
- H) Una vez obtenida toda la información de los pacientes se procederá a realizar el análisis de información final. Los pacientes que hayan fallecido y los que se hayan perdido durante el seguimiento se analizarán por separado.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) Se hará un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, y se verá si existen valores “missing”.
- b) El análisis descriptivo será, para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se resumirá con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.
- c) Para las variables cuantitativas con distribución normal se compararán medias con la prueba t de Student para grupos independientes. Para aquellas con distribución no normal se compararán medianas con U de Mann-Whitney.
- d) Para variables nominales se contrastarán las proporciones con χ^2 o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas ≤ 5 .
- e) En todos los casos se considerará estadísticamente significativa una $p < 0.05$.
- f) Se explorarán las variables independientes y se elegirá el valor de corte para generar variables dicotómicas a partir de ese valor.
- g) **Para la prueba de hipótesis se calculará incidencia acumulada en los dos grupos generados mediante el valor de corte; posteriormente se calculará riesgo relativo para cada una de las variables independientes con intervalo de confianza al 95%.**
- h) Se evaluarán variables potencialmente confusoras mediante análisis estratificado de Mantel-Haenszel
- i) Para la evaluación de la variabilidad intraobservador e interobservador se usará coeficiente de correlación intraclass.
- j) Para el análisis estadístico se usará el programa Stata SE versión 12.0.

X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trata de un estudio observacional (sin maniobra del investigador).

1. Riesgo de la investigación: el riesgo del estudio de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación es: sin riesgo,³⁹ ya que los estudios de laboratorio y ecocardiograma que se realizarán forman parte de la atención normal de los pacientes. Por lo tanto el riesgo-beneficio de la investigación es favorable. Todos los procedimientos que se lleven a cabo en el presente proyecto de investigación se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.
2. Contribuciones y beneficios: El presente estudio es exploratorio y los participantes no recibirán beneficio directo, sin embargo se espera que los resultados de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa que podría brindar la oportunidad de detectar a pacientes en riesgo de tener complicaciones. Por lo tanto, consideramos que el riesgo de la investigación antes mencionado, no es mayor que el beneficio de contribuir al conocimiento en este campo.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizaremos que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios de ecocardiograma serán plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Asignaremos un número de folio a cada participante, 2) Capturaremos la información de acuerdo a ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación (datos de la hoja de recolección, ecocardiograma se guardará en un sitio al que sólo el investigador principal tendrán acceso. A este respecto, además se les informará a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les darán a conocer ni a ellos, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
4. Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio del mismo, se solicitará consentimiento informado. Éste le será

solicitado al familiar, ya que por la patología propia no se pedirá al paciente. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado será impreso y firmado por duplicado con una copia para el familiar. La invitación a participar en este estudio se realizará por los colaboradores, quienes no estarán involucrados en la atención de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.

5. Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que lleguen a la Unidad Coronaria el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplan los criterios de inclusión, se les invitará a participar en el estudio. De ninguna manera se dejarán de invitar ni se dará preferencia de algún paciente sobre otro.

Este estudio estará apegado a los principios éticos dado que cuenta con validez científica al ser realizada por especialistas en las áreas de Cardiología, Ecocardiografía y Nefrología; además de que uno de los colaboradores cuenta con experiencia en la metodología del proyecto. Las muestras sanguíneas obtenidas para la investigación serán siempre menores a 5ml y forman parte de la atención normal del paciente. Así mismo el protocolo será evaluado por un grupo independiente (Se registrará el protocolo en el CLIES correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI). Se buscará el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detecta alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitará la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica.

XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

1. RECURSOS MATERIALES.

El estudio se llevará a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios paraclínicos que se utilizarán forman parte de la atención del paciente (creatinina, bun, ecocardiograma), con excepción del enfoque del ecocardiograma a la evaluación de la función del ventrículo derecho.

Los consumibles de oficina, equipo de cómputo para recolección de la información y análisis de la información correrán a cargo del equipo investigador.

La Unidad Coronaria cuenta con un ecocardiógrafo Hewlett-Packard Sonos 5500/Philips que tiene las herramientas necesarias para el análisis del estudio.

2. RECURSOS HUMANOS

Los integrantes del presente trabajo incluyen:

- Dos médicos especialistas en Cardiología y Ecocardiografía.
- Un médico especialista en Cardiología Clínica.
- Un médico especialista en Nefrología.

3. RECURSOS FINANCIEROS

Los recursos materiales para los estudios paraclínicos forman parte de la atención de estos pacientes y se encuentran en el IMSS. Los recursos adicionales como uso de papelería, equipo de cómputo correrán a cargo de los investigadores, por lo cual no serán necesarios más recursos financieros.

Factibilidad del estudio:

El estudio actual es factible dado que la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia con un alto volumen de pacientes con síndromes coronarios agudos. Tal como se comentó en el marco teórico, se esperan aproximadamente 85 pacientes al año con infarto ventricular derecho; para el presente estudio se necesitarán 72 pacientes.

El uso del ecocardiograma forma parte de la atención de estos pacientes y en dicho servicio se cuenta con cardiólogos ecocardiografistas capacitados para dicha evaluación.

La realización de los estudios de creatinina y BUN forma parte de la atención normal de estos pacientes.

XIII. RESULTADOS

XIII. A. Características de los pacientes.

Del 1º de junio de 2015 al 27 de enero de 2016 ingresaron 69 pacientes a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con extensión al ventrículo derecho (de acuerdo a los criterios de inclusión). De estos pacientes, se perdió la oportunidad de incluir a uno, uno presentaba insuficiencia renal crónica estadio V y cuatro tuvieron baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, quedando 63 pacientes. Figura 1.

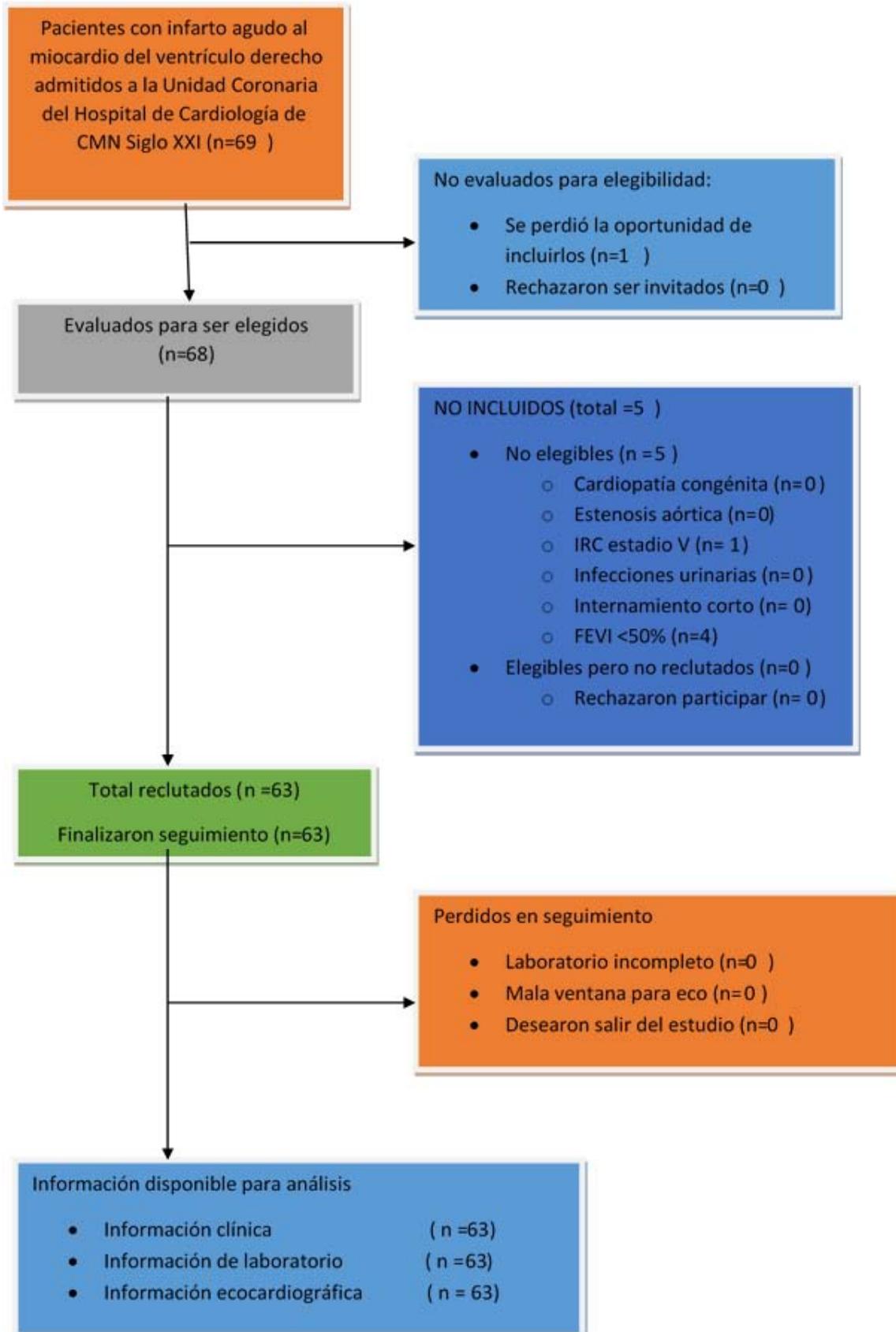


FIGURA 1. Diagrama de reclutamiento y seguimiento de los pacientes

La única variable en la que se presentaron datos missing fue el uso de medio de contraste, la cual fue manejada mediante imputación de la medida de resumen apropiada de acuerdo a la distribución. El número de datos missing fue menor al 10%.

Las características clínicas, estudios de laboratorio y ecocardiograma basal de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes.	
Variable	n=63
Edad (años)	66.4 ±10.3
Género	
Masculino	41 (65%)
Femenino	22 (35%)
Antecedentes	
Diabetes mellitus	34 (54%)
Hipertensión arterial sistémica	45 (71%)
Dislipidemia	23 (37%)
Tabaquismo	42 (67%)
Tasa de filtración glomerular entre 15-29 ml/min	2 (3%)
Medicación actual	
IECAs o Bloqueadores ARA2	39 (62%)
Betabloqueadores	10 (16%)
Estatinas	14 (22%)
Ác. Acetilsalicílico	8 (13%)
Estudios de laboratorio	
Creatinina (mg/dl)	1.0 (0.8 – 1.2)
Urea (mg/dl)	40 (28 – 51)
Hemoglobina (g/dl)	14.2 ±1.4
Presentación clínica	
Frecuencia cardiaca (lpm)	76 ± 17
Presión arterial sistólica (mmHg)	124 ± 30
Presión arterial diastólica (mmHg)	73 ± 14
Tiempo de isquemia (horas)	5 (3-11)
Ecocardiograma	
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)	60 ± 5
TAPSE (mm)	17.8 ± 4.0
S' tricuspídea (cm/seg)	10.8 ± 2.6
Deformación longitudinal del ventrículo derecho (%)	-16.9 ± 4.5
Tratamiento	
Uso de diurético de asa	19 (30%)
Trombolisis	29 (63%)
Intervención coronaria percutánea	56 (89%)
Mililitros de contraste usados	150 (95-200)
Éxito de tratamiento de reperfusión	48 (76%)
Complicaciones	
Hipotensión, choque o necesidad de aminas	24 (38%)
Bloqueo AV avanzado	17 (27%)
Fibrilación auricular	5 (8%)
Lesión renal aguda (total)	22 (35%)
Lesión renal aguda AKI 1	15 (24%)
Lesión renal aguda AKI 2	7 (11%)
Lesión renal aguda AKI 3	0 (0%)

Los valores son expresados como n (%), media ± desviación estándar, mediana (cuartil1 – cuartil3)

XIII. B. Función ventricular derecha evaluada por ecocardiograma (TAPSE, S' y deformación).

A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma completo para evaluar la función ventricular derecha. Las tres variables estuvieron significativamente correlacionadas entre sí (TAPSE y S' tricuspídea $R=0.65$ $p < 0.001$; TAPSE y deformación ventricular derecha $R= 0.71$ $p < 0.001$; S' tricuspídea y deformación ventricular derecha $R=0.52$ $p < 0.001$).

Se decidió dicotomizar las variables TAPSE y S' tricuspídea de acuerdo al valor normal reportado en las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.³² Se considera anormal un valor de TAPSE < 17 mm, y se considera anormal un valor de S' tricuspídea < 9.5 cm/seg. Respecto a la deformación del ventrículo derecho, no existe un valor que haya sido definido como normal; las mismas guías recomiendan como posible valor normal -29 ± 4.5 aunque aún existe amplia variabilidad, en parte debido a los diferentes tipos de software utilizados; consideramos usar un valor de corte de -15.5 que corresponde a 3 desviaciones estándar por debajo de lo normal, el cual se ha usado en otras publicaciones.³⁵

De acuerdo a dichos valores de corte, 23 pacientes tenían TAPSE bajo (37%); 17 pacientes tenían onda S' tricuspídea baja (27%); y 23 pacientes tenían deformación ventricular baja (37%).

En la tabla 2 se comparan las características basales contra los grupos con menor y mayor TAPSE.

Tabla 2. Comparación de las características de los pacientes de acuerdo a la función del ventrículo derecho por TAPSE			
	TAPSE normal n=40	TAPSE bajo n=23	Valor de p
Edad (años)	67 (60 – 71)	67 (60 – 75)	0.892*
Género masculino	26 (65%)	15 (65%)	0.986†
Diabetes mellitus	22 (55%)	12 (52%)	0.828†
Hipertensión arterial sistémica	28 (70%)	17 (74%)	0.741†
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.8 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.6)	0.115*
TFG calculada por fórmula de MDRD (ml/min/1.73m ²)	86 (68 – 102)	81 (61 – 101)	0.770*
Hemoglobina (g/dl)	14.6 (13.5–15.4)	13.7(13.2-14.9)	0.112*
Presión arterial sistólica (mmHg)	132 (110 – 150)	113 (90 – 138)	0.028*
Tiempo de isquemia (horas)	4 (3 – 7)	11 (6 – 20)	<0.001*
Éxito de tratamiento de reperfusión	34 (85%)	14 (61%)	0.030†
Medio de contraste (ml)	150 (105 – 190)	150 (120 – 200)	0.664*
Hipotensión, choque o uso de aminas	8 (20%)	16 (70%)	<0.001†
Bloqueo AV avanzado	6 (15%)	11 (48%)	0.005†
Lesión renal aguda	8 (20%)	14 (61%)	0.001†
Los valores son expresados como n (%), media ± desviación estándar, mediana (cuartil1 – cuartil3)			
*De acuerdo a U de Mann-Whitney			
†De acuerdo a prueba de Chi cuadrada			

Al comparar los pacientes con menor y mayor TAPSE se observa que aquellos con TAPSE bajo tuvieron menor presión arterial sistólica a su llegada al servicio de Urgencias, mayor tiempo de isquemia, mayor proporción de hipotensión, choque o uso de aminas, así como mayor proporción de bloqueo AV avanzado y lesión renal aguda.

XIII. C. Lesión renal aguda.

De los 63 pacientes estudiados, 22 sufrieron lesión renal aguda durante el seguimiento a 7 días. La incidencia acumulada del total de los pacientes es del 35% en 7 días. Del total de pacientes con lesión renal aguda, 15 tuvieron lesión renal aguda AKI-1 (24%) y 7 tuvieron lesión renal aguda AKI-2 (11%); ningún paciente tuvo lesión renal aguda AKI-3. En la tabla 3 se resumen las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de lesión renal aguda.

Tabla 3. Comparación de las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo de lesión renal aguda			
	Sin lesión renal n=41	Con lesión renal n=22	Valor de p
Edad (años)	65 (58-70)	70 (60-80)	0.052*
Género masculino	25 (61%)	16 (72%)	0.351†
Diabetes mellitus	23 (56%)	11 (50%)	0.643†
Hipertensión arterial sistémica	29 (71%)	16 (72%)	0.867†
Creatinina (mg/dl)	0.88 (0.7 – 1.0)	1.01 (0.79 – 1.3)	0.082*
MDRD (ml/min/1.73m ²)	89 (71 – 101)	71 (57 – 103)	0.074*
Hemoglobina (g/dl)	14.4 (13.6-15.1)	13.7 (12.8-15.1)	0.248*
Presión arterial sistólica (mmHg)	130 (105 – 148)	125 (100 – 140)	0.516*
Tiempo de isquemia (horas)	3 (5 – 8)	7 (4 – 20)	0.041*
Éxito tratamiento reperfusión	33 (80%)	15 (68%)	0.274†
Medio de contraste (ml)	150 (100 – 180)	150 (130 – 200)	0.313*
Hipotensión, choque/aminas	11 (26%)	13 (59%)	0.012†
Bloqueo AV avanzado	8 (20%)	9 (41%)	0.068†
TAPSE (mm)	19 (17 – 21)	14.5 (12.5 – 18)	<0.001*
S' tricuspídea (cm/seg)	11.1 (10 – 12.9)	9.5 (8.7 – 10.9)	0.001*
Deformación del VD (%)	-18.2 (-21 – -15.6)	-13.4 (-17 – -12)	<0.001*

Los valores son expresados como n (%), media ± desviación estándar, mediana (cuartil1 – cuartil3)

*De acuerdo a U de Mann-Whitney.

†De acuerdo a prueba de Chi cuadrada

En la tabla 4 se resume el riesgo relativo de desarrollar lesión renal aguda para cada uno de los grupos de acuerdo a las variables ecocardiográficas.

Tabla 4. Cálculo de riesgo relativo para el desarrollo de lesión renal aguda de acuerdo a TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación ventricular derecho.			
	Riesgo relativo	IC 95%	Valor de p
TAPSE bajo (<17 mm)	3.0	1.5 – 6.1	0.0011
S' tricuspídea baja (<9.5 cm/s)	2.7	1.5 – 5.0	0.0026
Baja deformación (>-15.5%)	3.2	1.5 – 6.8	0.0009

Con la información actual se observa que los pacientes con TAPSE bajo tuvieron 3.0 veces el riesgo de desarrollar lesión renal aguda (IC 95% 1.5 – 6.1), en comparación con los que tuvieron TAPSE normal. De manera similar, los pacientes con S' tricuspídea baja tuvieron 2.7 veces el riesgo de desarrollar lesión renal aguda (IC 95% 1.5 – 5.0) en comparación con los que tuvieron S' tricuspídea normal. Así mismo, los pacientes que tuvieron baja deformación del ventrículo derecho tuvieron 3.2 veces el riesgo de desarrollar lesión renal aguda (IC 95% 1.5 – 6.8) en comparación con los que tuvieron mejor deformación del ventrículo derecho.

En la tabla 5 se resume el riesgo relativo de desarrollar lesión renal aguda para el resto de las variables que se asocian al desarrollo de lesión renal aguda.

Tabla 5. Cálculo de riesgo relativo para el desarrollo de lesión renal aguda en el resto de las variables de interés.

	Riesgo relativo	IC 95%	Valor de p
Edad mayor a 65 años	1.7	0.8 – 3.6	0.140
Género masculino	1.4	0.6 – 3.1	0.351
Diabetes mellitus	0.85	0.4 – 1.7	0.643
Hipertensión arterial sistémica	1.1	0.5 – 2.3	0.867
Hemoglobina <14.4 (g/dl)	1.3	0.6 – 2.6	0.514
MDRD <60 ml/min	2.5	1.4 – 4.5	0.011
Tiempo de isquemia >12 hr	2.8	1.5 – 5.1	0.004
Uso de IECA o ARA	1.6	0.8 – 3.2	0.22
Uso de diurético	1.9	1.0 – 3.7	0.053
Uso de contraste >200ml	1.8	0.8 – 4.0	0.186
Fracaso de tratamiento de reperfusión	1.5	0.8 – 3.0	0.274
Hipotensión, choque o uso de aminas	2.3	1.2 – 4.6	0.012
Bloqueo AV avanzado	1.9	0.98 – 3.6	0.068
Fibrilación auricular	1.8	0.8 – 4.1	0.220

En este estudio se observa que, los pacientes con tiempo de isquemia mayor a 12 horas tuvieron mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda con un riesgo relativo de 2.8 (IC 95% 1.5 – 5.1). De la misma manera los pacientes que desarrollaron hipotensión, choque, o requirieron aminas tuvieron 2.3 veces el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, en comparación con los demás (IC 1.2 – 4.6). El uso de diurético y el bloqueo AV avanzado que requirió marcapasos transitorio tuvieron una fuerte tendencia hacia la significancia estadística de asociarse con mayor riesgo de lesión renal aguda.

XIII. D. Análisis de la asociación ajustada.

Dado que existen variables que pueden confundir la asociación encontrada entre los predictores ecocardiográficos mencionados (TAPSE, S' tricuspídea, deformación del ventrículo) y el desarrollo de lesión renal aguda, se evaluó la asociación ajustada mediante el análisis estratificado de Mantel-Haenszel. En la tabla 6 se resume el riesgo relativo por estratos, el valor de "p" de homogeneidad, el riesgo relativo ajustado y su intervalo de confianza al 95%. Se recuerda que en esta prueba estadística, la hipótesis nula establece que el riesgo en ambos estratos es igual, de manera que si el valor de "p" es mayor a 0.05, no existe evidencia para rechazar la hipótesis nula, concluyendo por lo tanto que el riesgo en ambos estratos no es diferente, y por lo tanto no existe interacción (modificación del efecto).

Tabla 6. Cálculo de riesgo relativo de TAPSE de acuerdo al análisis estratificado.

Variable	RR estrato "no"	RR estrato "sí"	Valor de p (homogeneidad)	RR ajustado*	IC 95%
Edad mayor a 65 años	3.9	2.9	0.718	3.1	1.6 – 6.3
Género masculino	3.5	2.9	0.820	3.0	1.5 – 6.1
Diabetes mellitus	4.4	2.2	0.354	3.0	1.5 – 6.2
Hipertensión arterial sistémica	4	2.7	0.646	3.0	1.5 – 6.1
Tiempo de isquemia >12 hr	2.3	1.6	0.663	2.0	1.0 – 4.4
Uso de IECA o ARA	2.8	4	0.632	3.1	1.5 – 6.2
Uso de diurético	2.7	2.9	0.911	2.8	1.3 – 5.8
Uso de contraste >200ml	1.9	2.2	0.853	2.1	0.9 – 4.6
Fracaso de tratamiento de reperfusión	3.6	1.7	0.312	2.8	1.4 – 5.6
Hipotensión, choque o uso de aminas	2.3	2.8	0.823	2.5	1.1 – 6.0
Bloqueo AV avanzado	2.4	4.4	0.547	2.9	1.3 – 6.8
Fibrilación auricular	3.2	1.3	0.320	2.9	1.5 – 5.7
*Riesgo relativo ajustado de acuerdo a la prueba de Mantel-Haenszel.					

Tal como se observa, en todos los casos el valor de "p" de homogeneidad es mayor a 0.05, por lo que se concluye que ninguna variable es modificadora de efecto de la asociación entre TAPSE y el desarrollo de lesión renal aguda.

Posteriormente se analiza si existe efecto de confusión al comparar el riesgo relativo crudo y el riesgo relativo ajustado. Por convención, se acepta que existe confusión si el riesgo relativo ajustado cambia más de 20% en comparación con el riesgo relativo crudo. En la tabla 7 se resume el riesgo relativo crudo, ajustado y la conclusión sobre el efecto que ejercen las variables sobre la asociación entre TAPSE y el desarrollo de lesión renal aguda.

Tabla 7. Cálculo de riesgo relativo de TAPSE crudo y ajustado por cada una de las covariables de interés

Variable	RR crudo	RR ajustado	IC 95% del RR ajustado	Cambio entre RR crudo y ajustado	Efecto de la variable sobre la asociación
Edad mayor a 65 años	3.0 (1.5-6.1)	3.1	1.6 – 6.3	3%	Ninguno
Género masculino	3.0 (1.5-6.1)	3.0	1.5 – 6.1	0%	Ninguno
Diabetes mellitus	3.0 (1.5-6.1)	3.0	1.5 – 6.2	0%	Ninguno
Hipertensión arterial sistémica	3.0 (1.5-6.1)	3.0	1.5 – 6.1	0%	Ninguno
MDRD <60ml/min	3.0 (1.5-6.1)	2.8	1.4 – 5.5	7%	Ninguno
Tiempo de isquemia >12 hr	3.0 (1.5-6.1)	2.0	1.0 – 4.4	33%	<i>Confusión</i>
Uso de IECA o ARA	3.0 (1.5-6.1)	3.1	1.5 – 6.2	3%	Ninguno
Uso de diurético	3.0 (1.5-6.1)	2.8	1.3 – 5.8	7%	Ninguno
Uso de contraste >200ml	3.0 (1.5-6.1)	2.1	0.9 – 4.6	30%	<i>Confusión</i>
Fracaso de tratamiento de reperfusión	3.0 (1.5-6.1)	2.8	1.4 – 5.6	7%	Ninguno
Hipotensión, choque o uso de aminas	3.0 (1.5-6.1)	2.5	1.1 – 6.0	17%	Ninguno
Bloqueo AV avanzado	3.0 (1.5-6.1)	2.9	1.3 – 6.8	3%	Ninguno
Fibrilación auricular	3.0 (1.5-6.1)	2.9	1.5 – 5.7	3%	Ninguno

Respecto a la asociación ajustada entre TAPSE y el desarrollo de lesión renal aguda:

- La edad mayor a 65 años, género masculino, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, uso de IECAs o ARAs durante el internamiento, uso de diurético durante el internamiento, el fracaso en el tratamiento de reperfusión, la presencia de bloqueo AV avanzado, y la presencia de fibrilación auricular, no son variables confusoras ni modificadoras de efecto. Por lo tanto, el RR crudo de 3.0 (IC 1.5 – 6.1) es una adecuada interpretación de la magnitud de asociación entre TAPSE y lesión renal aguda, aún en presencia de las variables antes comentadas.

- El tiempo de isquemia mayor a 12 horas y el uso de contraste mayor a 200ml son variables confusoras, cuyos RR ajustados son 2.0 (IC95% 0.9-4.4), 2.1 (IC95% 0.9-4.6) y 2.5 (IC95% 1.1-6.0) respectivamente.

En la tabla 8 se resume para la onda S' tricuspídea, el riesgo relativo crudo, por estratos y ajustado, así como el efecto de las diferentes variables potencialmente confusoras. Lo mismo se resume para la deformación ventricular derecha en la tabla 9.

Tabla 8. Riesgo relativo entre S' tricuspídea baja y el desarrollo de lesión renal aguda.

Variable	RR estrato "no"	RR estrato "si"	Valor de p (homogeneidad)	RR crudo	RR ajustado	Cambio entre RR crudo y ajustado	Efecto de la variable sobre la asociación
Edad mayor a 65 años	4	2.2	0.398	2.7 (1.5-5.0)	2.6 (1.4-4.8)	4%	Ninguno
Género masculino	5.3	2.1	0.246	2.7 (1.5-5.0)	2.7 (1.4-5.1)	0%	Ninguno
Diabetes mellitus	3.3	2.2	0.537	2.7 (1.5-5.0)	2.7 (1.4 -5.3)	0%	Ninguno
Hipertensión arterial sistémica	2.6	2.7	0.939	2.7 (1.5-5.0)	2.7 (1.4-5.0)	0%	Ninguno
MDRD <60 ml/min	3.8	1.6	0.059	2.7 (1.5-5.0)	3.0 (1.6 – 5.2)	10%	Ninguno
Tiempo de isquemia >12 hr	3.5 (1.7-7.9)	1.2 (0.5-2.7)	0.062	2.7 (1.5-5.0)	2.2 (1.3-3.9)	18%	Ninguno
Uso de IECA o ARA	2.6	3.0	0.829	2.7 (1.5-5.0)	2.7 (1.5-5.0)	0%	Ninguno
Uso de diurético	2.7	2.1	0.640	2.7 (1.5-5.0)	2.4 (1.3-4.4)	11%	Ninguno
Uso de contraste >200ml	4.2	1.7	0.240	2.7 (1.5-5.0)	2.7 (1.2-5.9)	0%	Ninguno
Fracaso de tratamiento de reperfusión	3.8	1.2	0.07	2.7 (1.5-5.0)	2.4 (1.4-4.4)	11%	Ninguno
Hipotensión, choque o uso de aminos	3.4	1.6	0.246	2.7 (1.5-5.0)	2.0 (1.1-3.7)	26%	<i>Confusora</i>
Bloqueo AV avanzado	3.0	1.8	0.433	2.7 (1.5-5.0)	2.3 (1.2-4.4)	14%	Ninguno
Fibrilación auricular	2.8	1.3	0.396	2.7 (1.5-5.0)	2.5 (1.4-4.7)	7%	Ninguno

En la asociación ajustada entre onda S' tricuspídea baja y el desarrollo de lesión renal aguda, la variable de hipotensión, choque o aminos, cambia el RR ajustado más de 20%, sin embargo no se considera como variable confusora ya que forma parte de la cadena causal (la disfunción del ventrículo derecho genera hipotensión y choque).

Tabla 9. Riesgo relativo entre deformación ventricular derecha y el desarrollo de lesión renal aguda.							
Variable	RR estrato "no"	RR estrato "si"	Valor de p (homogeneidad)	RR crudo	RR ajustado	Cambio entre RR crudo y ajustado	Efecto de la variable sobre la asociación
Edad mayor a 65 años	3.2	3	0.946	3.2 (1.5-6.8)	3.1 (1.4-6.5)	3%	Ninguno
Género masculino	-	2.3	-	3.2 (1.5-6.8)	3.4	6%	Ninguno
Diabetes mellitus	3.8	2.7	0.671	3.2 (1.5-6.8)	3.2 (1.5-6.8)	0%	Ninguno
Hipertensión arterial sistémica	2.9	3.4	0.843	3.2 (1.5-6.8)	3.2 (1.5-6.8)	0%	Ninguno
MDRD <60 ml/min	3.4	1.9	0.423	3.2 (1.5-6.8)	2.7 (1.3-5.6)	15%	Ninguno
Tiempo de isquemia >12 hr	4.0 (1.4-11)	1.1 (0.4-2.7)	0.051	3.2 (1.5-6.8)	2.4 (1.2-4.9)	25%	<i>Confusora</i>
Uso de IECA o ARA	3.3	2.8	0.824	3.2 (1.5-6.8)	3.2 (1.5-6.6)	0%	Ninguno
Uso de diurético	2.3	4.5	0.510	3.2 (1.5-6.8)	3.0 (1.2-7.3)	6%	Ninguno
Uso de contraste >200ml	2.5	4.7	0.589	3.2 (1.5-6.8)	3.3 (1.1-9.6)	3%	Ninguno
Fracaso de tratamiento de reperfusión	4.5	1.5	0.143	3.2 (1.5-6.8)	3.0 (1.5-6.2)	6%	Ninguno
Hipotensión, choque o uso de aminos	2.9	2.7	0.918	3.2 (1.5-6.8)	2.8 (1.2-6.4)	13%	Ninguno
Bloqueo AV avanzado	3.4	2.3	0.628	3.2 (1.5-6.8)	3.0 (1.4-6.2)	6%	Ninguno
Fibrilación auricular	3.0	-	-	3.2 (1.5-6.8)	3.2 (1.4-7.2)	0%	Ninguno

Finalmente, en la asociación ajustada entre la deformación ventricular derecha y el desarrollo de lesión renal aguda, la variable de tiempo de isquemia mayor a 12 horas es confusora ya que el riesgo relativo ajustado cambia un 25%.

Análisis de la asociación ajustada con análisis multivariado

Se realizó análisis multivariado con regresión logística para evaluar si las variables ecocardiográficas predecían el desarrollo de lesión renal aguda aún en presencia de distintas variables que ejercían confusión o se sabe están asociadas al desarrollo de lesión renal aguda. Dado que el número de desenlaces fue de veintidós, se ingresaron al modelo máximo 4 variables independientes para mantener al menos una relación de 5 desenlaces por cada variable ingresada al modelo. Ingresaron al modelo solo las variables que tuvieron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado. El resultado se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Análisis univariado y multivariado para el desarrollo de lesión renal aguda.				
	Univariado		Multivariado*	
	OR	Valor de p	OR	Valor de p
TAPSE <17mm	6.2 (2.0-19)	0.002	6.3 (1.7-23)	0.006
S' tricuspídea menor a 9.5cm/s	5.8 (1.8-19.4)	0.004	8.0 (1.9-33)	0.004
Deformación ventricular derecha >-15.5%	6.7 (2.1-21)	0.002	4.8 (1.3-17.2)	0.016
Edad (años)	1.06 (1.01-1.12)	0.041	1.06 (0.99-1.1)	0.065
MDRD <60ml/min	5.9 (1.3-25)	0.019	8.0 (1.4-46)	0.019
Tiempo de isquemia >12 horas	4.1 (1.1-14.7)	0.030	2.6 (0.5-12)	0.22
Medio de contraste (ml)	1.6 (0.5-5.3)	0.393	----	----

*Modelo que incluyó edad, MDRD<60, tiempo de isquemia >12 horas y una de las variables ecocardiográficas.

De acuerdo al análisis multivariado, TAPSE, S' tricuspídea y la deformación ventricular derecha son predictores de lesión renal aguda incluso después de ajustar por la edad, la tasa de filtración glomerular estimada por MDRD y el tiempo de isquemia. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela ya que el número de desenlaces es pequeño y el análisis podría estar sobre ajustado.

XIII. E. Reproducibilidad (Variabilidad intra e interobservador).

Para evaluar la reproducibilidad de las variables ecocardiográficas se realizó CCI (coeficiente de correlación intraclase); ver manual de procedimientos para mayor detalle. Tanto para TAPSE, S' tricuspídea y deformación ventricular derecha, la variabilidad intra e interobservador fue mínima. En la tabla 11 se resume la información.

Tabla 11. Variabilidad intra e interobservador de acuerdo al coeficiente de correlación intraclase.

Variable	Intraobservador			Interobservador		
	CCI	IC95%	Valor de p	CCI	IC95%	Valor de p
TAPSE	0.974	0.910 – 0.993	<0.001	0.960	0.847 – 0.990	<0.001
S' tricuspídea	0.995	0.984 – 0.999	<0.001	0.995	0.983 – 0.999	<0.001
Deformación del VD	0.952	0.834 – 0.986	<0.001	0.919	0.675 – 0.980	<0.001

XIV. DISCUSIÓN.

En el trabajo actual, las variables ecocardiográficas TAPSE bajo (menor a 17 mm), onda S' tricuspídea baja (menor a 9.5 cm/seg) y deformación del ventrículo derecho bajo (mayor a -15.5%) estuvieron asociadas al desarrollo de lesión renal aguda en una cohorte de pacientes con infarto del ventrículo derecho y FEVI conservada.

En estudios previos se ha demostrado que la evaluación ecocardiográfica de la función sistólica del ventrículo derecho se asocia con diversos desenlaces. Por ejemplo, en una cohorte de pacientes con choque cardiogénico, el bajo TAPSE se asoció a mayor mortalidad a largo plazo.⁴⁰ De la misma forma, la velocidad de onda S' tricuspídea demostró tener sensibilidad y especificidad para detectar una fracción de expulsión del ventrículo derecho menor a 50%.³⁷ El estudio de la deformación del ventrículo derecho se asoció a una menor supervivencia a 5 años en una cohorte de pacientes con infarto al miocardio en la cara inferior.³⁵ Sin embargo, estos estudios fueron en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

En el contexto de infarto ventricular derecho, solo un estudio ha reportado asociación entre variables ecocardiográficas y lesión renal aguda. Tandon y colaboradores midieron TAPSE en cincuenta y dos pacientes con infarto ventricular derecho; demostraron una asociación estadísticamente significativa de desarrollar lesión renal aguda durante un seguimiento a tres días, si bien no se reportó la fuerza de asociación ni la variabilidad intra e interobservador de las variables ecocardiográficas.²⁷

En el estudio actual, encontramos que la mala función del ventrículo derecho evaluada por TAPSE, S' tricuspídea y deformación ventricular derecha, confiere un mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, aún después de estratificar por variables potencialmente confusoras.

Estos resultados son esperados desde el punto de vista teórico, ya que entre más tiempo tarde en restablecerse la circulación coronaria, más tiempo habrá de disfunción cardíaca y por lo tanto mayor probabilidad de que el riñón sufra daño.

Así mismo, la presencia de choque cardiogénico y/o uso de vasopresores, ejerció un efecto de confusión desde el punto de vista estadístico, si bien, al formar parte de la cadena causal no se considera como confusor desde el punto de vista de plausibilidad biológica.

En este estudio, los resultados sugieren que los pacientes con valores bajos de TAPSE, onda S' tricuspídea, o deformación ventricular derecha, tienen aproximadamente tres veces el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, en comparación con los que tienen valores normales aún después de ajustar por variables potencialmente confusoras.

XV. CONCLUSIONES.

Las variables ecocardiográficas TAPSE, onda S' tricuspídea y deformación del ventrículo derecho mostraron tener valor predictivo para el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho con FEVI conservada. Dado que el estudio ecocardiográfico se realiza de rutina a este tipo de pacientes, esto podrá ayudar al clínico a reconocer a aquellos con mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, y actuar en consecuencia.

XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-1598. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.001.
2. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(6):1273-1279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4067105>. Accessed July 17, 2014.
3. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-555. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
4. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
5. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez Bermúdez P, et al. Mexican Registry of Acute Coronary Syndromes. *Arch Cardiol México*. 2005;75(Suppl 1):S6-S32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001714>. Accessed March 26, 2015.
6. Boletín de estadísticas vitales 2011. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2011.
7. Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R, Ramos-Corrales MA, García-Aguilar J, Almeida-Gutiérrez E. [Risk stratified in the National Registry of Acute Coronary Syndromes at the IMSS]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;48(3):259-264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21192897>. Accessed March 28, 2015.
8. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(6):1223-1232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3680789>. Accessed March 26, 2015.
9. Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al. Right ventricular infarction as an

independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;328(14):981-988. doi:10.1056/NEJM199304083281401.

10. Castillo A. RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. *Arch* 2005;75.
<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Registro+Mexicano+de+Síndromes+Coronarios+Agudos#0>. Accessed March 26, 2015.
11. Borrayo-Sánchez G, Gutiérrez-Almeida E, Benitez-Pérez C, et al. Estratificación temprana en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Estudio ETIAM-ST. Primera fase. *Rev Mex Cardiol*. 2007;18(1):17-23.
12. Ondrus T, Kanovsky J, Novotny T, Andrsova I. Right ventricular myocardial infarction : From pathophysiology to prognosis. 2013;18(1):27-30.
13. McAlister F a, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004;109(8):1004-1009. doi:10.1161/01.CIR.0000116764.53225.A9.
14. Kellum J for the KAGWG. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. <http://www.karger.com/Article/FullText/339789>. Accessed April 18, 2014.
15. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A, et al. Relation of time to coronary reperfusion and the development of acute kidney injury after ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1131-1135.
doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.032.
16. Juárez-Herrera Ú, Jerjes-Sánchez C. Risk factors, therapeutic approaches, and in-hospital outcomes in Mexicans with ST-elevation acute myocardial infarction: the RENASICA II multicenter registry. *Clin Cardiol*. 2013;36(5):241-248.
doi:10.1002/clc.22107.
17. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid Regurgitation Contributes to Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2008;14(10):824-830.
doi:10.1016/j.cardfail.2008.07.236.
18. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033-1035. doi:10.1016/S0140-6736(88)91851-X.
19. Mielniczuk LM, Chandy G, Stewart D, et al. Worsening Renal Function and

Prognosis in Pulmonary Hypertension Patients Hospitalized for Right Heart Failure. *Congest Hear Fail.* 2012;18(3):151-157. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00275.x.

20. Borrayo-Sánchez G, Contreras-Rodríguez A, Careaga-Reyna G, Antezana-Castro J, Argüero-Sánchez R. Evaluation and proposal of a classification for ventricular systolic interdependence with atrioventricular plane displacement in patients with first acute myocardial infarct. *Cir Cir.* 72(6):465-470. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694052>. Accessed September 12, 2014.
21. Ronco C, Haapio M. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
22. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Steinvil A, et al. Renal impairment according to acute kidney injury network criteria among ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention: a retrospective observational study. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(7):525-532. doi:10.1007/s00392-014-0680-8.
23. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):188-195. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.011.
24. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol.* 2007;27:55-62. doi:10.1159/000099012.
25. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev española Cardiol.* 2010;63(3):294-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196990>.
26. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J.* 2006;27(10):1216-1222. doi:10.1093/eurheartj/ehi859.
27. Tandon R, Mohan B, Chhabra ST, Aslam N, Wander GS. Clinical and echocardiographic predictors of cardiorenal syndrome type I in patients with acute ischemic right ventricular dysfunction. *Cardiorenal Med.* 2013;3(4):239-245. doi:10.1159/000355524.
28. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A, et al. Association of left ventricular function and acute kidney injury among ST-elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2015;115(3):293-297.

doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.002.

29. Shacham Y, Gal-Oz A, Leshem-Rubinow E, et al. Association of admission hemoglobin levels and acute kidney injury among myocardial infarction patients treated with primary percutaneous intervention. *Can J Cardiol.* 2015;31(1):50-55. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.001.
30. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-1863. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217756>. Accessed September 6, 2014.
31. Zorkun C, Amioğlu G, Bektaşoğlu G, et al. Elevated mean pulmonary artery pressure in patients with mild-to-moderate mitral stenosis: a useful predictor of worsening renal functions? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):457-464. doi:10.5152/akd.2013.144.
32. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 786-788. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
33. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313. doi:10.1016/j.echo.2011.01.015.
34. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-939. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
35. Park SJ, Park J-H, Lee HS, et al. Impaired RV global longitudinal strain is associated with poor long-term clinical outcomes in patients with acute inferior STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):161-169. doi:10.1016/j.jcmg.2014.10.011.
36. Testani JM, Khera A V., St. John Sutton MG, et al. Effect of Right Ventricular Function and Venous Congestion on Cardiorenal Interactions During the Treatment of Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):511-516.

doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.020.

37. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(11):871-880. doi:10.1093/ejehocard/jer138.
38. Lwanga S, S L. *Determinación Del Tamaño Muestral En Los Estudios Sanitarios.*; 1991.
39. *Reglamento de La Ley General de Salud En Materia de Investigación Para La Salud.*; 1987. <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=SIBE01.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=006792>. Accessed March 19, 2014.
40. Engström AE, Vis MM, Bouma BJ, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):276-282. doi:10.1093/eurjhf/hfp204.

XVII. ANEXOS.

XVII. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS).



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON INFARTO VENTRICULAR DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA CONSERVADA				
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica				
Lugar y fecha:	México, D. F. Abril 2015 –2016				
Número de registro:	R-2015-3604-4				
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada infarto agudo al miocardio del ventrículo derecho. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento. El infarto agudo al miocardio con daño del ventrículo derecho ocurre cuando la parte del lado derecho de su corazón funciona de una manera inadecuada debido a que le llega poca sangre; este daño puede ocasionar que su corazón afecte a su riñón.</p> <p>El objetivo del estudio es realizarse un ultrasonido de su corazón para encontrar cuales mediciones pueden relacionarse con la aparición de daño en su riñón.</p>				
Procedimientos:	Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que se le realice un ultrasonido de corazón, éste estudio no debe ser realizado con alguna preparación especial, y tampoco requiere que se apliquen inyecciones o se hagan procedimientos que invadan su cuerpo; así mismo se le tomarán diariamente estudios de sangre durante 7 días para saber si su riñón ha sufrido algún problema durante el internamiento (éstos estudios se toman de rutina debido a la atención debida al infarto).				
Posibles riesgos y molestias:	Durante la realización del ultrasonido de corazón se le pedirá que se acueste del lado izquierdo; algunos pacientes pueden cansarse durante el estudio. Así mismo cuando se le tomen muestras de sangre puede tener dolor o moretón en el sitio del piquete, sin embargo estas mediciones de sangre se realizan de rutina y sólo obtendremos el resultado de los estudios que se le han solicitado.				
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No hay un beneficio directo para usted por participar en el estudio, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen de un infarto del corazón.				
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del ultrasonido de corazón no modificarán su tratamiento. El resultado del ultrasonido no será entregado en forma rutinaria, sin embargo si usted desea conocerlo, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición.				
Participación o retiro:	La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada.				
Privacidad y confidencialidad:	En ningún momento se usara su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.				
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.				
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.				

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):
Beneficios al término del estudio:

No aplica

No recibirá pago por su participación, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen de un infarto del corazón

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas (UNAM). IMSS, Matrícula: 99096751. Coordinación de Investigación en Salud, IMSS. Teléfono: 55 9688 8805. betuel.ivey@gmail.com

Colaboradores:

Dra. Karina Lupercio Mora. Cardiólogo. Ecocardiografista, Médico Adscrito a Hospitalización Tercer Piso UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

XVII. B. MANUEL DE PROCEDIMIENTOS.**XVII. B. I. Portada****MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL PROTOCOLO:****PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON
INFARTO VENTRICULAR DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA
CONSERVADA****INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda.

Cardiólogo clínico. Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas (UNAM). IMSS, Matrícula: 99096751.

Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

COLABORADORES:

M. C. Eduardo Almeida Gutiérrez

Coordinador de Programa Médico, Área de Promoción y Seguimiento de la Investigación
División de Desarrollo de la Investigación, Coordinación de Investigación en Salud IMSS.

Dr. Javier Fernando Antezana Castro.

Cardiólogo clínico. Médico adscrito a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dra. Karina Lupercio Mora

Cardiólogo. Ecocardiografista, Médico Adscrito a Hospitalización Tercer Piso UMAE

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. México DF.

Teléfono: Teléfono: (55) 5627 6900 ext. 22100

Email: dra.karinalupercio@gmail.com

Dr. Rogelio Iván Silva Rueda.

Médico adscrito al Programa de trasplante renal del Hospital de Especialidades del Centro
Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Lugar donde se realizará el estudio:
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Mayo 2015.**

XVII. B. II. Índice.

Selección de pacientes

Realización de ecocardiograma

Obtención de muestras de laboratorios basales

Obtención de muestras de laboratorio en el seguimiento

Seguimiento de la cohorte

Determinación de la variable de desenlace y control de registro de información.

Evaluación de la variabilidad intraobservador

Control de calidad de mediciones bioquímicas

Control de registro de información.

XVII. B. III. Selección de pacientes.

Atención habitual de los pacientes: En el área de Urgencias de la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI se reciben pacientes con síndromes coronarios agudos. El personal tiene amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos casos. A los pacientes que presentan infarto con elevación del segmento ST en cara inferior se les debe tomar otro electrocardiograma con derivaciones “derechas”. Dicho procedimiento forma parte de la atención normal de los pacientes.

Para establecer el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho el paciente deberá tener elevación del segmento ST de por lo menos 0.5 mm en la derivación V4R en el electrocardiograma de derivaciones derechas. La derivación V4R se coloca en el 5º espacio intercostal derecho a nivel de la línea medio clavicular. Posteriormente, el paciente recibirá el tratamiento indicado por sus médicos tratantes.

Estos pacientes son transferidos posteriormente a la Unidad Coronaria.

Cumplimiento de criterios de selección: Una vez en la Unidad Coronaria, a estos pacientes se les realiza un ecocardiograma como parte del abordaje de estos pacientes. En este momento se verificará mediante el interrogatorio, expediente y ecocardiograma la ausencia de los siguientes criterios de no inclusión:

- Tiempo de isquemia mayor a 24 horas.
- Cardiopatías congénitas (cualquiera).
- Antecedente confirmado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 50%.
- Estenosis aórtica severa definida como área valvular aórtica <1.0 cm².
- Estenosis mitral severa definida como área valvular <1.5 cm².
- Insuficiencia renal crónica estadio V.
- Infección de vías urinarias.
- Que se espere tendrán un internamiento menor a 24 horas.

En caso de que el paciente cumpla los criterios de selección se procederá a firmar la carta de consentimiento informado de la siguiente forma: Éste le será solicitado al familiar, ya que por la patología propia no se pedirá al paciente. Se explicará que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitará cualquier influencia

externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procederá a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado será impreso y firmado por duplicado con una copia para el familiar. La invitación a participar en este estudio se realizará por los colaboradores, quienes no estarán involucrados en la atención de los pacientes. El paciente tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decida.

En caso de que no se acepte participar en el estudio, el paciente no será incluido en la cohorte.

XVII. B. IV. Realización de ecocardiograma

El ecocardiograma se realizará al ingreso de los pacientes a la Unidad Coronaria. Todas las mediciones realizadas están normadas por Guías de la Sociedad Americana del Corazón. El entrenamiento como ecocardiografista confiere la capacidad para realizar dichas determinaciones de manera estandarizada y reproducible.

Para determinar que el paciente tenga una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual al 50%, se usará el método de Simpson en 4 y 2 cámaras.

La medición del TAPSE se realizará mediante el eje apical 4 cámaras manteniendo la alineación y excusión del anillo tricuspídeo hacia la punta. Se utilizará modo M con una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/seg.

La medición de la onda S' tricuspídea se realizará mediante el eje apical 4 cámaras manteniendo la alineación y excusión del anillo tricuspídeo hacia la punta (transductor). Se usará Doppler tisular y se situará el volumen muestra en el anillo tricuspídeo con una velocidad de barrido de 50 a 100 mm/seg. Se congelará la imagen y se medirá la velocidad máxima durante la onda sistólica a la que se desplaza el anillo.

La medición de la deformación longitudinal global sistólica del ventrículo derecho se realizará mediante el eje apical 4 cámaras dirigido al ventrículo derecho. Una vez almacenada una secuencia de 3 latidos se procederá a usar el software QLAB versión 10.2 integrada en el equipo de ecocardiografía. Se seleccionará que se desea medir la deformación en un eje 4 cámaras. Posteriormente se dará click en la unión del anillo tricuspídeo con el septum, después en la unión del anillo tricuspídeo con la pared lateral, y finalmente en la punta del ventrículo derecho. El software automáticamente detecta los bordes del ventrículo derecho y calcula la deformación. En caso de que la detección de

los bordes no sea adecuada, se procederá de delinear el ventrículo derecho y se reanalizará.

XVII. B. V. Obtención de muestras de laboratorios basales

Forma parte de la atención de los pacientes la realización de estudios generales de laboratorios, entre los que se incluye creatinina, BUN y hemoglobina. Dichos estudios se toman a la llegada del paciente. Una vez que el paciente haya sido incluido en la cohorte, se verificará que dichos estudios hayan sido solicitados; en caso de que estos estudios no se hayan solicitado por cualquier motivo, se solicitarán de inmediato.

XVII. B. VI. Obtención de muestras de laboratorio en el seguimiento.

Todos los días se verificará que a los pacientes se les deje la solicitud para control creatinina y BUN para el día siguiente. Si bien esto forma parte del seguimiento de los pacientes con infarto del ventrículo derecho, se corroborará que no se omita alguna solicitud.

XVII. B. VII. Seguimiento de la cohorte.

Todos los días acudirá al menos uno de los colaboradores a registrar la información de seguimiento de los pacientes: niveles de creatinina de cada día, uso de furosemide de cada día, aparición de complicaciones como fibrilación auricular, bloqueo AV de segundo o tercer grado, hipotensión, uso de IECA o ARA, etc. De la misma forma se registrará si el paciente fue llevado a terapia de reperfusión o no, ya sea con intervención coronaria percutánea o trombolisis, y si tuvo o no criterios de reperfusión. Se considerará que el paciente tuvo criterios de reperfusión si existe disminución de la elevación de al menos el 50% del segmento ST y que haya disminución del dolor; ambos criterios deben estar presente y máximo 2 horas después el tratamiento de reperfusión.

XVII. B. VIII. Determinación de la variable de desenlace y control de registro de información.

Al finalizar el seguimiento de cada paciente se observará que la hoja de registro de información esté llena en su totalidad y se vaciará la información en el programa estadístico Stata SE. Se explorará la información almacenada para documentar que no existan datos “missing” o “outliers”. En caso de que así fuera se corroborará la información mediante el expediente clínico. Una vez que se haya verificado la información se determinará que ocurrió la variable de desenlace si ocurre una o ambas de las siguientes condiciones:

- a. Cualquier determinación de creatinina de seguimiento de los días “1” a “7” es por lo menos 1.5 veces la creatinina basal.
- b. Cualquier determinación de creatinina de seguimiento de los días “1” a “7” es por lo menos 0.3 mg/dl mayor que la creatinina basal.

XVII. B. IX. Evaluación de la variabilidad intraobservador e interobservador.

Uno de los colaboradores que haya realizado los ecocardiogramas, escogerá mediante muestreo aleatorio simple (hoja de números aleatorios), 10 ecocardiogramas realizados por cada uno de los ecocardiografistas. Dichos estudios estarán guardados en un disco duro externo solamente con el número de folio del paciente y no estarán guardados los resultados, ni el investigador tendrá acceso a los resultados. Se corroborará que cada estudio tenga al menos dos semanas de haberse realizado. El colaborador le entregará los 10 estudios al ecocardiografista y éste volverá a analizar la información de las variables independientes. Se utilizará coeficiente de correlación intraclase para evaluar la variabilidad intraobservador.

Posteriormente el colaborador le entregará los 10 estudios al otro ecocardiografista que no había realizado dichos estudios. Dichos estudios estarán guardados solamente con el número de folio del paciente y no estarán guardados los resultados, ni el investigador tendrá acceso a los resultados. El ecocardiografista volverá a analizar la información de las variables independientes. Se utilizará coeficiente de correlación intraclase para evaluar la variabilidad interobservador.

XVII. B. X. Control de calidad de mediciones bioquímicas

Un colaborador acudirá al laboratorio de la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI para verificar que se lleven a cabo los controles de calidad de dicho laboratorio, de acuerdo al calendario interno. Estos controles de calidad son llevados a cabo de manera programada por el laboratorio y el colaborador corroborará que sean llevados de acuerdo a lo programado.

XVII. C. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Folio de paciente: _____

Fecha de ingreso a coro: _____

Antecedente	Sí	No
Tabaquismo (fumar al menos 100 cigarros en su vida)_		
Diabetes Mellitus		
HAS		
Dislipidemia		
Creatinina basal (mg/ml)		
Tiempo de isquemia (horas)		
Presión arterial de ingreso (TAS/TAD mmHg)	/	
Frecuencia cardiaca (tomada del EKG de ingreso)		
Peso (kg)		
Talla (cms)		
Hemoglobina ingreso (g/dl)		
TAPSE (mm)		
Onda S' tricuspídea		
Deformación longitudinal del VD		

Laboratorio / Día	Muestras día 0	1	2	3	4	5	6	7	LRA (si/no)
Creatinina (mg/dl)									
Lesión renal aguda (si/no)									
BUN (mg/dl)									
Furosemide (mg/día)									

Evolución	Si	No
Desarrolló bloqueo AV 2º o 3er grado		
Desarrolló FA		
Tuvo hipotensión o usó aminas		
Usó IECA o ARA		
Coronariografía		
Uso de contraste (ml)		
Trombolisis		
Tratamiento de reperfusión exitoso		

XVII. D. AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO.

Carta Dictamen

Página 1 de 1



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3604
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 15/05/2015

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREDICTORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON
INFARTO VENTRICULAR DERECHO Y FRACCIÓN DE EXPULSIÓN IZQUIERDA CONSERVADA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3604-4

ATENTAMENTE


DR.(A). GILBERTO PEREZ RODRIGUEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3604

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL