



**MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA**



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

Correlación entre el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, y niveles de propéptido natriurético cerebral N-terminal como marcadores de disfunción ventricular derecha en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.

Alumno: Gómez Medrano, Norma Del Carmen

(Firma alumno aquí)

Tutor: Cánovas Robles, José

(Firma tutor aquí)

Curso: 2014/2015

I. ASPECTOS PRELIMINARES

Resumen: Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con frecuencia requieren de ventilación mecánica invasiva (VMI) con presión positiva al final de la espiración.

La ventilación puede alterar profundamente la función cardiovascular a través de procesos complejos, contradictorios, y a menudo opuestos. El ventrículo derecho (VD) se comporta como una cámara con mala tolerancia al cambio brusco de presiones y por ello puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica. Por ello, resulta de interés profundizar en el estudio del comportamiento del VD en los pacientes sometidos a VMI.

El péptido natriurético cerebral N-terminal (NT- proBNP) es secretado en los dos ventrículos debido a la excesiva elongación de las células cardíacas en respuesta al aumento de presión ventricular. El *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), sin embargo, es un parámetro ecocardiográfico que se emplea para evaluar la función del VD.

Se pretende llevar a cabo un estudio observacional, prospectivo en una UCI de un Hospital de Tercer Nivel. Objetivo principal, describir la evolución de la concentración plasmática de NT- proBNP y su relación con el TAPSE durante la VMI.

Palabras clave: ventilación mecánica invasiva, NT-proBNP, ecocardiografía, disfunción ventrículo derecho

Abstract: Patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) often require invasive mechanical ventilation (IMV) with positive pressure at the end of expiration.

Ventilation can profoundly alter cardiovascular function through complex, contradictory and often opposite processes. The right ventricle (RV) behaves like a camera with poor tolerance to sudden changes of pressure and can therefore contribute to hemodynamic instability. Therefore, it is interesting to look into RV's behavior in patients undergoing IMV.

The N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is secreted into both ventricles due to excessive elongation of cardiac cells in response to increased ventricular pressure. The tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), however, is an echocardiographic parameter that is used to assess RV function.

We try to carry out an observational, prospective study in an ICU of a tertiary hospital. Main objective, to describe the evolution of the plasma NT-proBNP and its relationship with the TAPSE during IMV.

Keywords: mechanical ventilation, NT-proBNP, echocardiography, right ventricular dysfunction

ÍNDICE

I. Aspectos preliminares:

Resumen/ Palabras clave	1
Abstract/Keywords	1

II. Cuerpo del trabajo:

1. Introducción	3
2. Identificación del problema	6
3. Objetivos	7
4. Hipótesis	7
5. Estado de la cuestión.....	8
6. Metodología	
o Diseño	9
o Sujetos.....	9
o Variables a estudio.....	10
o Recogida de variables	13
o Análisis de datos	14
o Dificultades y limitaciones	15
7. Plan de trabajo.....	16
8. Aspectos éticos a tener en cuenta.....	16
9. Aplicabilidad y utilidad.....	17
10. Presupuesto	17
III. Bibliografía.....	18
IV. Anexos.....	22

II. CUERPO DEL TRABAJO

1. Introducción

Los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con frecuencia requieren de ventilación mecánica invasiva (VMI) para asegurar el adecuado intercambio gaseoso (captación de O₂ y eliminación de CO₂) en situaciones en las que la patología del paciente no le permite conseguirlo por sí mismo.

La ventilación mecánica generada aplicando presión positiva dentro de la vía aérea alterar profundamente la función cardiovascular por mecanismos complejos, interrelacionados, y a menudo opuestos [1]. Casi todos los efectos sistémicos del soporte ventilatorio son atribuibles a la generación de presión positiva intratorácica que se produce durante todo el ciclo respiratorio, y que va a alterar las presiones fisiológicas del mismo (por inversión de la presión intratorácica respecto a la respiración espontánea) [2].

El estudio de la función del ventrículo derecho (VD) ha sido descuidado durante mucho tiempo, en parte debido al desconocimiento de su importancia, y en parte a las dificultades técnicas para determinarla de modo fiable y reproducible.

En los pacientes en ventilación mecánica la disfunción del VD puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica. Se estima que el 25% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica que desarrollan síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) incluso con ventilación protectora, y hasta el 61% en los sometidos a volúmenes tidal convencionales, presenta fallo ventricular derecho [3].

El péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es secretado en los ventrículos en respuesta al alargamiento del miocardio inducido por la carga de volumen y también por la hipertrofia. A pesar de que el VD secreta menos NT-proBNP que el ventrículo izquierdo (VI), se han asociado niveles séricos elevados de NT-proBNP con la disfunción ventricular derecha en diferentes entidades nosológicas como hipertensión pulmonar primaria, tromboembolismo pulmonar y cor pulmonale debido a SDRA [4-6].

Así pues, cabe cuestionarse como la influencia de la ventilación mecánica invasiva en la postcarga del ventrículo derecho puede correlacionarse con los niveles plasmáticos de NT-proBNP.

EFFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA [7-11]

La influencia del aumento de presión intratorácica (PIT), tanto cíclica (volumen corriente) como continua (presión positiva al final de la espiración, PEEP) está fisiológica y clínicamente bien establecida.

El corazón es una cámara de presiones dentro de otra cámara de presión por lo que los cambios en la PIT afectarán a los gradientes de todas las cámaras cardiacas.

Precozmente se produce una disminución de la precarga del VD debido a la reducción del retorno venoso a la aurícula derecha. Este efecto es más acusado en las situaciones de hipovolemia.

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares por compresión del árbol vascular pulmonar aumenta la postcarga del VD y puede llevar a su dilatación hasta desplazar el septum interventricular a la izquierda. Este fenómeno conocido como **interdependencia ventricular** contribuye a la disminución del gasto cardiaco izquierdo producida por el descenso de la presión transmural durante la diástole, lo que reduce la precarga del VI.

La presión intrapleurales positiva disminuye la presión transmural máxima al final de la fase de contracción isométrica del VI, y por lo tanto reduce su postcarga. Con todo, el efecto global sobre el gasto cardiaco viene determinado por el equilibrio entre la disminución de la precarga y de la postcarga VI y dependerá de las reservas sistólicas y diastólicas ventriculares, el volumen intravascular y la presión intratorácica.

VALORACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

El VD funciona como una cámara de baja presión con gran capacidad de adaptación a la sobrecarga de volumen pero mala respuesta al aumento de presión en el territorio pulmonar y por lo tanto puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica del paciente crítico durante la ventilación mecánica invasiva.

La valoración de los parámetros hemodinámicos tradicionales se altera por la presión intratorácica positiva, se elevan tanto la presión venosa central (PVC) como la presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAPO) fundamentalmente en presencia PEEP. Por esto precisamos de sistemas de monitorización capaces de obtener variables que valoraren no solo las presiones sino también aporten información anatómica y de contractilidad de las cámaras cardíacas. En este contexto, el papel de la ecocardiografía como herramienta de monitorización y evaluación de la función cardiovascular en los pacientes críticos está en la actualidad establecida como una indicación clase A. [12-16]

Históricamente ha existido poca uniformidad en la imagen ecocardiográfica del corazón derecho debido a la enorme atención dirigida hacia la cuantificación del corazón izquierdo y a las dificultades técnicas derivadas de la forma de media luna del VD, que añade complejidad a la cuantificación de su tamaño y función. Sin embargo, en los últimos años se han publicado guías dedicadas en exclusiva al corazón derecho [13] en un intento de estandarizar su estudio y aportar nueva información en su fisiopatología.

Una vez comprendida su importancia, aflora la necesidad de encontrar parámetros diagnósticos y pronósticos para la cuantificación de la función ventricular derecha. Numerosos estudios han documentado la relación del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) y dicha función en diferentes escenarios como isquemia, fallo cardíaco congestivo e hipertensión pulmonar [17-18]. Dada la rapidez y facilidad de obtención a pie de cama, así como por su alta reproductibilidad el TAPSE se presenta como un buen marcador de función ventricular derecha en el paciente crítico [12,17].

Los péptidos natriuréticos son antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Existen varias familias: los péptidos atriales (ANP) y los ventriculares, de tipo B (BNP), CNP y urodilatina.

El péptido natriurético cerebral es una hormona con propiedades natriuréticas que inicialmente fue identificada en el cerebro pero es liberada en el corazón, concretamente en los ventrículos. El BNP se sintetiza como prohormona que se escinde por una proteasa dando lugar a un fragmento aminoterminal (NT-proBNP) biológicamente inerte, y una molécula biológicamente activa (BNP).

La liberación del BNP se eleva durante el fallo cardíaco; las células de los ventrículos secretan BNP como respuesta a presiones de llenado ventricular elevadas. El ANP también se libera durante la insuficiencia cardíaca, pero en concentraciones menores por lo que posee una menor sensibilidad clínica que los péptidos B para predecir la insuficiencia cardíaca [5, 19-20].

Clásicamente se ha utilizado las concentraciones plasmáticas altas de ésta hormona para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda, tanto asintomática como con síntomas, pero los péptidos natriuréticos están elevados en algunos pacientes con enfermedad coronaria, enfermedades valvulares, pericarditis constrictiva, e hipertensión pulmonar de modo que también pueden emplearse para la monitorización de la función del ventrículo derecho [5,21].

2. Identificación del problema

Aunque históricamente el ventrículo derecho ha sido ignorado en contrapartida con el ventrículo izquierdo en los últimos años son numerosas las evidencias [22-23] que sustentan la importancia de función y tamaño ventricular derechos en la hemodinámica. Dadas sus características anatómicas y funcionales el ventrículo derecho es propenso a la disfunción al enfrentarse a cambios bruscos de presión.

En el ámbito de la medicina crítica, debido al interés constante en mejorar el manejo de los pacientes que precisan de ventilación mecánica invasiva, que altera la presión intratorácica al introducir presión positiva en la vía aérea, es necesario profundizar en el conocimiento de la interacción entre la función del VD y la VMI desde el inicio de la misma y los diferentes escenarios clínicos en los que es necesaria.

Obtener una evidencia ecocardiográfica de disfunción del VD y poder correlacionarla con biomarcadores séricos elevados podría suponer una mejora en el tratamiento global del paciente crítico, ayudando a prevenir complicaciones no solo respiratorias sino hemodinámicas asociadas a la ventilación mecánica, y podría resultar de utilidad en el desarrollo de estrategias de ventilación y desconexión de la ventilación mecánica invasiva.

3. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es determinar si existe relación entre la variación de niveles séricos de NT-proBNP (como marcador analítico de disfunción ventricular) con la variación TAPSE (como marcador ecográfico de contractilidad del VD) en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.

Objetivos secundarios:

- Determinar si existe correlación entre la variación de niveles séricos de NT-proBNP con la variación TAPSE en los subgrupos (daño renal agudo, daño cerebral agudo, balance hídrico positivo) de pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.
- Estudiar si los cambios en los biomarcadores (NT- proBNP) y ecocardiográficos (TAPSE) están relacionados con el deterioro hemodinámico de los pacientes en ventilación mecánica.
- Estudiar si los cambios en los biomarcadores (NT- proBNP) y ecocardiográficos (TAPSE) están relacionados con el deterioro respiratorio de los pacientes en ventilación mecánica.

4. Hipótesis

El aumento de los niveles séricos de NT-proBNP es un marcador de disfunción ventricular derecha producida por aumento de presión intratorácica, y consecuentemente descenso en las mediciones de TAPSE como reflejo ecocardiográfico del fallo en la contractilidad en los pacientes sometidos a VMI.

5. Estado de la cuestión

En 1975, Suter et al [24] definieron la mejor estrategia ventilatoria en el SDRA como la que permite mayor aporte de oxígeno. Entonces, identificaron la PEEP óptima como la que consiguiera mejor relación entre *compliance* de la vía respiratoria y espacio muerto, y mejor transporte de oxígeno. Observaron que con PEEP hasta 7 cmH₂O, se produce un aumento paralelo de *compliance* y oxigenación con reducción del espacio muerto. Sin embargo, con PEEP mayores el efecto era inverso. Ya entonces, esto sugería una fuerte relación entre aumento de presión en la vía aérea y hemodinámica. Por desgracia, la mayoría de los estudios posteriores sobre VM se centraron durante muchos principalmente en el pulmón, olvidando la hemodinámica, con el objetivo de "abrir el pulmón" y optimizar la saturación arterial de oxígeno [25].

En la última década, el desarrollo tecnológico y la tendencia hacia una medicina menos invasiva han supuesto el auge de la ecocardiografía en las unidades de críticos [12-13, 26-27]. Esto ha puesto de nuevo el foco de atención en los cambios de PIT producidos durante la VMI y la hemodinámica, y consecuentemente, en el VD.

Son numerosos los estudios que relaciona la disfunción del VD con el SDRA una vez establecido [18, 25-30]. También hay grupos que correlacionan biomarcadores como el pro-BNP con la estrategia ventilatoria en el paciente con SDRA [20-21].

Otro ámbito de estudio es la desconexión de la ventilación mecánica, existen publicaciones que demuestran la asociación entre bajo TAPSE y S', y el retraso en la desconexión de VMI [4,22].

Hasta ahora no se hay estudios que correlacionen parámetros ecocardiográficos y biomarcadores de disfunción de VD. Esto supone una línea de investigación interesante, ya que el reconocimiento precoz de este podría evitar la situación de fallo de VD que lleva a la inestabilidad hemodinámica, contribuye en la lesión pulmonar aguda y supone mayor tiempo de conexión a VMI con sus complicaciones asociadas.

6. Metodología

❖ **Diseño**

Se trata de un estudio epidemiológico, analítico, observacional, de cohortes, prospectivo en el que se identifica un grupo de individuos, aquellos que precisa VMI, que son seguidos durante las 72 primera horas de iniciales de ventilación mecánica invasiva.

Se llevará a cabo en una Unidad de Cuidados Intensivos de 19 camas de un hospital terciario, Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

En las primeras 12 horas de ventilación mecánica se recogerán datos demográficos, parámetros ventilatorios, radiografía de tórax, ecocardiografía y muestras sanguíneas. Estos serán considerados como el estado basal del paciente. Cada 24 horas y durante 72 horas, y a las 24 horas posteriores al cese de la VMI se repetirá la recogida de datos.

❖ **Sujetos**

Se reclutarán de manera consecutiva aquellos pacientes que ingresen en la UCI, precisen de VMI y cumplan los siguientes *criterios de inclusión*:

- Edad \geq 18 años
- Previsión de Ventilación mecánica invasiva (VMI) \geq 72 horas.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad respiratoria crónica.
- Neumonectomía o lobectomía.
- Tromboembolismo pulmonar previo o evidencia de trombosis venosa profunda.
- Embarazo.
- Mala ventana acústica en el momento de la realización del ecocardiograma.
- Arritmias.
- Patología valvular significativa.
- Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) al ingreso $<$ 50%.
- Historia de disfunción del Ventrículo Derecho.
- Insuficiencia renal crónica con FG $<$ 30%.
- Sepsis grave o shock séptico.

Al no existir datos suficientes para calcular el tamaño muestral se realizará un análisis de los datos de los 25 primeros pacientes incluidos en el estudio, de los resultados obtenidos del análisis parcial de los datos se estimará el tamaño muestral a incluir en el estudio para un riesgo alfa bilateral de 0,05 y un error beta inferior a 0,2.

❖ Variables a estudio

a) Variables demográficas:

Estas variables se recogen como cualitativas dicotómicas en el caso del sexo y tipo de ingreso, y cuantitativas continuas en el caso de edad, peso, talla, IMC, SAPS 3 y estancia.

- Edad en años
- Sexo como hombre/mujer
- Peso en kg
- Talla en cm
- Índice de masa corporal
- Estancia en UCI en días
- Tipo de ingreso como médico /quirúrgico.
- SAPS 3: mortalidad predicha en %.

b) Variables de comorbilidad:

Factores de riesgo cardiovascular y enfermedades que puedan afectar a la función cardiaca. Todos ellos se recogen como variables cualitativas dicotómicas. Las variables a recoger son:

- Dislipemia: Se considera presente si el paciente estaba en tratamiento con estatinas, fibratos y/o resinas o existía constancia en la historia clínica de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia.
- Hipertensión arterial (HTA): Se considera presente si el paciente presenta antecedentes de HTA en la historia clínica o uso de medicación antihipertensiva previa al ingreso.
- Diabetes: Se considera presente si el paciente presenta antecedentes diabetes en la historia clínica o estaba en tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales previamente al ingreso.

- Historia de cardiopatía isquémica previa: se considera si existen antecedentes de angina o infarto diagnosticados previamente al ingreso.

c) Variables clínicas:

Factores que nos aportan información sobre el estado clínico del paciente, pueden influir en los niveles de NT-proBNP, o afectar a la contractilidad cardiaca. Todas ellas cuantitativas continuas, excepto terapia de sustitución renal, daño neurológico y éxitus expresados como variables cualitativas dicotómicas.

- Presión arterial media (TAm) en mmHg.
- Frecuencia cardíaca (FC) en latidos/minuto.
- Uso de Aminas: Noradrenalina, Dobutamina, Dopamina en mcg/kg/min
- Daño renal agudo: expresado por los criterios AKIN. Se considera si existe empeoramiento sobre la función renal previa conocida.
- Terapia de sustitución renal: Se considera si al paciente se le realiza terapia de sustitución renal en el ingreso en UCI.
- Daño neurológico: Se considera si existe hemorragia intracraneal o ACV isquémico.
- Balance hídrico en mL/24h.
- Diuresis: variable cuantitativa continua, expresada en mL/24h.
- Tiempo de ingreso en UCI en días.
- Éxitus: Se considera si se produce durante el ingreso en UCI.

d) Datos analíticos:

Las muestras sanguíneas se extraerán del catéter arterial. Niveles plasmáticos de NT-proBNP y otros datos analíticos que pueden participar en la elevación de dicho parámetro en ausencia insuficiencia cardiaca, como son la función renal, reactantes de fase aguda, etc. Se incluyen datos de la gasometría, como control de la función pulmonar, tomada de la misma muestra de sangre. Analizados como variables cuantitativas continua.

Analítica:

- Glucemia en mg/dL
- Creatinina en mg/dL
- Filtrado glomerular MDR-4 (FG) en ml/min
- Bilirrubina en mg/dL
- Procalcitonina en ng/mL
- Proteína C Reactiva (PCR) en mg/mL
- Hemoglobina en g/dL
- Leucocitos en $\times 10^3 \mu\text{L}$
- Plaquetas en $\times 10^3 \mu\text{L}$
- NT-proBNP: la determinación realizará con el método de análisis de “proBNP assay” en un analizador cobas e 602. (Roche Diagnostics, Germany). Es un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del pro péptido natriurético tipo B N-terminal en suero y plasma humanos. El principio del test es la técnica sándwich con una duración total de 18 minutos. Las muestras se recogen en tubos estándar de plasma tratado con EDTA-K2, con posterior realización de centrifugado de las muestras en el caso de que contengan precipitados. La estabilidad de las muestras es de 3 días a 20-25°C. Se medirá en pg/mL

Gasometría:

- pH arterial
- Presión arterial de Oxígeno ($p\text{O}_2$) en mmHg
- Presión arterial de Dióxido de Carbono ($p\text{CO}_2$) en mmHg
- Bicarbonato (HCO_3^-) en mmol/ml
- Relación Presión de Oxígeno / Fracción inspiratoria de Oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

e) Variables respiratorias:

Las variables se recogen del equipo de ventilación mecánica invasiva que esté utilizando el paciente. Analizadas como variables cuantitativas continuas.

- Frecuencia respiratoria en rpm.
- Volumen tidal/corriente en mL.

- Volumen minuto en mL/min.
- Fracción inspiratoria de Oxígeno (FiO_2) en %.
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP) en cmH_2O .
- PEEP intrínseca en cmH_2O .
- Presión pico en cmH_2O .
- Presión meseta en cmH_2O .
- Compliance estática en ml/cmH_2O .
- Compliance dinámica en ml/cmH_2O .
- Resistencia en vía aérea en $cmH_2O/L/s$.

f) Variables ecocardiográficas:

Se realizará estudio con ecocardiógrafo transtorácico 2D con Philips En Visor CHD con sonda sectorial de 2,3 MHz. Variables cuantitativas continuas. Se medirá:

- Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) usando el método Simpson. Valorado en %.
- Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), medido en mm. Se realizará la media entre 5 latidos consecutivos.
- Velocidad sistólica pico del anillo tricuspídeo (S') mediante Doppler tisular en cm/s . Media entre 3 latidos consecutivos.
- Presión sistólica en la arteria pulmonar (PASP) mediante Doppler color, en mmHg.

❖ **Recogida de variables**

Al ingreso en la Unidad de Cuidados intensivos se procederá a la entrega del consentimiento informado a los familiares de aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión determinados para la realización del estudio.

Se programarán los parámetros de la ventilación mecánica, y se realizarán las pruebas complementarias habituales que incluyen analíticas sanguíneas del laboratorio de urgencias del hospital con determinación de gasometría, hemograma, bioquímica con marcadores cardíacos. Se realizará ecocardiograma en las 12 primeras horas de conexión a ventilación mecánica. Estos serán los parámetros que se determinarán como basales.

Se realizarán analíticas sanguíneas y ecocardiografía seriada a las 24, 48 y 72 horas del inicio de conexión a VM. Y una nueva determinación a las 24h posteriores a la desconexión.

Se ha elaborado un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (ANEXO I) específico para este estudio. La recogida de datos se llevará a cabo por los investigadores que formen parte del mismo, se incluirán en el CDR y posteriormente en una base de datos diseñada para el estudio.

El manejo de estos datos durante el transcurso del estudio, así como la recogida de los mismos y su correspondiente transcripción desde la historia clínica, será responsabilidad del investigador.

Para mantener la plena confidencialidad de los datos, cada uno de los pacientes incluidos en el estudio estará identificado con un código numérico junto al código asignado al investigador.

❖ **Análisis de datos**

Los índices de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se expresarán como media aritmética \pm desviación estándar o como mediana \pm rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, del supuesto de la normalidad determinado con el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S). Para variables categóricas se emplearán las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleará la t de Student. Si la variable dependiente no sigue una distribución normal (K-S) se empleará el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valorará mediante la diferencia de las medianas. Para comparar las variables cualitativas se utilizará la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

La correlación entre dos variables continuas se realizará mediante una test de Pearson, si ambas asumieran el supuesto de la normalidad (K-S), o Rho de Spearman, si al menos una lo vulnerase. En ambos casos se obtendría el correspondiente coeficiente de correlación.

Se realizará un análisis multivariable mediante un modelo de regresión logística múltiple y análisis de regresión de Cox para identificar las variables independientes predictoras de elevación de las concentraciones plasmática de NT-proBNP. Se incluirán en este modelo las variables que alcancen un nivel de significación $< 0,15$ en el análisis univariable o las reconocidas en la literatura como predictoras. Para cuantificar la magnitud de asociación entre las variables se utilizará el “hazard ratio” (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% que se calcularán a partir de los parámetros estimados por el modelo de regresión. En todos los casos el nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis será de $p \leq 0.05$. Para cada variable estudiada se mostrará el valor de la p , excepto cuando éste fuera superior a 0,2. En este caso se indicará que no es significativa. Los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS versión 19.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illionis).

❖ Dificultades y Limitaciones

Una de las principales limitaciones es que se trata de un estudio unicéntrico por lo que aporta información limitada al entorno del investigador. Otra es que es un estudio observacional y los estudios que mayor grado de evidencia aportan son los experimentales.

El hecho de que la ecocardiografía es un método estudio observador dependiente, y precisa experiencia del investigador asociado a las dificultades técnicas añadidas que supone la realización de la ecocardiografía en los pacientes ventilados.

La recogida de datos está limitada a 72 horas en modo ventilación volumétrica controlada por presión debido a la dificultad añadida que supondría incluir a los pacientes en fase de desconexión de la ventilación mecánica por el cambio de presiones intratorácicas en los diferentes modos ventilatorios.

Pérdida de pacientes/datos por la carga de trabajo en la UCI, el número limitado de personal investigador y por la rápida evolución en la patología crítica hacia la mejoría o el empeoramiento clínico.

7. Plan de Trabajo

El proyecto se realizará en el plazo de un año, reclutando de manera consecutiva a los pacientes en VMI que cumplan los criterios de inclusión.

- Diseño y planificación: agosto/septiembre 2015
- Solicitud de aprobación del comité de Ética y de Investigación: septiembre 2015.
- Con los pacientes reclutados durante los primeros meses (se prevé un tiempo aproximado de 2 meses para reclutar a 25 pacientes) se realizará un estudio piloto para determinar el tamaño muestral.
- Periodo de recogida de datos: octubre 2015 /octubre 2016.

El trabajo será realizado por un investigador principal y dos colaboradores. El manejo de los pacientes ingresados será realizado por los facultativos del servicio de medicina intensiva sin que el estudio suponga un cambio en la rutina habitual, ni tampoco se realizarán cambios en el tratamiento influidos por la recogida de datos del estudio ya que no se trata de un estudio de intervención. Los datos clínicos se obtendrán de la historia clínica del paciente en papel o en formato digital.

- Análisis estadístico de los datos: noviembre 2016. Al terminar el periodo de seguimiento de todos los pacientes, se realizará el análisis de los resultados y la redacción del informe definitivo.
- Confección del informe final: diciembre 2016.

8. Aspectos Éticos a tener en cuenta

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (Diciembre 2008), en la International Conference Harmonization (ICH), así como los principios básicos de una Práctica Clínica (BPC), y la Orden SAS/3470/2009, de las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Todos los cambios necesarios en los procedimientos se realizarán únicamente para proteger la seguridad, derechos y bienestar de los pacientes o para mejorar la calidad del estudio.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica de protección de

datos de carácter personal 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Este proyecto está pendiente de ser presentado para su aprobación al Comité Ético y de Investigación del Hospital General Universitario de Alicante previo al inicio de inclusión de los pacientes. Una vez se tenga la aprobación, todos los pacientes que se vayan a incluir recibirán un documento de consentimiento informado por parte de un investigador (ANEXO II), cuya finalidad será la de explicar los objetivos y metodología del estudio, así como proporcionar la información suficiente para su comprensión. El paciente o representante legal firmarán de forma voluntaria.

9. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

Con este estudio pretendemos ahondar en el conocimiento de las interacciones de la ventilación por presión positiva sobre la mecánica cardiaca. Se plantea una nueva posibilidad diagnóstica orientada a detectar de una manera precoz los casos de disfunción ventricular derecha y así mejorar el tratamiento específico y la monitorización del soporte en el paciente crítico.

La precocidad en el diagnóstico por medio de técnicas no invasivas y sin elevado coste económico supondría una mejoría en el manejo clínico de los pacientes ventilados dado que cuanto antes se inicie el tratamiento menor sería la tasa de complicaciones esperable en la población tratada.

10. Presupuesto

- Material fungible:

Reactivos para determinación NT-proBNP: 25€/muestra

Material de extracción muestras (jeringas de plástico, agujas, etc): 0 euros. No supone coste añadido ya que se toman muestras para análisis clínicos a diario.

- Viajes y dietas: 0 euros

- Soporte digital para almacenamiento de estudios (CDs, memoria USB, etc) 50 euros

- Fotocopias (CRD, etc): 100 euros

III. BIBLIOGRAFÍA

1. Pinsky MR. Cardiovascular Issues in Respiratory Care. *Chest* 2005; 128: 592S-7S.
2. Jiménez Hurtado M, González Valera R. Cambios fisiológicos durante la ventilación mecánica. En: González Valera A, editor. *Manual de ventilación mecánica en medicina intensiva, anestesia y urgencias*. 2005. p. 61-7.
3. Viellard-Baron A, Schmitt JM, Augarde et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications and prognosis. *Crit Care Med* 2001; 29:1551-55.
4. Papaioannou et al. Relation of tricuspid annular displacement and tissue Doppler imaging velocities with duration of weaning in mechanically ventilated patients with acute pulmonary edema. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10:20. doi: 10.1186/1471-2261-10-20.
5. Anguita M, Montes P, Jordán A et al. Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59:465-72.
6. Prinicipi T, Falzetti G, Elisei D, Donati A, Pelaia P. Behavior of B-type natriuretic peptide during mechanical ventilation and spontaneous breathing after extubation. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 179-83.
7. Gernoth C, Gerhard Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2009. 13: R59. doi: 10.1186/cc7786.
8. Montejo JC, García de Lorenzo A, Marco P, Ortiz C, eds. *Manual de medicina intensiva*. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
9. Marino PL. Ventilación con presión positiva. En: Marino PL. *El libro de la UCI*. 4ª ed. Wolters Kluwer Health; 2014. p. 447-503.
10. Marino PL. Insuficiencia cardiaca aguda en la UCI. En: Marino PL. *El libro de la UCI*. 4ª ed. Wolters Kluwer Health; 2014. p. 239-62.

11. Álvarez Cebrián F, Reig Valero R. Presión positiva continua en la vía aérea. En: Tejada M, editor. El paciente agudo grave. Instrumentos diagnósticos y terapéuticos. Barcelona: Masson; 2005. p. 93-103.
12. Ayuela, JM, Clau F, Ochagavia A, Vicho R. Papel de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos. *Med Intensiva* 2012; 36(3):220-32.
13. 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 the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
14. Appropriate use of echocardiography. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 229-67.
15. Lanzellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* November 6, 2014. Available at: <http://www.esccardio.org/Guidelines-&-Education/Journals-and-publications/Consensus-and-position-documents/EACVI-position-papers/Echo>
16. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–71 doi:10.1093/ehjci/jev014.
17. Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 837-42.
18. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D: Relationship between the tricuspid annular systolic excursion and right and left ventricular function in

- critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007. 33: 2143-49. doi: 10.1007/s00134-007-0881-y.
19. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K: Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002. 90: 778-81.
 20. Determann RM, Royakkers A, Schaefers J et al. Serum levels of N-terminal proB-type natriuretic peptide in mechanically ventilated critically ill patients- relation to tidal volume size and development of acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulmonary Medicine* 2013; 13:42. doi: 10.1186/1471-2466-13-42.
 21. Park BH, Kim YS, Chang J et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as marker of right ventricular dysfunction after open-lung approach in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care* 2011; 26: 241-8.
 22. Gerbaud E, Erickson M, Grenoullet-Delacre M, et al. Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 415-25.
 23. Pinsky MR. My paper 20 years later: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Intensive Care Med*. 2014 Jul; 40 (7): 935-41. doi: 10.1007/s00134-014-3294-8.
 24. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975; 292 (6): 284-89.
 25. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015 Jan; 147(1): 259-65. doi: 10.1378/chest.14-0877.
 26. Fichet J, Moreau L, Genée O, et al. Feasibility of Right Ventricular Longitudinal Systolic Function Evaluation with Transthoracic Echocardiographic Indices Derives from Tricuspid Annular Motion: A Preliminary Study in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Echocardiography* 2012. 29: 513-21. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01650.x.

27. Krishnan S, Schmidt GA. Acute right ventricular dysfunction: real-time management with echocardiography. *Chest*. 2015 Mar; 147(3):835-46. doi: 10.1378/chest.14-1335.
28. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305: 1373–81. doi:10.1152/ajpheart.00157.2013.
29. Boissier F, Katsahian S, Razazi K et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013 Oct; 39 (10): 1725-33. doi: 10.1007/s00134-013-2941-9.
30. Margulescu AD, Wheeler R, Leong FT. Hypoxia exacerbated by mechanical ventilation: when the trap door opens in severe right ventricular failure. *Heart*. 2013 Jul; 99(14):1066. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303905.

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

FILIACIÓN:

Nº Protocolo:		Teléfono:	
Sexo: H/ M		Edad: años	
Talla: cm	Peso: Kg	IMC:	

Tipo Ingreso:	SAPS III: %	Días en UCI:
Medico/ Quirúrgico		

ANTECEDENTES:

HTA: Si / No	DLP: Si / No	DM: Si / No	Cardiopatía isquémica: Si / No
--------------	--------------	-------------	-----------------------------------

VARIABLES CLÍNICAS:

TAm: mmHg	FC: lpm	
AMINAS	DOSIS (mcg/kg/min)	TIEMPO (horas)
Noradrenalina		
Dopamina		
Dobutamina		

Diuresis: ml/24h	Balance hídrico: ml/24h
TSR: Si/ No	AKIN 0 1 2 3

Daño neurológico: Si / No	Exitus: Si/ No
---------------------------	----------------

MONITORIZACIÓN	INGRESO	24H	48H	72H	Ventilación espontánea
<u>RESPIRATORIA</u>					
Resp/min					
Volumen tidal (ml)					
FiO2 (%)					
Volumen minuto (L/min)					
PEEP (cmH ₂ O)					
PEEPi (cmH ₂ O)					
Presión pico (cmH ₂ O)					
Presión meseta (cmH ₂ O)					
Compliance estática (ml/cmH ₂ O)					
Compliance dinámica (ml/cmH ₂ O)					
Resistencia vía aérea (cmH ₂ O/L/s)					
<u>GASOMETRÍA ARTERIAL</u>					
PaO ₂ (mmHg)					
PaCO ₂ (mmHg)					
pH					
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)					
PaO ₂ /FiO ₂					
<u>BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA</u>					
Glucemia (mg/dL)					
Creatinina (mg/dL)					
Filtrado Glomerular					
Bilirrubina (mg/dL)					
NT-proBNP (pg/mL)					
Procalcitonina (ng/mL)					
PCR (mg/mL)					
Hb (g/dL)					
Plaquetas (/μL)					
Leucocitos (/μL)					
<u>ECOCARDIOGRÁFICOS</u>					
FEVI (%)					
TAPSE (mm)					
S' (cm/s)					
PSAP (mmHg)					

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE O SU REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO: Correlación entre el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, y niveles de péptido natriurético cerebral N-terminal como marcadores de disfunción ventricular derecha en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva

VERSIÓN Y FECHA: V1- 1/09/2015

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Norma Gómez Medrano

Etiqueta identificativa del paciente

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre este proyecto de investigación en el que se le invita a participar. Sus datos serán analizados para evaluar la relación entre los resultados analíticos y ecocardiográficos en los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva durante el ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva de este hospital. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que lea con detenimiento este documento donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información a su médico. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El Servicio de Medicina Intensiva está realizando un estudio para determinar la relación entre biomarcadores (NT-proBNP) y parámetros ecocardiográficos en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, con la finalidad de ahondar en los efectos cardiovasculares de la misma y así disponer de nuevas herramientas que ayude optimizar el tratamiento hospitalario y de prevención secundaria.

Para ello, se recogerán una serie de datos de su historia clínica como por ejemplo la edad y peso, datos analíticos (creatinina, urea, hemoglobina,...) La ecocardiografía es una técnica no invasiva e indolora que aporta información anatómica y funcional de las cámaras cardíacas. Es importante destacar que NO se trata de un ensayo clínico, sino que es un estudio observacional no intervencionista, es decir, el hecho de participar en este estudio no implicará recibir tratamientos ni pruebas adicionales (salvo la ecocardiografía que no se realiza de manera sistemática a todos los pacientes ingresado) a las que se recibirían en caso de no estar en el estudio. Por tanto, la participación en el estudio no implica ningún inconveniente o riesgo añadido.

Para la realización de este estudio se incluirán a pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y que no cumplan ningún criterio de exclusión. Si usted lo desea, el médico que le aporta la información de este estudio podrá explicarle información adicional sobre el mismo.

3. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que esta decisión no afecte a la asistencia sanitaria que reciba ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento tanto si decide participar como si no. Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo, que deberá guardar, y se le pedirá que firme un consentimiento.

4. ¿QUÉ SUCEDERÁ SI DESEO PARTICIPAR?

Si Ud. cumple con unas condiciones establecidas y finalmente decide participar libremente, será incluido en el estudio. Solicitamos su autorización para poder analizar y utilizar los datos clínicos relevantes contenidos de su historia médica, resultados analíticos y de las pruebas que se le hayan realizado de rutina en su ingreso.

5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica que se merece. Si decide no participar, este hecho no tendrá ningún efecto en su tratamiento. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones, ni durante su estancia en el centro ni después del alta por el hecho de que participe o no en este estudio.

Participando en este estudio usted no obtendrá ninguna compensación económica; su participación es totalmente voluntaria y altruista.

Por otra parte, esperamos que la información obtenida sirva para descubrir aspectos poco claros sobre los efectos de la ventilación mecánica invasiva. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad y quizás puedan beneficiar a personas como usted.

6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008), las normas de Buena Práctica Clínica y a la orden ministerial SAS/3470/2009, legislación vigente en España relativa a la realización de estudios observacionales.

Su información clínica será sometida a un proceso de anonimización, es decir, en el momento de la recogida de sus datos se le asignará un código numérico. Los datos del paciente serán proporcionados de forma codificada a los investigadores.

Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio.

La recogida, tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se adoptarán las medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad.

Usted tiene derecho a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. Puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y/o cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al profesional del estudio. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

El acceso a su información personal quedará restringido a los investigadores del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético del Hospital General universitario de Alicante y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

7. RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin haber de dar explicaciones y en cualquier momento del desarrollo de este trabajo. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, también podrá solicitar que se destruya su información clínica o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos con ella así como exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Para retirarse del estudio ha de comunicar su voluntad de retirarse al investigador del centro hospitalario donde usted entró a participar en este estudio (el nombre del investigador figura en la primera página de este consentimiento).

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del Consentimiento Informado.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Etiqueta identificativa del paciente

Yo, (nombre y apellidos).....

Relación con el paciente (en calidad de).....

Número de DNI o documento Identificativo.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con (nombre del médico informante).....

• Comprendo que mi participación es voluntaria

• Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos estudios relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio)

SI No

Firma del paciente
(o su representante legal)

Firma del médico que informa

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha: