



**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA**

TESIS

**“RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA EVALUACIÓN DE
RIESGO QUIRÚRGICO EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE RENAL”**

**PRESENTADA POR
ROBERT CESAR RODRÍGUEZ SÁNCHEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA.**

ASESOR (ES)

**DR. JOSÉ LUIS SALAS PACHECO
DR. LUIS DELGADO LEAL**

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2020



FECHA 07 de Noviembre 2019

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente **Robert Cesar Rodríguez Sánchez**, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Rendimiento de las escalas para evaluación de riesgo quirúrgico en pacientes sometidos a trasplante renal.”

Me permito informarle, que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. José Luis Salas Pacheco
ASESOR DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx

FECHA 07 de Noviembre 2019

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Robert Cesar Rodríguez Sánchez*, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Rendimiento de las escalas para evaluación de riesgo quirúrgico en pacientes sometidos a trasplante renal.”

Me permito informarle, que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Luis Delgado Leal
ASESOR DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo

Av. Gómez Morán s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx

COMITÉ DE INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/28/19

Aguascalientes, Ags., a 28 de Junio de 2019.

DR. ROBERT CESAR RODRIGUEZ SANCHEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-27**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL”

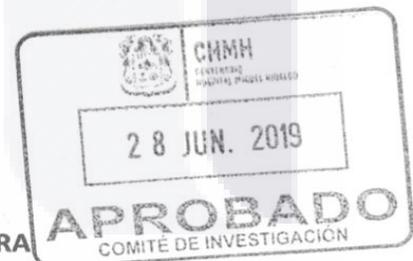
Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/42/19
Aguascalientes, Ags., a 28 de junio de 2019.

**DR. ROBERT CESAR RODRIGUEZ SANCHEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del 20 de Junio de 2019, con número de registro **2019-R-27**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

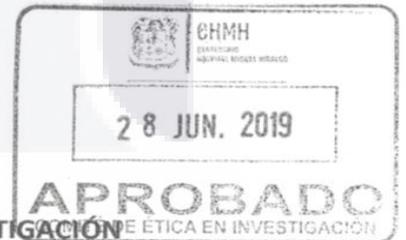
“RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx



CARTA DE IMPRESION



DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

[Handwritten signature]

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

[Handwritten signature]

DR. LUIS DELGADO LEAL
ASESOR DE TESIS

[Handwritten signature]

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO
ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ROBERT CESAR RODRÍGUEZ SÁNCHEZ
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“RENDIMIENTO DE LAS ESCALAS PARA EVALUACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Cardiología Clínica

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 07 de Enero de 2020.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Agradecimientos

A mis padres, mis pilares.

A mi esposa la Sra. Miren Ganchegui Arias que siempre me alienta a ser mejor persona, padre y médico.

A mis asesores el Dr. José Luis Salas Pacheco y el Dr. Luis Delgado Leal quienes dieron dirección a mis inquietudes y aprendizaje, además de dar forma a este trabajo.

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes y al Centro Ciencias De La Salud.



Índice General

Paginas

Índice General y Tablas.	1
Índice De Gráficas, Figuras Y Esquemas.	2
Acrónimos.	3
Resúmenes.	4
-Capítulo 1	
Marco Teórico.	6
-Justificación Y Planteamiento Del Problema.	21
Pregunta De Investigación.	21
Hipótesis Alterna.	21
Hipótesis Nula.	21
-Capítulo 2	
Metodología.	22
Tipo De Estudio.	22
Objetivos.	22
Población Blanco.	22
Criterios De Inclusión.	23
Criterios De Exclusión.	23
Plan De Recolección De Datos.	23
Análisis Estadístico.	23
-Capítulo 3	
Resultados.	24
-Capítulo 4	
Discusión.	31

-Capítulo 5

Conclusiones. 34

-Capítulo 6

Referencias. 35

Índice De Tablas

Página

Tabla 1: Estimación de riesgo quirúrgico según el tipo de cirugía. 11

Tabla 2: Características generales de la población. 26

Tabla 3: Análisis de subgrupos NSQIP. 27

Índice De Gráficas, Figuras y Esquemas

Página

Esquema 1: Estimación de capacidad funcional y equivalente metabólico. 17

Figura 1: Imagen multimodal para estimación de FEVI. 19

Grafica 1: Porcentaje de población dividida por sexo. 28

Grafica 2: Población dividida por Índice de LEE. 28

Grafica 3: NSQIP por subgrupos según sexo para complicaciones mayores. 28

Grafica 4: NSQIP por subgrupos según sexo para complicaciones CV. 29

Grafica 5: NSQIP por subgrupos según sexo para rehospitalización. 29

Grafica 6: NSQIP por subgrupos según sexo para muerte. 30

Acrónimos

ASC-NSQIP: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program.

ASA: American College of Anesthesiology

AV: Auriculo Ventricular.

CENATRA: Centro Nacional De Trasplantes.

DM2: Diabetes Mellitus 2.

EAC: Enfermedad Arterial Coronaria.

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad Cardiovascular.

ESC: European Society of Cardiology.

ESA: European Society of Anesthesiology

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal.

ESKD: End Stage Kidney Disease.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

HVI: Hipertrofia Ventrículo Izquierdo.

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

H1: Grupo Hombre 1

H2: Grupo Hombre 2

H3: Grupo Hombre 3

IAM: Infarto Agudo del Miocardio.

IC: Intervalo de Confianza.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

IC FEr: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events.

MET: Metabolic equivalent.

M1: Grupo Mujer 1

M2: Grupo Mujer 2

M3: Grupo Mujer 3

OR: Odds Ratio.

RR: Riesgo Relativo.

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography.

Resumen

Introducción: Los procedimientos quirúrgicos producen inflamación, estrés cardiovascular y metabólico que podrían conducir a presentar complicaciones cardiovasculares perioperatorias importantes. La evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) debe ser realizada con herramientas específicas para ellos. **Objetivo:** Evaluar el rendimiento de las 2 escalas recomendadas actualmente para predecir “*Major Adverse Cardiovascular Events*” (MACE). **Poblaciones y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo con seguimiento durante la hospitalización y 30 días posteriores al alta que incluyó pacientes con ERCT receptores de trasplante renal. El riesgo quirúrgico se calculó utilizando los criterios ACS-NSQIP e índice de Lee. **Resultados:** n= 313 pacientes, 67% hombres, edad promedio 29 años, prevalencia de diabetes mellitus fue 7.9%, hipertensión arterial 96%, hubo 10.5% de reingresos, hubo una defunción por sepsis (0.3%). Utilizando criterios de Lee la población se distribuyó en dos grupos: riesgo alto 25.6%, n = 80 y riesgo intermedio 74.4%, n = 233, la probabilidad esperada de MACE era de 11% y 6.6% respectivamente, no se presentó ninguna complicación predicha. Utilizando ACS-NSQIP se dividió la población por sexo y comorbilidades, la evaluación con ACS-NSQIP de cada sub grupo formado no demostró adecuado rendimiento para predecir MACE. Se identificó: edad (p = 0.003), diabetes mellitus (p = 0.039), sexo femenino (p = 0.04) y leucocitos al ingreso hospitalario (p = 0.038) como predictores de rehospitalización. **Conclusiones:** Las escalas de valoración ACS-NSQIP e Índice de Lee no tienen adecuado rendimiento predictivo de complicaciones cardiovasculares mayores, rehospitalización o muerte en población sometida a trasplante renal.

Palabras clave: Trasplante renal, valoración perioperatoria, Índice de Lee, ACS-NSQIP

Abstract

Introduction: Surgical procedures produce inflammation, cardiovascular and metabolic stress that could lead to significant perioperative cardiovascular complications. Cardiovascular risk assessment in patients with End Stage Kidney Disease (ESKD) should be performed with specific tools for them. **Objective:** Evaluate the performance of the 2 scales currently recommended to predict major adverse cardiovascular events (MACE). **Populations and Methods:** Retrospective cohort study with follow-up during hospitalization and 30 days after discharge that included patients with ESKD already transplanted. Surgical risk was calculated using the ACS-NSQIP criteria and Lee index. **Results:** n = 313 patients, 67% men, average age 29 years, diabetes mellitus prevalence was 7.9%, arterial hypertension 96%, there were 10.5% of readmissions, there was a death by sepsis (0.3%). Using Lee's criteria, population was divided into two groups: high risk 25.6%, n = 80 and intermediate risk 74.4%, n = 233, the expected probability of MACE was 11% and 6.6% respectively, no complications were presented. Using ACS-NSQIP, population was divided by sex and comorbidities, the evaluation with ACS-NSQIP of each subgroup did not show adequate performance to predict MACE. We identified age (p = 0.003), diabetes mellitus (p = 0.039), female sex (p = 0.04) and leukocytes on hospital admission (p = 0.038) as predictors of rehospitalization. **Conclusions:** The ACS-NSQIP and Lee Index scales do not have adequate predictive performance of major cardiovascular complications, rehospitalization or death in a population undergoing kidney transplantation.

Key Words: Renal Transplant, Perioperative Assessment, Lee Index, ACS-NSQIP.

CAPITULO 1

Marco Teórico.

Introducción

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es considerada como una de las comorbilidades de crecimiento exponencial a nivel mundial, donde México no es la excepción, ocasiona una gran morbi-mortalidad y está asociada al desarrollo de complicaciones cardiovasculares post quirúrgicas principalmente; infarto agudo al miocardio, ictus y agudización de insuficiencia cardiaca. Si se suman factores de riesgo como la ser mayor de 56 años, sexo masculino, estado de sobrecarga hídrica pre quirúrgica, hipertensión arterial sistémica fuera de metas, cirugía intraperitoneal y diabetes mellitus tipo 2, la morbi-mortalidad post quirúrgica se incrementa.^{1,2,3,5}

La ERCT representa una de las enfermedades con crecimiento exponencial en los últimos 10 años en México, registros nacionales del año 2017 la sitúa como la décima causa de mortalidad en México con un total de 13 167 fallecimientos, en la actualidad se estima que existen en nuestro país aproximadamente 140 000 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y que solo el 50% tienen acceso a un sistema de salud. El Centro Nacional De Trasplantes (CENATRA) en su último reporte anual documenta que hasta el 2018 existen 538 centros hospitalarios vigentes con diferentes capacidades de atención al proceso de trasplante, como lo es: procuración, trasplante y ser banco de tejidos. Actualmente existen 15 072 personas en lista de espera de trasplante renal y la mayoría reciben valoración del riesgo perioperatorio al trasplante. En el 2018 se realizaron 3 048 trasplantes en México de los cuales 2 079 fueron donadores vivos y 969 donadores cadavéricos cifras que año con año van en crecimiento.²

Realizar la estratificación de riesgo quirúrgico de la cirugía no cardiaca (en este caso el trasplante renal) es recomendada por las diferentes sociedades internacionales como protocolo pre quirúrgico, el objetivo es identificar enfermedades potencialmente tratables que disminuyan la comorbilidad perioperatoria. Existen

mediciones como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía transtoracica que se deben realizar en algunos pacientes que presenten disnea de origen no conocido, baja capacidad funcional, o si la cirugía es de alto riesgo, la determinación de la FEVI de manera rutinaria no está indicada, además la búsqueda exhaustiva de ciertas enfermedades como la enfermedad arterial coronaria en pacientes asintomáticos no ha de mostrado tener beneficio a largo plazo y no se avala su búsqueda como procedimiento estandarizado en pacientes asintomáticos.^{3, 5, 10}

Por si sola, la FEVI se ha reconocido como un factor de riesgo de eventos cardiacos perioperatorios y posoperatorios y es tomada como una importante variable de predicción de riesgo dentro de varios modelos de estratificación más actuales.⁵

En registros de salud en Estados Unidos de América (Medicare) se observó que la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo reducida, incrementa el riesgo hasta en un 63% de muerte posoperatoria y un 51% de posibilidad de reingreso dentro de los primeros 30 días post quirúrgicos, comparados con pacientes de la misma edad sin insuficiencia cardiaca, aunque estas observaciones fueron hechas en pacientes con pobre capacidad funcional.^{3, 5}

En México, diferentes centros hospitalarios han reportado el éxito y sus tasas de complicaciones post quirúrgicas, Reyna-Sepúlveda et al en su artículo llamado "Outcomes and Surgical Complications in Kidney Transplantation" describe el éxito técnico post trasplante renal en una serie de 55 casos, donde reporto 13% (7 casos) de complicaciones post quirúrgicas y 9% (5 casos) de complicaciones crónicas, no hubo muertes, aunque si se predijeron de acuerdo a las escalas de valoración pre quirúrgica.¹⁷

Francisco J. Monteon et al en su estudio "The Kidney Transplant Experience at Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara México" muestra una serie de casos de 1 356 trasplantes renales de los cuales solo 19 casos tuvieron muerte por complicación cardiovascular, una tasa muy por debajo de las reportadas en la literatura internacionalmente¹⁸. Lo que nos

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

sugiere el pobre rendimiento de las escalas de valoración pre quirúrgico para discriminar complicaciones mayores cardiovasculares o no cardiovasculares.

La Evaluación Pre Quirúrgica

La enfermedad renal crónica, durante todas sus etapas mantiene relación íntima con la enfermedad cardiovascular, esto en conjunto con otros factores de riesgo. Los pacientes con ERCT considerados para trasplante renal no son una excepción. El trasplante renal es la terapia preferida para la ERCT, ya que proporciona una mejor calidad de vida y extiende la esperanza de vida. Aunque no se debe olvidar que la relación con la enfermedad cardiovascular no termina tras el trasplante, así que existen esfuerzos dirigidos en mitigar el riesgo de eventos cardiovasculares futuros al mejorar la función renal y la calidad de vida post trasplante.^{5, 7, 8, 10, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 26, 28, 32, 34}

Sin embargo, a pesar de una reducción en la mortalidad general a largo plazo con el trasplante, aún existe un alto riesgo de mortalidad post trasplante a corto plazo relacionado al riesgo perioperatorio. La selección de pacientes previa al trasplante reduce esta mortalidad a corto plazo hasta cierto punto, pero no está claro qué pruebas de detección previa al trasplante son más adecuadas para los candidatos de trasplante en general, así como para los subgrupos específicos³⁴. Dado que la enfermedad cardiovascular sigue siendo un importante contribuyente a la carga de morbilidad concomitante después del trasplante, la evaluación cardiovascular antes del trasplante ha recibido especial atención como un enfoque preventivo para mejorar el éxito después de este. Las pruebas y procedimientos de detección cardiaca antes del trasplante pueden ser laboriosos y costosos por lo que deben emplearse juiciosamente al tiempo que se conserva la expectativa de que el candidato a trasplante se beneficiará de recibir el aloinjerto.^{5, 8, 10, 19, 21, 22, 24, 26, 28, 32, 34}

Es importante desde el principio definir la capacidad física previa al trasplante. En particular la enfermedad cardiovascular es una entidad amplia y heterogénea. La enfermedad arterial coronaria (EAC) especialmente la aterosclerótica, se ha

subrayado como una morbilidad importante en la población con ERC. La razón para este énfasis es debido a la gran gama de métodos para su evaluación y la importancia del diagnóstico de la EAC oclusiva y la susceptibilidad de esta al manejo tanto médico como a través de la revascularización ya que estos enfermos llegan a tener prevalencia de hasta 40% de la EAC significativa. La calcificación de las arterias coronarias es bien descrita en la ERCT y se relaciona directamente con el medio interno anormal secundaria a los cambios en la homeostasis de diferentes electrolitos y hormonas que además conducen a cambios en otros tejidos como el ventrículo izquierdo.^{5, 8, 10}

La Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) prevalece en los candidatos a trasplante, es secundaria al aumento de la masa ventricular como mecanismo compensador de estrés parietal, pudiendo evolucionar a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la dilatación del ventrículo izquierdo, estos cambios se denominan cardiomiopatía urémica, además, puede haber enfermedad valvular cardíaca, por lo tanto un enfoque sistemático para la evaluación cardíaca antes del trasplante requerirá una evaluación de estas condiciones por el médico cardiólogo, solo así se puede evitar la confusión entre diferentes formas de la ECV y se puede aplicar un enfoque racional para la evaluación cardiovascular previa al trasplante y no utilizar un abordaje estricto igual a cada paciente, si no ajustar la evaluación a cada paciente.^{8, 28, 32, 34}

Los avances en la estratificación de riesgo perioperatorio y mejoría en técnicas quirúrgicas han conducido a mejoras sustanciales en los resultados entre los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos importantes en los últimos 30 años, sin quedarse atrás la cirugía de trasplante renal. Investigaciones anteriores han formulado herramientas para evaluar pacientes con riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente pacientes con EAC conocida y pacientes con riesgo de eventos isquémicos. Las guías internacionales recomiendan estrategias para prevenir eventos cardiovasculares, en gran parte basadas en evaluación de

isquemia en pacientes de alto riesgo y uso de beta bloqueadores en pacientes con riesgo moderado de eventos cardiovasculares.^{3, 5, 8, 10, 13, 21}

La Evolución De Los Índices De Riesgo.

Desde la década de los 70, se han desarrollado varios índices de riesgo basados en el análisis multivariado de estudios observacionales, donde se observaron correlaciones entre las características clínicas y las complicaciones cardiacas pre quirúrgicas, ejemplo de estos son los índices desarrollados por Goldman en 1977 y el índice Detsky en 1986 ampliamente conocidos, en la actualidad ya no son recomendados, sin embargo existen 2 herramientas avaladas en la actualidad para predecir el riesgo perioperatorio.^{5, 6, 9, 10}

Se debe tener en mente que este tipo de herramientas nos ofrecen una estimación del riesgo de cada paciente, no son un método infalible y que deben ser utilizadas como una estrategia de identificación y optimización en pos del paciente ya que cada una de estas herramientas fueron fundadas en poblaciones que pudieron tener cierto tipo de pacientes infra representados y por lo tanto con poco rendimiento.⁵

Goldman en su cohorte original estudio las características de 1001 procedimientos quirúrgicos, de ellos 326 fueron procedimientos intraperitoneales, 31 intratorácicos, 80 aórticos, 82 vascular periféricos, 51 de mamas, 38 retroperitoneales o pélvicos, 137 perianales o hernias abdominales, 231 superficiales de cabeza, cuello o extremidades, 25 vía endoscópica, 197 fueron procedimientos de urgencia y 804 electivos, el 57% fueron hombres y del total de pacientes: 224 se quejaban de disnea, de los cuales 103 se sospechaba causa cardiaca, 69 padecían angina típica y otros 69 angina atípica, 280 padecían hipertensión arterial sistémica, 62 tenían antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio (IAM) dentro de las últimas 6 semanas y 10 pacientes de entre 6 semanas y 6 meses, se encontraron 409 electrocardiogramas anormales y a 117 pacientes se les diagnosticó cardiomegalia por radiografía de tórax. Después del análisis multivariado se determinaron 9 factores de riesgo: 1.- S3 o ingurgitación yugular, 2.- IAM en los 6 meses previos a la cirugía, 3.- Ritmo no sinusal o extrasístoles atriales prematuras, 4.- Más de 5

extrasístoles ventriculares por minuto diagnosticadas en cualquier momento antes de la cirugía, 5.- Cirugía intraperitoneal, intratorácica o aortica, 6.- Edad > 70 años, 7.- Estenosis aortica importante, 8.- Cirugía de emergencia, 9.- Condición médica pobre. Realizando la cuantificación de estas variables se asignó un puntaje para determinar el riesgo de complicaciones peri y post quirúrgicas, donde un puntaje de entre 0-5 puntos = Clase I y le confiere una posibilidad de 1% de complicaciones, 6-12 puntos = clase II y 7% de complicaciones, 13-25 puntos = clase III y 14% de complicaciones, 26-53 puntos = clase IV y 78% de complicaciones. El mismo Goldman deja claro que hubo variabilidad inter observador para clasificar o examinar a los pacientes y que no todos los pacientes fueron monitorizados del mismo modo, claramente estas diferencias limitaron los resultados y en validaciones posteriores sus 9 factores no tuvieron significancia estadística por lo que se descartó como índice de valoración pre quirúrgica, esto lo dejo fuera de ser recomendado por cualquier organismo internacional.^{5, 6, 9, 10}

Actualmente las diferentes guías de valoración pre quirúrgica destacan diferentes métodos delimitando sus posibles limitaciones ya que ninguna es infalible hasta el momento. Primero se debe categorizar el riesgo *per se* que el tipo de cirugía produce, como se muestra en la tabla 1.⁵

Tabla 1. Estimación de riesgo quirúrgico.		
Riesgo bajo < 1%	Riesgo intermedio 1-5 %	Riesgo alto > 5%
-Cirugía de piel -Mamas -Dental -Endocrinas: tiroides -Ocular -Reconstructiva -Carotidea asintomática (stent) -Ginecológico menor -Ortopédico menor (meniscectomía) Urológica menor (RTU)	-Intraperitoneal (esplenectomía, reparación de hernia de hiato, colecistectomía) -Carotidea sintomática (Endarterectomia o stent carotideo) -Angioplastia arterial periférica -Reparación endovascular de aneurisma -Cirugía de cabeza y cuello Neurológica u ortopédica mayor -Urológica o ginecológica mayor -Trasplante renal -Intra torácica no cardiovascular	-Cirugía de tórax cardiovascular -Revascularización arterial de extremidades, trombectomía o amputación. -Cirugía de duodeno o páncreas -Resección hepática o de vías biliares -Esofagectomía Reparación de perforación intestinal -Resección de glándula supra renal -Cistectomía parcial -Neumomectomía -Trasplante pulmonar o hepático

Tabla 1: Clasificación de riesgo según tipo de evento quirúrgico. Tomado de Rev Esp Cardiol. 2014; 67(12):1052.e1-e43.

Actualmente se considera que uno de los mejores índices para la predicción del riesgo cardíaco en la cirugía no cardíaca es el índice de Lee o índice revisado de riesgo cardíaco o criterios de Lee, este es una versión modificada del índice de Goldman que originalmente se diseñó para predecir el riesgo post quirúrgico de sufrir infarto de miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o parada cardíaca y bloqueo AV completo (5). Lee comprende seis variables: tipo de cirugía, historia de cardiopatía isquémica, historia de IC, historia de enfermedad cerebrovascular, tratamiento preoperatorio con insulina y niveles de creatinina pre quirúrgica > 2 mg/dl. ^{5, 6, 9}

A pesar de que el índice de Lee es relativamente actualizado, se han producido numerosos cambios en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y el manejo perioperatorio, operatorio y anestésico de los pacientes de cirugía no cardíaca.^{5, 8, 10}

Recientemente se ha desarrollado un nuevo modelo de predicción para la evaluación del riesgo intra operatorio y post quirúrgico de infarto de miocardio o parada cardíaca a partir de la base de datos del programa “The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program” o ACS-NSQIP por sus cifras en inglés.^{5, 9}

Este modelo fue construido a partir de una base de datos en toda la nación americana en el año 2007, reunió los datos de pacientes de 180 hospitales, y se validó con el grupo de datos de 2008; entre ambas poblaciones son más de 200 000 pacientes y demostró alta capacidad de predicción. La variable principal de valoración fue el infarto de miocardio o la parada cardíaca durante y hasta 30 días después de la cirugía. Se identificaron cinco variables predictivas de infarto de miocardio/parada cardíaca pre quirúrgica: el tipo de cirugía, el estado funcional, títulos elevados de creatinina (> 1,5 mg/dl), la clase de la American Society of Anesthesiology (ASA) que se define como; (clase I: el paciente está completamente sano; clase II: el paciente tiene una enfermedad sistémica leve; clase III: el paciente tiene una enfermedad sistémica grave pero no incapacitante; clase IV: el paciente

tiene una enfermedad incapacitante que representa un peligro continuo para su vida, y clase V: paciente moribundo con una expectativa de vida < 24 h con o sin cirugía y la edad. Después de este modelo se agregaron variables hasta constituir lo que ahora es el modelo ACS-NSQIP.^{5, 10}

Existen diferentes formas a través de medios electrónicos fáciles de utilizar para realizar el cálculo de ACS-NSQIP. Al contrario de otros métodos de estratificación de riesgo, el modelo no establece una puntuación, sino que proporciona una estimación del riesgo expresado en porcentaje según el modelo de probabilidad de resultados adversos.¹⁰

Comparaciones entre los dos modelos mencionados anteriormente el ACS-NSQIP fue más fiable que el Índice de Lee y aunque su comportamiento fue ligeramente inferior en los pacientes sometidos a cirugía vascular, mantuvo superioridad a Lee, sin embargo, algunas complicaciones cardíacas peri operatorias de interés para los clínicos, como el edema pulmonar y el bloqueo cardíaco completo, no están consideradas en el modelo ACS-NSQIP porque estas variables no estaban incluidas en su base de datos.^{5, 10, 11}

Aun que tiene la ventaja de poder predecir estas morbilidades, el Índice de Lee durante una reciente revisión sistemática que incluyó 24 estudios que incluían a más de 79.000 pacientes, se observó que el índice de Lee permitía discriminar moderadamente bien a los pacientes con bajo riesgo de los pacientes con alto riesgo de eventos cardíacos tras diferentes tipos de cirugía no cardíaca, pero su comportamiento fue peor en la predicción de eventos cardíacos tras la cirugía vascular no cardíaca y en la predicción de la muerte. Por todas estas razones se puede afirmar que el modelo ACS-NSQIP y el Índice de Lee proporcionan perspectivas diagnósticas complementarias que pueden ayudar al profesional médico en el proceso de toma de decisiones.^{5, 10}

No obstante, los modelos de riesgo no deben dictar todas las decisiones sobre el manejo del paciente, sino que deben ser considerados como un elemento más a

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tener en cuenta en el complejo proceso de evaluación, conjuntamente con la información más tradicional que se encuentra a disposición del médico.^{5, 8, 10}

Desde el inicio del año 2000 se ha puesto de manifiesto la relevancia de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida (IC FEr) y la EAC, cada una de ellas se encuentra en diferente prevalencia dentro de cada segmento poblacional y con diferentes etiologías, en el estudio; “Impact of Heart Failure on Patients Undergoing Major Non cardiac Surgery” se incluyeron un total de 159 327 pacientes que se sometieron a cirugía no cardíaca, fueron seleccionados desde el 2000 hasta el 2004. En general, el 18,4% de los procedimientos se realizaron en pacientes con insuficiencia cardíaca, el 34,4% en pacientes con EAC y el 47,2% en pacientes sin ninguna afección. Los pacientes con insuficiencia cardíaca eran ligeramente mayores de edad, también tenían más hospitalizaciones 6 meses antes del evento quirúrgico programado, aparte de la EAC, la mayoría de las otras comorbilidades eran más prevalentes en el grupo de IC FEr, que en los otros grupos. Los pacientes con EAC eran más propensos que los pacientes en los otros grupos a ser hombres y haber sido ingresados en un hospital previamente. Los pacientes en el grupo de EAC no estaban tan enfermos como los pacientes en el grupo de IC FEr. De los pacientes en el grupo de insuficiencia cardíaca, el 55% tenía tres o más de los factores de riesgo clínico en el Índice de Lee en comparación con el 10% de los pacientes en el grupo de EAC y menos del 1% de los pacientes en el grupo de comparación. Hubo diferencias significativas en la mortalidad operatoria por grupo de enfermedad, la mortalidad global entre los pacientes con insuficiencia cardíaca fue del 8,0%, más del doble que la mortalidad entre los pacientes con EAC y más del triple de la mortalidad en el grupo de comparación, si bien la mortalidad general estuvo influenciada por las distribuciones de los procedimientos dentro de cada grupo, observamos una mortalidad excesiva en el grupo de insuficiencia cardíaca para cada procedimiento, inclusive procedimientos de riesgo relativamente bajo.³

En el estudio “Systolic Dysfunction Portends Increased Mortality Among Those Waiting for Renal Transplant” Ángelo et al describe como el 24.9% de los pacientes

en lista de espera para trasplante renal tenían una FEVI <50% y el 10.5% tenían <40%, para los que se encontraban con menos del 30% de FEVI se destacó una supervivencia igual sobre los subgrupos estimada a 36 meses, todos en clase funcional igual o mayor de II/IV New York Heart Association (NYHA) este resultado resalta la diferencia con el estudio anteriormente descrito, la diferencia mayúscula entre estos pacientes fue la clase funcional.¹³

Desde diferentes observaciones de este tipo, se pone de manifiesto lo importante del estudio de la función miocárdica y más aún la clase funcional, el estudio “Impact of Left Ventricular Dysfunction on Renal Transplant Survival: Study of Paired Kidneys From the Same Donor” refleja cómo una FEVI <50% incrementa el riesgo de tiempo de recuperación del injerto comparado con pacientes con FEVI normal 79% vs 100% aunque aquí no se hace referencia a la clase funcional.¹⁴

Cómo vemos el pronóstico y complicaciones tienen una fuerte asociación con la función ventricular izquierda y su clase funcional, también desde los inicios del trasplante renal se pudo identificar cómo había un aumento de la FEVI y disminución de la mortalidad de causa cardiovascular después del trasplante. Burk RK *et al* hizo observaciones acerca de esto en su estudio “Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation” a finales de los 1980, en su estudio describe como 4 pacientes con IC no isquémica en clase funcional NYHA III/IV recuperaron por completo la función ventricular después del trasplante renal, estos pacientes en esa época eran desestimados para trasplante renal.¹⁵

Actualmente hay aún controversias sobre el impacto en la IC FEr post trasplante renal. En el estudio de Ana El Hawwa *et al* llamado “Reverse Remodeling and Prognosis Following Kidney Transplantation in Contemporary Patients with Cardiac Dysfunction” se analizó la progresión de la FEVI pre trasplante y a 12 meses post trasplantes, observó: La FEVI posterior al trasplante mejoró en aquellos con disfunción del ventrículo izquierdo (aumentó del 41% al 50%; $p < 0,0001$; $n = 66$), hubo una mejora significativa en otros parámetros, como la función diastólica, la dimensión diastólica del VI, la masa del VI y la presión sistólica del ventrículo

derecho. Después de que ajustaron las múltiples variables clínicas, el aumento de la hemoglobina después del trasplante se asoció con una mejora de la FEVI (cociente de probabilidad: 1,50; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,07 a 2,14; $p = 0,016$) y mortalidad reducida (cociente de riesgo [FC]: 0,65; IC del 95%: 0,49 a 0,87; $p = 0,004$), mejora de la FEVI $\geq 10\%$ la supervivencia pronosticada independiente de la FEVI anterior al trasplante (HR: 0,46; IC del 95%: 0,21 a 0,93; $p = 0,031$). Todas estas tendencias tienden a replicarse en diferentes literaturas, estos datos demuestran fuertemente que no se debe limitar el trasplante en pacientes con FEVI baja.¹⁶

Como vemos, existe múltiples factores que se deben evaluar, en ocasiones exhaustivamente, las diferentes guías de evaluación pre quirúrgica ofrecen una abordaje sistematizado y racional que ofrecen la identificación de factores de riesgo y preparación del paciente ayudando al clínico a instaurar medidas terapéuticas antes del procedimiento quirúrgico.^{5, 10}

De ello nacen las diferentes metodologías diagnósticas para evaluar el riesgo pre quirúrgico que recomiendan la evaluación sistemática que a continuación se describen.

Capacidad Funcional

La determinación de la capacidad funcional es una parte fundamental de la evaluación pre quirúrgica del riesgo cardiaco y se mide en equivalentes metabólicos (MET). Un MET es igual a la tasa metabólica basal, la prueba de esfuerzo permite evaluar objetivamente la capacidad funcional. Si no se realiza esta prueba, la capacidad funcional se puede estimar a partir de la capacidad del paciente para realizar actividades cotidianas. Un MET representa la demanda metabólica en reposo, se ha establecido diferentes actividades cotidianas y su equivalentes metabólica; subir dos pisos de escaleras requiere 4 METs y una actividad deportiva intensa, como la natación, requiere más de 10 METs. La incapacidad para subir dos pisos de escaleras o correr una distancia corta indica una capacidad funcional

mala (< 4 MET) y se asocia con un incremento de la incidencia de eventos cardiacos post quirúrgicos como se muestra en el esquema 1.^{5, 8, 10}



Esquema 1: Se expresa de manera subjetiva la capacidad funcional y su equivalencia en METs de acuerdo que actividad de la vida diaria le es posible realizar. *Tomado de Rev Esp Cardiol. 2014; 67(12):1052.e1–e43.*

Tras la cirugía torácica, la mala capacidad funcional se ha asociado con un aumento de la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 18,7; IC95%, 5,9-59); sin embargo, comparada con la cirugía torácica, la mala capacidad funcional no se ha asociado con aumento de la mortalidad en otro tipo de cirugía no cardiaca (RR = 0,47; IC95%, 0,09-2,5) como el trasplante renal razón por lo que este estudio ayudara a demostrar estas observaciones. Además de esto, la importancia de la función pulmonar, está estrechamente ligada a la capacidad funcional, como poderoso factor predictivo de supervivencia tras la cirugía torácica. Estos hallazgos se confirmaron en un estudio de 5 939 pacientes programados para cirugía no cardiaca, cuya capacidad funcional pre quirúrgica medida en MET mostró relación relativamente débil con la tasa post quirúrgica de eventos cardiacos o muerte. Cabe destacar que, cuando la capacidad funcional es alta, el pronóstico es excelente, incluso en presencia de IC FEr. Por otra parte, cuando la capacidad funcional es mala o se desconoce, la presencia y el número de factores de riesgo respecto al riesgo de la cirugía determinan la estratificación pre quirúrgico del riesgo y el manejo perioperatorio ya que la mortalidad se incrementa.^{5, 8,10, 19}

Electrocardiograma De Reposo

Las pruebas para detectar EAC pueden clasificarse en general como no invasivas e invasivas, y las pruebas no invasivas generalmente son rutinarias. Entre las pruebas no invasivas, el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es una prueba simple, no invasiva y ampliamente disponible que se puede usar para detectar EAC preexistente en casi todas las poblaciones de pacientes, pero el ECG también atrae menos atención de los comités de guías y en revisiones sistemáticas por estas razones. Un ECG anormal predice la muerte cardíaca en los candidatos a trasplante renal, incluso si se excluyen; la hipertrofia ventricular izquierda, cambios de la onda T o ST "no específicos" en el ECG en conjunto con otros factores de riesgo que incluyen necesariamente la diabetes se asocia con una mayor probabilidad de EAC subyacente. Las características del ECG en reposo, como las ondas Q patológicas, la depresión o elevación del segmento ST que exceden de 1 mm, la inversión de la onda T y el bloqueo de rama, sugieren una EAC significativa, aunque no hay datos de apoyo, es prudente obtener un ECG en reposo cada año en los candidatos a trasplante, pero especialmente dentro de los 30 días de la cirugía. La prueba de ECG en serie permite la detección de nuevas anomalías en evolución, lo que permite una investigación más oportuna antes del trasplante.⁸

Las guías de evaluación pre quirúrgica de la AHA 2014 hacen recomendaciones sobre el ECG en reposo: "Es razonable para pacientes con enfermedad coronaria conocida, arritmia significativa, enfermedad arterial periférica, ECV u otra enfermedad cardíaca estructural significativa, excepto aquellos que se someten a cirugía de bajo riesgo" (Tabla 1). "Se puede considerar un ECG de 12 derivaciones pre quirúrgico en reposo para pacientes asintomáticos sin enfermedad coronaria conocida, a excepción de aquellos que se someten a cirugía de bajo riesgo", estos enunciados destacan la baja utilidad del ECG en pacientes asintomáticos y cirugía de bajo riesgo, como lo expresa la AHA; "El ECG de 12 derivaciones pre quirúrgico de rutina no es útil para pacientes asintomáticos que se someten a procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo".^{5, 8, 10}

Evaluación De Función Ventricular Izquierda

Existen diferentes métodos de imagen para medir la función del VI: Como la ecocardiografía transtoracica, resonancia magnética cardiaca o tomografía computarizada entre muchas otras, de ellas la resonancia magnética ha ganado gran terreno y se ha convertido en el método más preciso. El ecocardiograma transtoracico es el método más versátil y disponible para la FEVI a pesar de su fácil utilización no se recomienda ecocardiografía sistemática para la evaluación preoperatoria de la función ventricular como rutina y menos en pacientes asintomáticos, pero podría ser aconsejable para pacientes asintomáticos sometidos a un evento quirúrgico de alto riesgo (Tabla 1), o su riesgo perioperatorio sea alto, en la figura 1 se demuestran algunos de los diferentes métodos para la valoración de la función ventricular.^{5, 8, 10, 14}

Figura 1

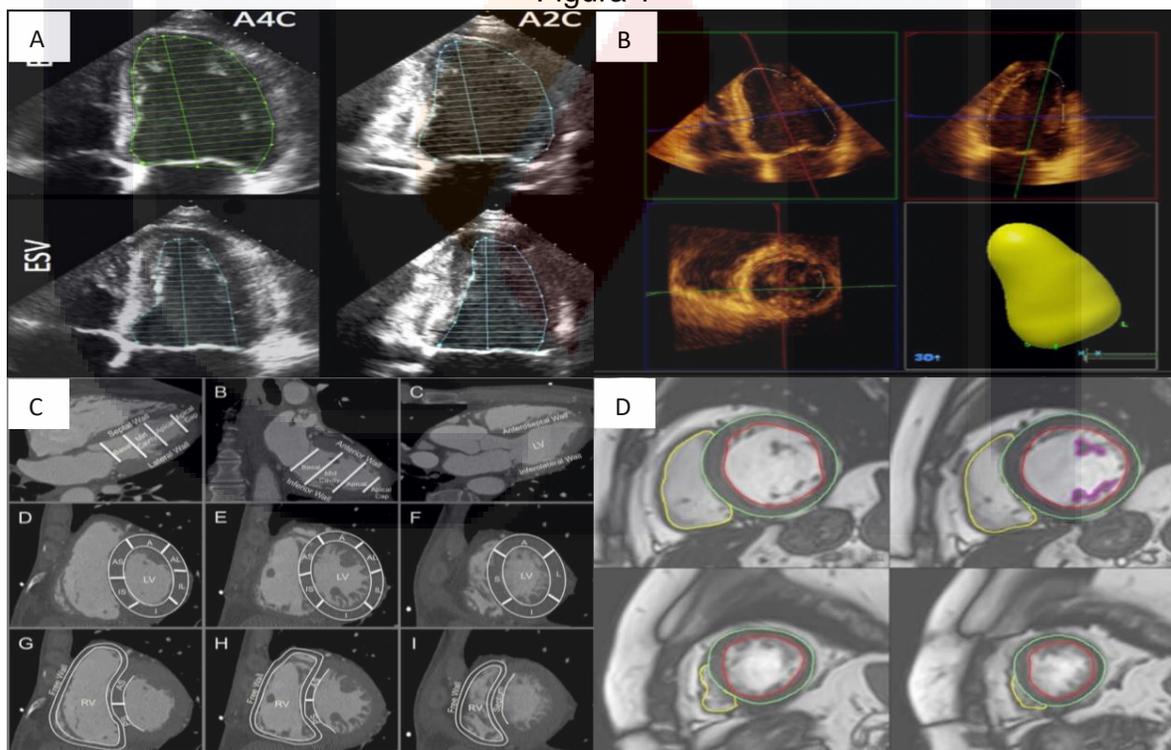


Figura 1: **A:** Ecocardiograma transtoracico en posición apical 4 cámaras (A4C) y apical 2 cámaras para realizar método bidisco de Simpson. **B:** FEVI obtenida por Ecocardiografía 3D. **C:** Cardiotomografía: Volúmenes y segmentos de ambos ventrículos. **D:** Resonancia magnética cardiaca: delimitación de bordes endomiocárdicos de VI y VD para cálculo de volúmenes ventriculares y fracción de expulsión. Obtenido de archivo de imágenes.

Prueba De Esfuerzo E Imagen De Estrés

Existe consenso de que en pacientes con factores de riesgo cardiovascular se recomiendan pruebas con estrés antes de una cirugía de alto riesgo quirúrgico o en pacientes con dos o más factores clínicos de riesgo de EAC o capacidad funcional baja (< 4 MET) y solo se recomiendan pruebas de imagen con estrés como el ecocardiograma con dobutamina antes de la cirugía de riesgo intermedio o alto de pacientes con uno o dos factores clínicos de riesgo y capacidad funcional baja (< 4 MET) o pacientes sintomáticos y no así en pacientes sin estas características.^{5, 10}

Todos los métodos antes mencionados tienen sus indicaciones bien establecidas y se deben considerar en pacientes en su contexto adecuado. Actualmente aún no existe un método exacto para predecir complicaciones cardiovasculares post trasplante renal, su búsqueda y optimización de los recursos depende de la comunidad médica encargada de evaluar a esta población.

Justificación Y Planteamiento Del Problema

En México y en el mundo hasta el día de hoy no hay escalas específicas para ser utilizadas en personas con enfermedad renal crónica sometidas a trasplante renal con rendimiento estudiado.

Hasta la fecha desconocemos si existe validación de las escalas: Índice de Lee y NSQIP en pacientes en protocolo de trasplante renal, tienen adecuada capacidad de predicción de complicaciones cardiovasculares perioperatorias y rehospitalización en las poblaciones a partir de las cuales fueron creadas, sin embargo no se conoce el rendimiento en la población objeto de este estudio.

El bajo poder predictivo de complicaciones cardiovasculares en pacientes post trasplante renal ha llevado a una escalada de estudios diagnósticos pre quirúrgico previo al trasplante. Este estudio podría ayudar a valorar cuál de estos pacientes son beneficiados de los protocolos convencionales y cuáles no.

Pregunta De Investigación

¿Son adecuadas las escalas NSQIP y el índice de Lee en la predicción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERCT sometidos a trasplante renal?

Hipótesis Alterna

Las escalas NSQIP y Lee tienen bajo rendimiento para predecir eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERCT sometidos a trasplante renal.

Hipótesis Nula

Las escalas NSQIP y Lee predicen adecuadamente la aparición de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERCT sometidos a trasplante renal.

CAPITULO 2

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva con seguimiento durante la hospitalización y 30 días después del egreso, a pacientes con ERCT sometidos a trasplante renal, en un periodo que abarca desde 2015-2018.

Objetivos

Generales

- Evaluar el rendimiento de las escalas NSQIP y Lee para predecir eventos cardiovasculares mayores en pacientes con ERC sometidos a trasplante renal.

Específicos

- Identificar la frecuencia y tipo de eventos cardiovasculares mayores.
- Identificar factores de riesgo asociados a eventos cardiovasculares mayores.
- Identificar la frecuencia de factores asociados a eventos no cardiovasculares.

Población Blanco

Pacientes con enfermedad renal crónica que tengan protocolo completo para trasplante renal y que sean sometidos ha dicho procedimiento.

Criterios De Inclusión

- Hombre y mujeres mayores de 18 años.
- Que tengan ERC en etapa V con o sin terapia sustitutiva.
- Que cuenten con expediente electrónico o físico completo.
- Que hayan sido sometidos a trasplante renal.
- Que haya continuado seguimiento post trasplante en este hospital.

Criterios De Exclusión

- Menores de 18 años.
- Datos incompletos en el expediente.

Plan De Recolección De Datos

Se revisara el expediente electrónico de pacientes con ERCT sometido a protocolo de trasplante renal dentro del sistema de expediente clínico electrónico o en expediente físico de archivo clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresaron en proporciones, las continuas en media con desviación estándar con rango intercuartilar de acuerdo con la distribución. Las comparaciones se realizaran para variables categóricas con Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para variables dimensionales con t de Student o U de Mann-Whitney. Las correlaciones se realizaran con r de Pearson para variables cuantitativas o rho de Spearman para las variables cualitativas. El valor de p de significancia estadística se establecerá $<$ de 0.05 a dos colas. El análisis estadístico se realizara con el programa SPSS versión 25.

CAPITULO 3

Resultados

Se incluyeron 313 pacientes en su mayoría hombres 67.09%, la edad media fue 29 años, la prevalencia de diabetes mellitus 7.9% fue ligeramente inferior a la de la población general (9.4%), la hipertensión arterial se encontró en el 96% y prácticamente todos recibían tratamiento; la modalidad de terapia sustitutiva renal predominante fue hemodiálisis en un 79%, el total de características poblacionales se describen en tabla 2 de características generales (vide infra).

Para el estudio, la población total se valoró y clasifico con dos herramientas predictoras de complicaciones quirúrgicas, eventos mayores post quirúrgicos y rehospitalizaciones: NSQIP e Índice de Lee.

En base al índice de Lee la población se distribuyó en dos grupos: riesgo alto y riesgo intermedio mostrado en grafica 2 (vide infra). Con riesgo intermedio se catalogó un total del 74.4% (n = 233) de la población, a la que se le predijo un 6.6% de posibilidad de: IAM, edema pulmonar, fibrilación ventricular, paro cardiaco, o BAV de tercer grado. Al 25.6% (n = 80) restante se le calculo un riesgo alto, que predijo un riesgo mayor al 11% de las mismas complicaciones. En la cohorte, ningún paciente presento evento de este tipo por lo que no es adecuada para su valoración. Para la distribución de la población por ACS-NSQIP, se dividió de acuerdo al género y dentro de cada género se subdividió en 3 subgrupos, cada uno de estos subgrupos se formó con diferentes variables en base a las comorbilidades como se muestra en la tabla 3, de acuerdo a la predicción de complicaciones mayores esperada y observada mostrado en la gráfica 3, complicaciones cardiovasculares en grafica 4, rehospitalización total mostrada en la gráfica 5 y muerte en grafica 6 (vide infra).

Con la prueba de diferenciación de proporciones se analizó el resultado predicho por ACS-NSQIP de cada subgrupo vs la observación real de cada subgrupo en nuestra cohorte, el análisis estadístico se presenta en la tabla 3 (vide infra).

Utilizando solo los factores de riesgo; ERC, Diálisis, HAS, DM2, ICC, se realizó el análisis para la predicción de eventos mayores, eventos cardiovasculares,

rehospitalización o muerte y se observó que no guardan correlación significativa. Solo DM2 ($r = 0.117$, $p = 0.039$) en el análisis bivariado presento significancia, pero esta se pierde durante el análisis multivariado ($p = 0.430$).

Al utilizar el resto de características en el análisis bivariado, se identificaron los factores asociados con rehospitalización que fueron: edad $p = 0.003$; género femenino $p = 0.04$; y leucocitos al ingreso $p = 0.038$; sin embargo, después de efectuar el análisis multivariado solo la cifra de leucocitos al ingreso mantuvo significancia estadística ($p = 0.046$ OR 1.12, IC 95% 1.002-1.26), es decir, por cada incremento absoluto de mil en la cifra de leucocitos al ingreso la probabilidad de rehospitalización se incrementa 12%.

Llama la atención de la cohorte que solo hubo una defunción (0.3%) y como se describió, solo hubo un 10.5% (33 casos) de rehospitalización a 30 días, como se observa hay una baja tasa de eventos adversos y muerte. Esta defunción fue debido a complicaciones infecciosas posterior al egreso, esta paciente según sus características fue catalogada por el índice de Lee como un riesgo intermedio (como al 74.4% de la población general, lo que le predecía un 6.6% de eventos finales), y fue ingresada en el grupo NSQIP M1 (ASA3, ERC, Diálisis, HAS) lo que le confería un 17.4% de riesgo para rehospitalización y un 0.3% de muerte la más baja para el género femenino.

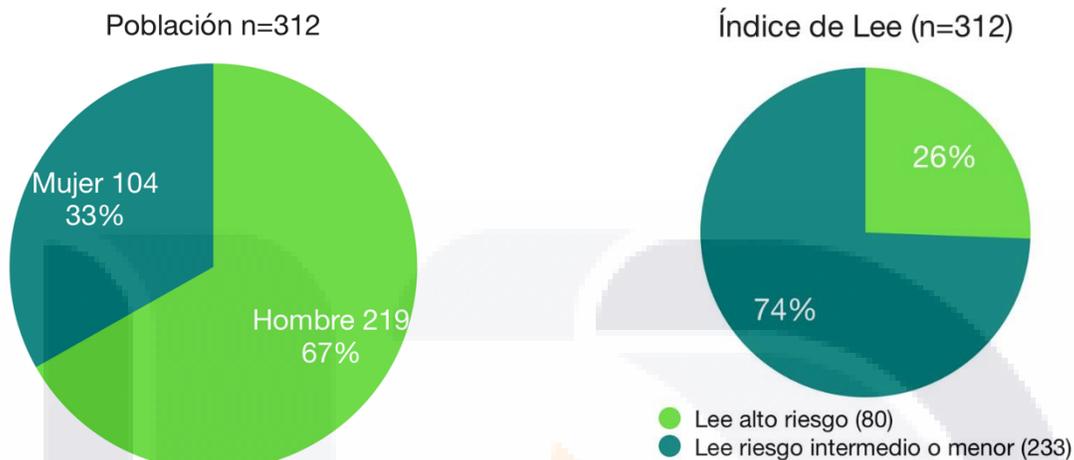
Tabla 2. Características generales (n=313)	
Variable	Resultado n (%), media (DE), mediana (RIQ 25-75)
Hombre	210 (67.09%)
Mujer	103 (32.9%)
Edad (años)	29 (11)
DM2	25 (7.9%)
Tratamiento con insulina	21 (6.7%)
Tratamiento oral	4 (1.2%)
HAS	
Estado funcional	
1	305 (97.4%)
2	8 (2.6%)
ICC	58 (18.5%)
FEVI (%)	52 (16.8)
Muerte	1 (0.3 %)
Uso de vasopresores	76 (24)
Duración de hospitalización (días)	5.3 (3.8)
Rehospitalización	33 (10.5)
Leucocitos al ingreso (x10 ³)	6.56 (5.3-10.2)
Leucocitos al egreso (x10 ³)	7.55 (5.3 -10.2)
Hemoglobina al ingreso	10.2 gr/dl (2.5)
Hemoglobina al egreso	9.2gr/dl (1.9)
Creatinina al egreso	1.77mg/dl (1.2-3.4)
Índice de LEE	
Riesgo intermedio	233 (74.4)
Riesgo alto	80 (25.6)
NSQIP Mujeres	
Grupo I	78 (24.9)
Grupo II	22 (7)
Grupo III	3 (1)
NSQIP Hombres	
Grupo I	152 (48.6)
Grupo II	36 (11.5)
Grupo III	22 (7)

Tabla 2: Características generales de la población, abreviaturas: Diabetes Mellitus DM2, Insuficiencia Cardíaca Congestiva ICC, Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo FEVI, National Surgical Quality Improvement Program NSQIP, Desviación estándar DE, Rango intercuartil RIC.

Tabla 3. Análisis de subgrupos NSQIP									
Grupos	Resultado	Complicación Seria	P	Complicación CV	p	Rehospitalización	p	Muerte	p
NSQIP H1 (n = 152, 48.6%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS)	Predicho Observado	20.5% 0%	n/a	1.0% 0%	n/a	17.6% 7.2%	0.0034	0.4% 0%	n/a
NSQIP H2 (n = 36, 11.5%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS, ICC)	Predicho Observado	27.40% 0%	n/a	2.4% 0%	n/a	23.3% 8.5%	0.08	0.9% 0%	n/a
NSQIP H3 (n = 22, 7%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS, DM2)	Predicho Observado	20.9% 0%	n/a	1.2% 0%	n/a	18.0% 18.1%	0.9	0.4% 0%	n/a
NSQIP M1 (n = 78, 24.9%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS)	Predicho Observado	19.7% 0%	n/a	0.8% 0%	n/a	17.4% 14.4%	0.6	0.3% 0.01%	n/a
NSQIP M2 (n = 22, 7%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS, ICC)	Predicho Observado	26.5% 0%	n/a	1.9% 0%	n/a	23.1% 18.1%	0.6	0.7% 0%	n/a
NSQIP M3 (n = 3, 1%) (ASA3, ERC, Diálisis, HAS, DM2)	Predicho Observado	20.0% 0%	n/a	0.9% 0%	n/a	17.9% 33.3%	0.4	0.3% 0%	n/a

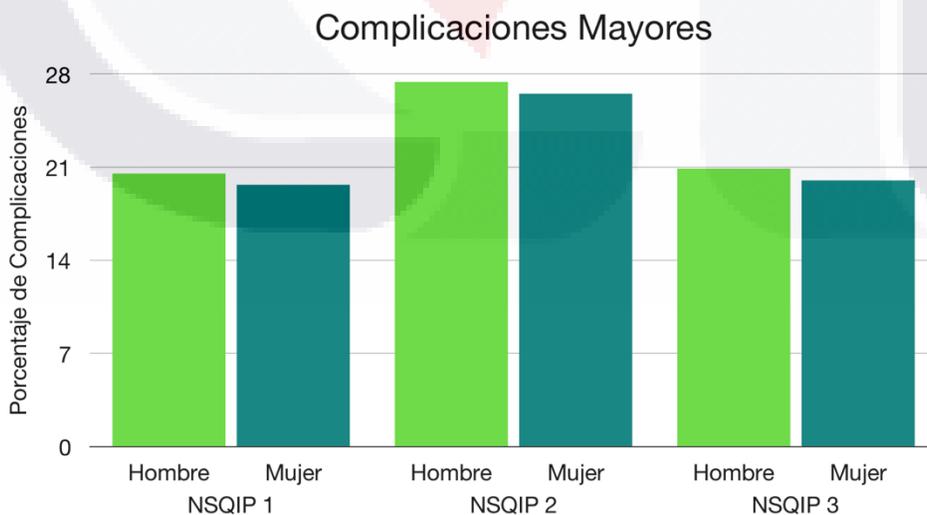
Tabla 3: Se muestran en la columna 1 los 6 subgrupos creados a partir de género y comorbilidades, en la columna 3 se observan el porcentaje de "complicación seria" predicho por ACS-NSQIP junto al resultado observado, así mismo se muestra en la columna 5, 7 y 9 los porcentajes de complicaciones cardiovasculares, rehospitalización y muerte respectivamente.

Gráfica 1 Y 2



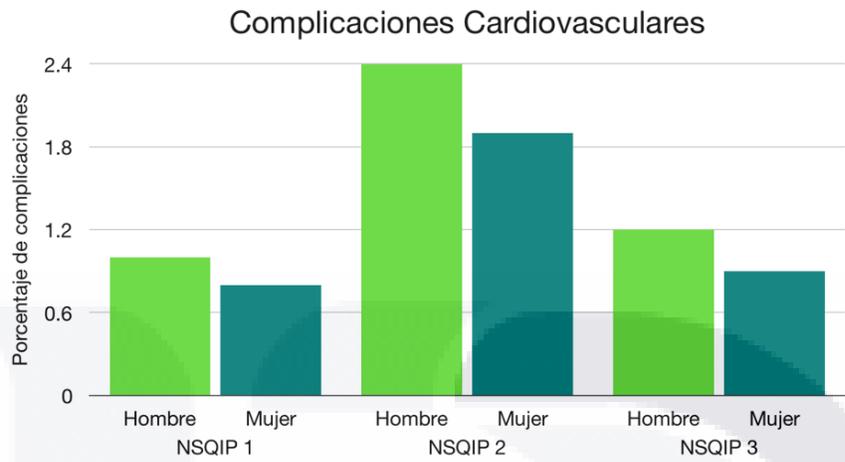
Gráfica 1: Izquierda, gráfica de pastel con porcentaje de acuerdo a género de la población estudiada.
Gráfica 2: Derecha, el total de la población agrupada según el puntaje obtenido por el índice de Lee.

Gráfica 3



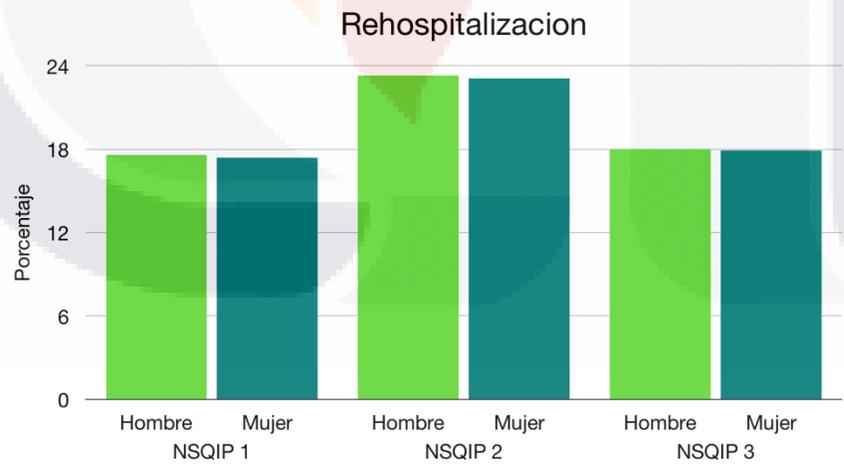
Gráfica 3: Se muestra los 3 grupos y cada uno de ellos dividido por sexo con respecto al porcentaje de complicaciones mayores, se observa que el sub grupo NSQIP H2 es el de mayor riesgo.

Gráfica 4



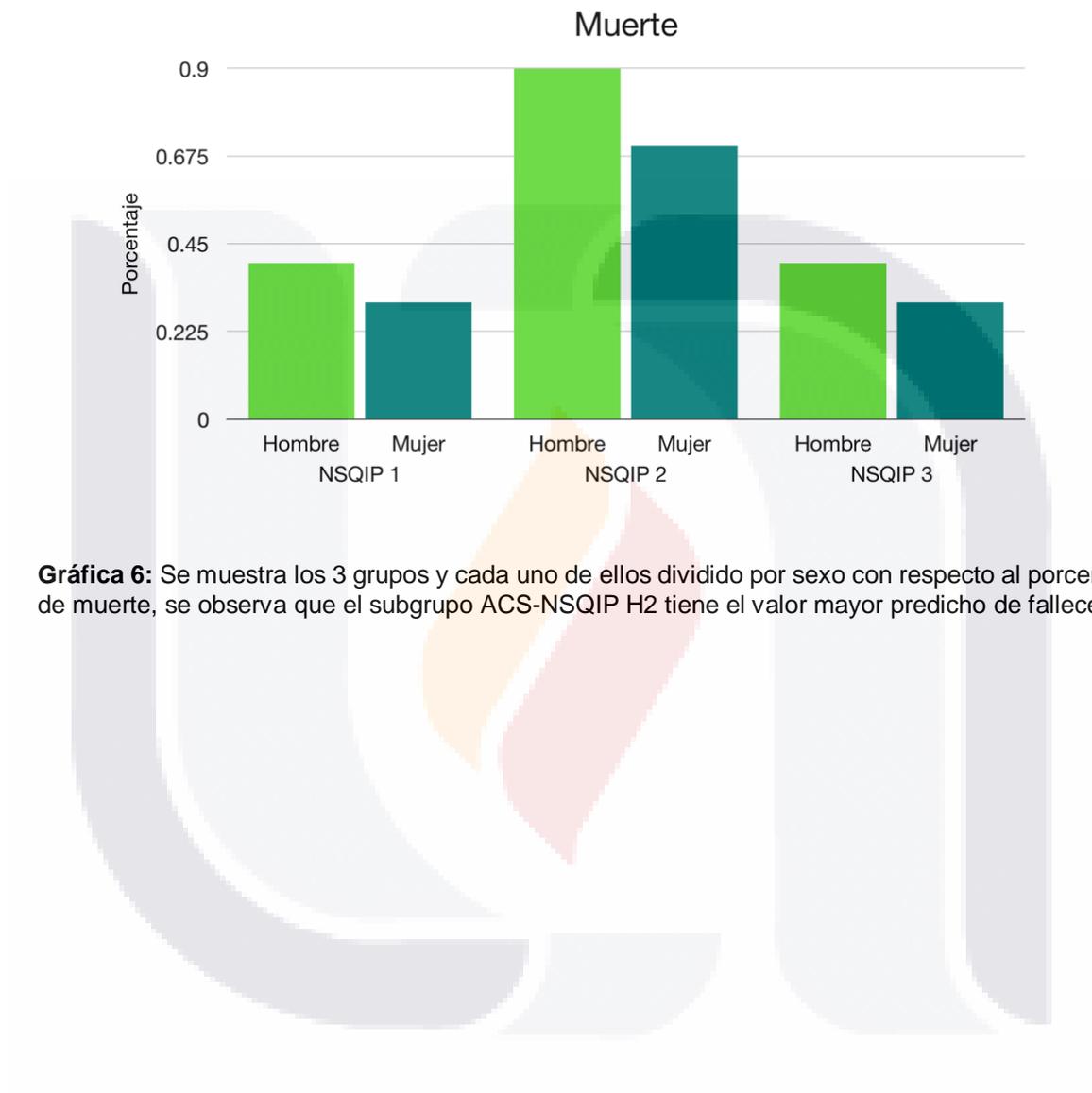
Gráfica 4: Se muestra los 3 grupos y cada uno de ellos dividido por sexo con respecto al porcentaje de complicaciones cardiovasculares, se observa que el subgrupo NSQIP H2 tiene el valor mayor predicho.

Gráfica 5



Gráfica 5: Se muestra los 3 grupos y cada uno de ellos dividido por sexo con respecto al porcentaje de rehospitalización, se observa que el subgrupo NSQIP H2 tiene el valor mayor predicho para rehospitalización.

Gráfica 6



Gráfica 6: Se muestra los 3 grupos y cada uno de ellos dividido por sexo con respecto al porcentaje de muerte, se observa que el subgrupo ACS-NSQIP H2 tiene el valor mayor predicho de fallecer.

CAPITULO 4

Discusión

La escala de Lee se derivó de una población con características substancialmente diferentes a las de nuestra población. Conociendo las características de la población de donde fue fundado el índice de Lee y comparándolas con las características de nuestra cohorte, podemos entender que los MACE observados en la población de Lee fueran tan diferente a los observados en nuestra cohorte ya que las poblaciones son substancialmente diferentes. De la población original de Lee, se catalogaron como alto riesgo a 969 procedimientos de los cuales presentaron 3.6% de muertes de causa cardiovasculares (OR 11.0, 7.7-15.8, 95% IC), a 3380 procedimientos de riesgo intermedio con una mortalidad de 1.7% (OR 5.1, 3.8-6.7, 95% IC) y 104 244 procedimientos de riesgo bajo con 0.7% de mortalidad (2.0, 1.7-2.4, 95% IC). Las características de nuestra población son distintas a las de la cohorte de derivación y validación de Lee además de que no hubo trasplante renal en esas cohortes lo que explica el bajo rendimiento en la predicción de complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a trasplante renal. Esto sin duda ocasiona que esta escala de riesgo no tenga un rendimiento adecuado para ser utilizada en este tipo de pacientes.

Actualmente la herramienta que ha demostrado tener el mejor rendimiento predictivo de múltiples resultados desfavorables es la escala ACS-NSQIP, sin embargo, en nuestra cohorte no determinó de una manera eficiente los eventos mayores, transquirúrgicos, postquirúrgicos, rehospitalización o muerte, excepto en la población que fue agrupada como NSQIP H1 donde la predicción de rehospitalización fue adecuada. En esta escala la población de pacientes sometidos a trasplante renal no está suficientemente representada, lo que explicaría el bajo rendimiento de predictivo.

Desde el 2017, un grupo relacionado a ACS-NSQIP lanzo un esfuerzo por crear una herramienta más precisa para la predicción de complicaciones a pacientes donadores, receptores y al tejido, esta herramienta llamada TransQIP (The

Transplant Quality Improvement Program) tiene la finalidad de predecir con mayor exactitud las comorbilidades relacionadas específicamente al trasplante, hasta este día no hay reporte final.²⁵

De todas las variables que corresponden a enfermedad cardiovascular, ninguna tiene correlación con complicaciones cardiovasculares, muerte o rehospitalización. La tasa de rehospitalización es por debajo de lo predicho por las escalas de riesgo en nuestra cohorte.

De las herramientas comúnmente utilizadas para valorar al paciente en protocolo de trasplante, destaca la ecocardiografía. Las guías de valoración de cirugía no cardíaca recomiendan realizar un ecocardiograma en reposo para pacientes asintomáticos sin signos de enfermedad cardíaca o alteraciones electrocardiográficas que serán sometidos a cirugía de riesgo intermedio o alto, aunque el nivel de evidencia y grado de recomendación no es óptimo, IIC según la “Guía ESC/ESA 2014 sobre la cirugía no cardíaca”.⁵ Diferente a como la ACC/AHA Perioperative Clinical Practice Guideline 2014 recomienda la evaluación racionalizada del ecocardiograma transtorácico prequirúrgico en pacientes con disnea de origen no conocido (IIa, B), o la reevaluación de la FEVI en pacientes previamente conocidos con IC FEV con disminución de la clase funcional (IIa, C) y de la misma forma en pacientes sin signos o síntomas de IC, donde no es benéfica la exploración rutinaria de la FEVI por ecocardiografía transtorácica (III, B) (10). Actualmente en las Guías KDIGO, en la evaluación del paciente candidato a trasplante renal que tengan signos o síntomas cardiovasculares se les sugiere ser valorados por cardiólogo (esta recomendación no es graduada) también a pacientes tras 2 años de terapia de reemplazo renal inclusive estando asintomáticos, por igual se indica si tienen factores de riesgo para hipertensión pulmonar con un nivel de evidencia y grado de recomendación 2C.²⁶

La búsqueda sistematizada intensiva de enfermedad aterosclerosa coronaria significativa aun es recomendada en la mayoría de los algoritmos de valoración del paciente pre trasplante renal, en las guías KDIGO (Clinical Practice Guideline On The Evaluation And Management Of Candidates For Kidney Transplantation 2018),

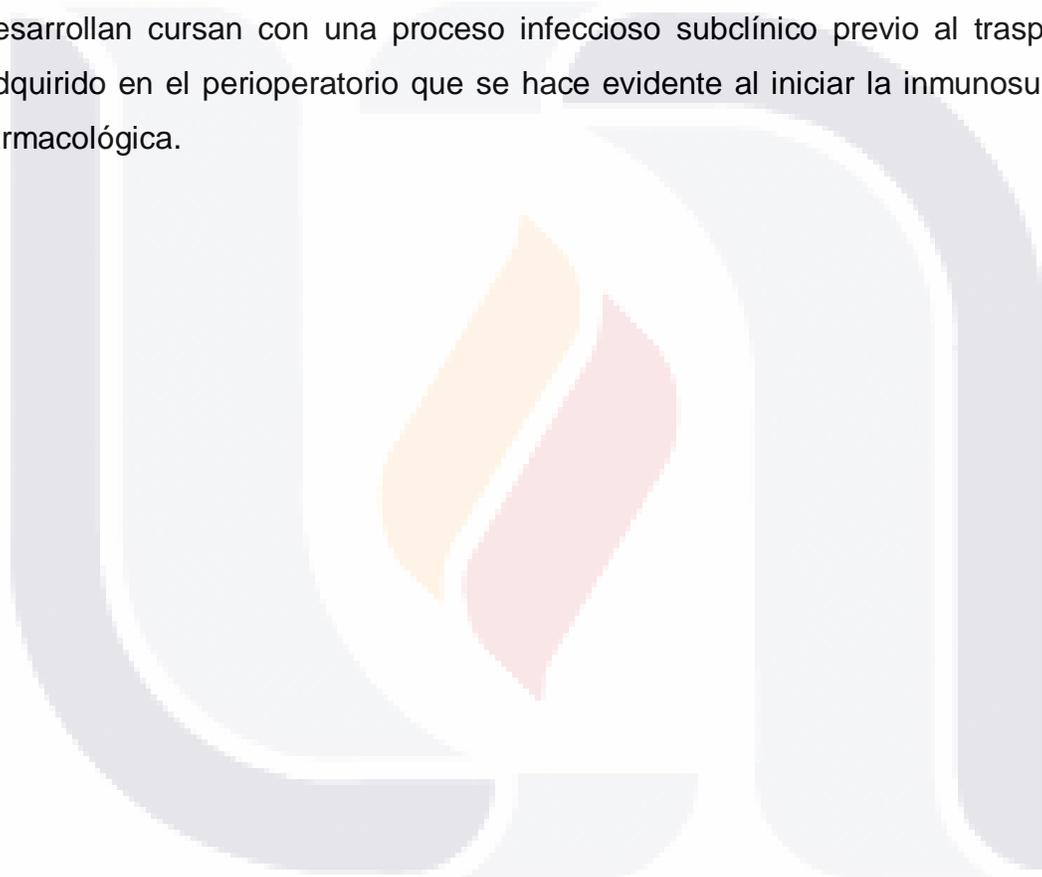
se recomienda que en pacientes asintomáticos con riesgo alto de enfermedad arterial coronaria o con pobre estado funcional, se realice evaluación no invasiva de EAC y esta graduado con un nivel 2C, aun cuando no hay literatura que avale la búsqueda intensiva de EAC significativa de pacientes sin angina aun con FEVI conservada ni utiliza las escalas actualmente avaladas para predicción de alto riesgo cardiovascular de las sociedades europeas o americanas. ^{5,10, 26}



CAPITULO 5

Conclusión

Las escalas de valoración NSQIP e índice de Lee no tienen adecuado rendimiento predictivo de complicaciones cardiovasculares mayores, rehospitalización o muerte en población sometida a trasplante renal. La principal causa de rehospitalización fue el síndrome febril, es importante remarcar que la única variable con significancia estadística fueron los Leucocitos al ingreso, posiblemente los pacientes que lo desarrollan cursan con una proceso infeccioso subclínico previo al trasplante o adquirido en el perioperatorio que se hace evidente al iniciar la inmunosupresión farmacológica.



CAPITULO 6

Referencias

1. Dante-Amato, Cleto Álvarez-Aguilar. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney International* 2005, Vol. 68, Supplement 97, pp. S11–S17.
2. Reporte anual 2018 de donación y trasplantes en México. Centro Nacional De Trasplantes. Disponible en <https://www.gob.mx/cenatra>.
3. Bradley G Hammil, M.S, Lesley H.Curtis, PhD. Elliot Bennett-Guerrero, M.D. Impact of Heart Failure on Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* Apr 2008; V 108, No 4, p 559-567.
4. Antonio Méndez-Durán, Gilberto Pérez-Aguilar, Francisco Ayala-Ayala. Panorama epidemiológico de la insuficiencia renal crónica en el segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Dial Traspl.* 2014; vol 35(4): p 148-156.
5. Steen Dalby Kristensen. Guía de práctica clínica de la ESC/ESA 2014 sobre cirugía no: evaluación y manejo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(12):1052.e1–e43.
6. Lee Goldman, M.D. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*, 1977, Vol 297, vol 16, P 845-850.
7. José Carlos-Peña. Historia del trasplante renal en el INCMNSZ.. *Revista de Investigación Clínica*, Vol. 57, No 2, p 120-123.
8. Palepu S, Prasad GVR. Screening for cardiovascular disease before kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 5(4): 276-286 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v5/i4/276.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v5.i4.276>.
9. Gerardo Ezequiel Magdaleno-Maldonado. Retrospective analysis of cardiac risk indices for Goldman and Detsky used in elective non-cardiac surgery. *Rev Sanid Milit Mex* 2010; vol 64, Num 5, p 224-232.
10. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera

- DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e77–137.
11. Yap MKC, Ang KF, Gonzales- Porciuncula LA, et al. *Heart Asia* 2018;10:e010993. doi:10.1136/heartasia-2017-010993.
 12. Eric Boersma, Miklos D. Kertai, Olaf Schouten, MD, Jeroen J. Bax, MD, Peter Noordzij, MD, Ewout W. Steyerberg, Arend F.L. Schinkel, MD, Marian van Santen, Maarten L. Simoons, MD, Ian R. Thomson, MD, Jan Klein, MD, Hero van Urk, MD, Don Poldermans, MD. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: Validation of the Lee cardiac risk index. *The American Journal of Medicine* 2005, vol 118, p 1134-1141. doi:10.1016/.amjmed.2005.01.064
 13. Sergey, M. Efremov, Lomivorotov, MD PHd. Perioperativer management of cardiovascular medications. *Jouirnal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2018, vol 32, p 2289-2302. Doi; 10.1053/j.jvca.2018.01.018
 14. E. González Monte, M.T. Mora, N. Polanco, E. Morales, E. Gutiérrez, M. Molina, Á. Sevillano, E. Hernández, M. Praga, and A. Andrés. *Transplantation Proceeding, Elsevier inc* 2015, vol 47, p 70-72. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.013>
 15. Richard K. Burt, MD; Shalina Gupta-Burt, MD; Wadi N. James J. Ferguson, MD; and Charles T. Van Buren, MD. *Annals of Internal Medicine* 1989, vol 111, p 635-640.
 16. Nael Hawwa, MD, Kevin Shrestha, MD, Muhammad Hammadah, MD, Poh Shuan Daniel Yeo, MBBS, Richard Fatica, MD, and W.H. Wilson Tang, MD. *J Am Coll Cardiol.* 2015 October 20; 66(16): 1779–1787. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.023
 17. F. Reyna-Sepúlveda, A. Ponce-Escobedo, A. Guevara-Charles, M. Escobedo-Villarreal, E. Pérez-Rodríguez, G. Muñoz-Maldonado, M. Hernández-Guedea. *Int J Org Transplant Med* 2017, Vol. 8, p 78-84
 18. Francisco J. Monteón,, Benjamín Gómez, Carlos Valdespino, Salvador Chávez, Mario Sandoval, Antonio Flores, Roberto Herrera, Francisco Ramos, Alfonso Hernandez, José L. Camarena, Hugo Páez, José Ramírez, Juan J. Nieves,

- Ángel Bassols, Guillermo Rosales, Omar Romero, Graciela Paredes, Jorge Andrade, Sara Ruelas and, Ana M Contreras. The Kidney Transplant Experience at Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara México. *Clinical Transplants* 2003, p 165-174.
19. Gulmez O. Cardiovascular Evaluation of Renal Transplant Recipients. *J Clin Exp Cardiol* 2017, vol 8, p 1-5. doi: 10.4172/2155-9880.1000545
 20. De Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, et al. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1191–1196. doi:10.1681/ASN.2007040503.
 21. Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft. *Indian J Nephrol*. 2012;22(4):264–268. doi:10.4103/0971-4065.101245
 22. Ahmed A. Awan, Jingbo Niu, Jenny S. Pan, Kevin F. Erickson, Sreedhar Mandayam, Wolfgang C. Winkelmayr, Sankar D. Navaneethan, Venkat Ramanathan. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol* 2018, vol 48, p 472–481, doi: 10.1159/000495081
 23. Karl Y Bilimoria, MD, MS, FACS, Yaoming Liu, PhD, Jennifer L Paruch, MD, Lynn Zhou, PhD, Thomas E Kmieciak, PhD, Clifford Y Ko, MD, MS, MSHS, FACS, and Mark E Cohen, PhD. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013 November; 217(5): 833–842.e3. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385
 24. Justin R Parekh, Stuart Greenstein, Debra L Sudan, Arielle Grieco⁴, Mark E Cohen, Bruce L Hall, Clifford Y Ko⁴, Ryutaro Hiros. Beyond Death and Graft Survival Variation in Outcomes after Liver Transplant. Results from the NSQIP Transplant Beta Phase. doi: 10.1111/ajt.1535
 25. J. Parekh¹, C. Ko, J. Lappin, S. Greenstein and R. Hirose. A Transplant-Specific Quality Initiative Introducing TransQIP: A Joint Effort of the ASTS and ACS. *American Journal of Transplantation* 2017; 17: 1719–1722. Doi: 10.1111/ajt.14315
 26. Santiago Cedeño Mora, Marian Goicoechea, Esther Torres, Úrsula Verdalles, Ana Pérez De José, Eduardo Verde, Soledad García De Vinuesa, José Luño.

- Cardiovascular Risk Prediction In Chronic Kidney Disease patients. *Nefrologia*. 2017;37:293–300.
27. Mark J. Samak, MD, MS, Kerstin Amann MD, Sripal Bangalore, MD MHA, Joao L. Cavalcante MD, David M Charytan MD, Jonathan C Craig. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *JACC Vol 74, No 14, 2019 October 8, 2019:1823-38.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>
 28. Hideki Fujii, Keiji Kono, Shinichi Nishi. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology (2019) 23:725–732* <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01718-5>
 29. Max A. Levine MD, Trevor Schuler MD, Sita Gourishankar MD, MSc. Complications in the 90-day postoperative period following kidney transplant and the relationship of the Charlson Comorbidity Index. *Can Urol Assoc J* 2017;11(12):388-93. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.4378>.
 30. Yuanyuan Gao, Xue Yu, Xiao Feng, Ya Zhang. Factors related to postoperative prognosis of kidney transplant recipients: a retrospective analysis of 127 patient. *Frontiers in Laboratory Medicine* 2 (2018) 63–67 <https://doi.org/10.1016/j.flm.2018.07.001>
 31. Protocolo de transplante renal, Instituto nacional de ciencias medicas y nutricion “Salvador Zubiran” 2015.
 32. Steven J. Chadban, BMed (hons), PhD, FRACP Royal Prince Alfred Hospital University of Sydney Sydney, Australia, Gregory A. Knoll, MD, MSc, FRCPC Department of Medicine The Ottawa Hospital and Ottawa Hospital Research Institute Ottawa, Canada Kdigo clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation.
 33. Krista L. Lentine MD, Salvatore P. Costa, Mathew R. Weir, Jonh F. Robb. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates. *Journal of the American College of Cardiology Vol. 60, No. 5, 2012.* doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.008.
 34. Robin Ramphul, Maria Fernandez, Sam Firoozi, Juan C. Kaski, Rajan Sharma and Debasish Banerjee. Assessing cardiovascular risk in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation: clinical usefulness of a standardised cardiovascular assessment protocol. Ramphul et al. *BMC Nephrology (2018) 19:2* DOI 10.1186/s12882-017-0795-z

35. Thomas H. Lee, MD, SM; Edward R. Marcantonio, MD, SM; Carol M. Mangione, MD, SM; Eric J. Thomas, MD, SM; Carisi A. Polanczyk, MD; E. Francis Cook, ScD; David J. Sugarbaker, MD; Magruder C. Donaldson, MD; Robert Poss, MD; Kalon K.L. Ho, MD, SM; Lynn E. Ludwig, MS, RN; Alex Pedan, PhD; Lee Goldman, MD, MPH. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-1049.

