

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO**

**“ANÁLISIS DE DOS PEPTIDOS NATIURETICOS EN EL  
DIAGNOSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA, EN  
EL SERVICIO DE URGENCIAS”**

**“ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y VALOR PRONOSTICO DEL  
NT-ProBNP EN EL DIAGNOSTICO DE LA INSUFICIENCIA  
CARDIACA, EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL  
DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI”**

**TESIS QUE PRESENTA:  
DR. JOSE LUIS MAYA QUIÑONES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**ASESOR  
DR. ERICK RAMIREZ ARIAS**

**MÉXICO, D.F. FEBRERO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

---

DOCTOR  
HAIKO NELLEN HUMMEL  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

---

DOCTOR  
ERICK RAMIREZ ARIAS  
CARDIOLOGO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS CARDIOLOGIA  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA C.M.N. SIGLO XXI

<b>1. Datos del Alumno</b>
Maya Quiñones José Luis 99384961 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Medicina Interna 956241120
<b>2. Datos del Asesor</b>
Ramírez Erick
<b>3. Datos de la Tesis</b>
Análisis de la sensibilidad y valor pronóstico del NT-ProBNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, en el servicio de urgencias del hospital de cardiología del CMN SXXI XX páginas Febrero 2010

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por mostrarme en cada momento que puedo contar con su apoyo, amor, comprensión y por mostrarme el buen camino.

A Carolina por acompañarme en cada momento importante, y mostrarme el apoyo incondicional de una pareja.

A mi Hijo Derek Ulises por ser una vela encendida en mi camino.

A mi hermana y sobrina por ser parte importante en mi vida.

Al Doctor Erick Ramírez por ser un gran médico, compartir sus conocimientos y mostrar un gran apoyo en la realización de este trabajo.

A mi maestro y amigo el Doctor Adolfo Chávez Negrete por compartir su gran experiencia como médico.

A mis maestros del servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades, por su amistad y por compartir sus experiencias.

A mis compañeros residentes que me acompañaron en el camino y compartieron experiencias durante mi formación como médico residente.

# INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPOTESIS	20
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	33
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	36
ANEXOS	40
BIBLIOGRAFIA	44

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una patología frecuente en el servicio de urgencias, la cual es sospechada en el paciente que presenta clínicamente disnea, sin embargo dicho signo clínico, puede ocurrir en patologías de origen cardíaco, por lo cual es necesario un marcador bioquímico que nos auxilie en el rápido y adecuado diagnóstico

**Objetivo:** determinar si existe correlación entre el grado de insuficiencia cardíaca y el nivel de NT-ProBNP y BNP en pacientes con IC en el servicio de urgencias cardiología

**Material y Métodos:** El grupo de estudio fueron pacientes, los cuales llegaron con disnea, como síntoma principal, al servicio de urgencias del Hospital de Cardiología del CMN S XXI, cuyo tamaño de la muestra fueron 24. Se realizó determinación de NT-ProBNP y paralelamente BNP, posteriormente se les realizó ecocardiograma para determinar la FEVI%, y se determinó clínicamente el grado de ICC según la NYHA,

**Análisis estadístico:** Los datos estadísticos se analizaron en una base de datos del programa estadístico SPSS para su análisis.

Las variables cuantitativas se analizaron para obtener medias, desviación estándar, así como comparación de medias entre los dos grupos, para obtener "T de Student". Se utilizó CHI 2 para los porcentos, coeficiente de correlación y tablas de 4 x 4 para la sensibilidad y especificidad

**Resultados:** Se encontró que el NT-Pro BNP es un marcador bioquímico útil en el servicio de urgencias para la determinación de la insuficiencia cardíaca, y se correlaciona directamente con el grado de ella.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un adecuado aporte sanguíneo sistémico y que conlleva la liberación de sustancias de naturaleza neurohumoral, que intentan compensar el funcionamiento modificando su función y estructura. La IC generalmente es una complicación grave, progresiva y hasta cierto punto irreversible, condicionada por múltiples cardiopatías, tales como los síndromes coronarios agudos, hipertensión arterial sistémica, valvulopatías y miocardiopatías de diversos orígenes.<sup>1,2,3,4</sup>

Las enfermedades crónico-degenerativas son la primera causa de mortalidad a nivel mundial; el principal padecimiento como el Infarto agudo del miocardio es el resultado de la elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, hipertensión y dislipidemia, causando aterosclerosis prematura y condicionando como secuela insuficiencia cardiaca.<sup>5-12</sup>

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en el año 2006 (ENSANUT 2006) se encontró que en México más del 50% de la población entre 20 y 69 años de edad (>20 millones) es portadora de al menos una de las enfermedades de riesgo cardiovascular y de éstos, menos del 50% toma tratamiento farmacológico. Por ejemplo, la prevalencia nacional de HAS es del 30.05%, de Diabetes Mellitus 2 (DM2) 10.8% y de obesidad 24.4%; sus complicaciones y cronicidad desencadenarán enfermedad cardiovascular e IC.<sup>13, 14, 15</sup>

Las primeras horas de atención del paciente con patología cardiovascular en los servicios de urgencias, son críticas y fundamentales para el pronóstico a corto y largo plazo; los elementos diagnósticos y terapéuticos deben ser optimizados para lograr un mejor pronóstico.<sup>4,14,16</sup>

La insuficiencia cardiaca resulta de una interrelación neurohumoral, inflamatoria, y de cambios bioquímicos, que actúan en los cardiomiocitos y en el intersticio cardiaco, aumentan algunos marcadores de estrés cardiaco y



disfunción, así como de daño miocárdico, los cuales en conjunto se les llama biomarcadores, los cuales han tenido creciente importancia clínica <sup>3</sup>.

Existen diversos mediadores neurohumorales estudiados desde 1939, cuando se descubrió la Renina, posteriormente Swedberg y colaboradores descubrieron su relación con otras sustancias y así su interferencia en el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)<sup>17</sup>, algunas citocinas (FNT alfa, IL-1 BETA, IL-6) y las vasopeptidasas entre otras <sup>1,2</sup>.

Otras de las sustancias ampliamente estudiadas desde 1960 son la Norepinefrina, la cual se ha considerado un predictor de mortalidad independiente, <sup>18</sup> la Endotelina -1, una prohormona secretada por el endotelio vascular, que se transforma en la neurohormona activa Endotelina-1, la cual es un potente vasoconstrictor y estimulador de proliferación de fibrosis vascular y ventricular, además de potenciador de neurohormonas.<sup>19</sup> Los niveles de estas dos hormonas se correlacionan con la presión de la arteria pulmonar y esta presente en la IC,<sup>20</sup> además es utilizado como factor pronóstico y para clasificación en grado de gravedad <sup>21</sup>

Otros biomarcadores reflejo del daño miocárdico han sido la Troponina I, Troponina T, Cistatina C, Fibrinógeno y PCR.<sup>1,2</sup>

El termino biomarcador, también llamado marcador biológico, fue definido en 1989 como “aquel parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice de salud y fisiológicamente relacionado con la evaluación, riesgo y diagnóstico de enfermedad”. En 2001, se redefine como “una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica”. <sup>6</sup>

En el estudio Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), en el cual se compararon los valores pronósticos de norepinefrina, renina, aldosterona, endotelina-1, Péptido auricular natriurético tipo B (BNP) en 4300 pacientes, en donde se demostró que los predictores mas poderosos de mortalidad y hospitalización fueron BNP y en segundo lugar la endotelina, seguidos de

Norepinefrina, endotelina-1, renina y aldosterona.<sup>22</sup>

El estudio realizado por Zannad y colaboradores, el Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)<sup>23</sup>, encontró que la administración de bloqueador de aldosterona, se asocio a la disminución del procolágeno tipo III además de un importante beneficio clínico<sup>24</sup>.

Otra hormona estudiada es la llamada Arginina Vasopresina la cual se sintetiza en el hipotálamo y es almacenada en la hipófisis posterior y tiene propiedades antidiuréticas y vasoconstrictoras, se encuentra elevada en la IC, sin embargo no se ha obtenido beneficio al bloquear el receptor de vasopresina 2.<sup>25</sup>

De las sustancias de origen neurohumoral que se ha encontrado con mayor significado clínico, son los péptidos natriuréticos (PN)<sup>15,26</sup>, cuando se demostró que el corazón funcionaba como un órgano endocrino y se detectaron gránulos secretorios ubicados en la aurícula de animales de experimentación mediante el examen de las mismas por microscopía electrónica. En 1981, de Bold y colaboradores observaron que la administración de homogenizado de aurícula a ratas provocaba un aumento del volumen urinario, natriuresis, así como disminución de la presión sanguínea<sup>15,26-28</sup>. Este “factor natriurético atrial” fue la primera demostración de la función endocrina del corazón.

De estas neurohormonas se conocen cuatro tipos, y son el Péptido natriurético auricular (ANP), Péptido Natriurético Cerebral (BNP), Péptido Natriurético tipo C (CNP), Péptido Natriurético Dendroapsis (DNP) y juegan un papel importante en la homeostasis y enfermedad cardiovascular<sup>28-30</sup>. Estos poseen 17 aminoácidos centrales cubiertos por uniones disulfuro entre dos residuos de cisteína. La acción del BNP es la de responder a la hipovolemia y actúa en un manejo endocrino para regular la presión y homeostasis corporal de líquidos (sus principales acciones son la natriuresis, vasodilatación, hipotensión, la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona, de la secreción de endotelinas e inhibición de la actividad del nervio simpático).<sup>12,27,28,30-32</sup>

El BNP es una neurohormona (péptido) constituido por 32 aminoácidos, el cual inicialmente se aisló en el tejido cerebral; es sintetizado especialmente en los ventrículos cardiacos y liberado por la distensión del miocito, como consecuencia de la sobrecarga de volumen y presión, como pre ProBNP (el cual coexiste con ANP) y luego es dividido enzimáticamente en N-terminal-ProBNP (NT-ProBNP) y BNP. Se ha descrito su utilidad en el diagnóstico diferencial de la disnea, como factor pronóstico de la IC y en los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) <sup>31,32,34,35,50</sup>.

De Lemos y colaboradores demostraron la sensibilidad del BNP para predecir el riesgo de mortalidad, insuficiencia cardiaca y nuevo IAM cuando se medía a los pocos días de presentarse el SCA. <sup>14,36</sup>. El ProBNP ha sido ampliamente estudiado como marcador no invasivo en pacientes con disfunción ventricular izquierda y sólo algunos estudios han mostrado su utilidad en pacientes con disfunción de ventrículo derecho. Otros estudios sugieren que el NT-ProBNP puede detectarse tempranamente, cuando el deterioro miocárdico es asintomático, con una sensibilidad mayor que el BNP. <sup>35,37-40</sup>

El gen BNP se encuentra localizado en la parte distal del brazo corto del cromosoma 1, y guarda relación muy cercana al gen ANP. Éste consiste en 3 exones y 2 intrones. <sup>40</sup> En sujetos sanos, el BNP es detectado en concentraciones muy bajas en sangre venosa, con una vida media plasmática de 20 minutos. A diferencia del ANP, el BNP plasmático generalmente no se muestra rápidamente y presenta fluctuaciones en el sujeto sano. No se conocen los mecanismos que controlan la producción y secreción de BNP.

Sin embargo, la estrechez y tensión de la pared, y el incremento de la carga hemodinámica son importantes en la producción, elevando el nivel de BNP en proporción al grado de disfunción y la severidad de los síntomas de dicha disfunción. Efectos similares se han observado con neurohormonas que promueven hipertrofia, como son agonistas " adrenérgicos, endotelina o angiotensina II. La concentración plasmática de BNP muestra un rápido y marcado incremento después del nacimiento, disminuyendo el valor a niveles del adulto alrededor de los tres meses de edad. Este incremento después del nacimiento puede ser causado por incremento de la presión y del volumen

ventricular izquierdo <sup>41</sup>. Los factores que influyen en los niveles de BNP son el sexo, edad, función renal e índice de masa corporal (IMC) <sup>31,39</sup>. Después de un IAM, los niveles de BNP se elevan rápidamente dentro de las primeras 24 horas, estabilizándose posteriormente. Las mediciones de los niveles de BNP entre 1 a 4 días después del infarto transmural proveen información pronóstica, la cual es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <sup>31</sup>. Existen trabajos que describen incrementos importantes en los niveles de BNP en atletas sanos después de ultramaratones (100 km) así como de pequeñas alteraciones observadas en sujetos sanos después de realizar ejercicio en bicicleta, por lo que se especula que el ejercicio induce disfunción miocárdica.<sup>42</sup>

Se han identificado tres receptores específicos para los péptidos natriuréticos cardiacos: A, B y C; Los tipo A se unen a ANP y BNP con igual afinidad. Los receptores tipo A y B, median las acciones biológicas de ambas hormonas (promueven la natriuresis y diuresis, inhiben la secreción de renina y aldosterona, incrementan el flujo urinario, causan vasodilatación por relajación de la musculatura lisa vascular, mejoran la relajación diastólica, y disminuyen la fibrosis miocárdica). Dichas acciones se llevan a cabo sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo renal sanguíneo <sup>28,41</sup>.

El ANP y BNP son removidos de la circulación por dos vías: internalización y metabolismo mediado por receptores (primeramente en el riñón),<sup>43</sup> y por degradación proteolítica por endopeptidasa neutral en los riñones, endotelio vascular, pulmón y corazón. BNP desaparece más lentamente de la circulación por ambas vías. Por lo tanto, la vida media en la circulación del BNP es de 23 minutos, mientras que para el fragmento terminal inactivo NT-proBNP,<sup>33,43</sup> posee una vida media aún más larga que el BNP (60 a 120 minutos), lo cual es relevante en su valor como prueba diagnóstica, sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo renal sanguíneo; también inhibe la secreción de aldosterona.<sup>28,33,44</sup>

Las pruebas de laboratorio se encuentran disponibles desde los años 90, y fueron aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre del

2000 para la determinación de ANP, BNP y NT-ProBNP, las cuales se basan en inmunoensayos automatizados, esto para el diagnóstico de la IC.<sup>28,33,41,45</sup> Recientemente se ha desarrollado un inmunoensayo fluorescente rápido para BNP, el cual proporciona resultados a los 15 minutos. Este método puede ser particularmente atractivo en situaciones clínicas donde el acceso al laboratorio es difícil o cuando se requiere un resultado rápido.

Dos ensayos inmunoluminométricos no competitivos han sido descritos para la medición de NT-ProBNP, siendo altamente sensibles y específicos para la cadena peptídica intacta.

A finales del 2001 se desarrolló un ensayo electroquimioluminiscente para NT-ProBNP con un tiempo de proceso de sólo 18 minutos. El Colegio Americano de Patología sugiere que aproximadamente 83% de los hospitales en los Estados Unidos utilizan alguna de estas pruebas.<sup>41,46</sup> Los rangos de referencia referidos en la literatura varían dependiendo del método utilizado y la naturaleza de la población control. Los valores de referencia más comúnmente utilizados para BNP son de 100 pg/mL que corresponden a 125 pg/mL para NT-ProBNP en pacientes menores de 75 años de edad y de 450 pg/mL de ambos marcadores para pacientes mayores de 75 años, sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo sanguíneo renal<sup>28,37,41</sup>. Existe un moderado incremento con la edad, en relación a la fibrosis miocárdica, y a la disfunción renal común en el paciente senil<sup>47</sup>, también la hipertensión pulmonar de diversas etiologías puede elevar el nivel plasmático de BNP<sup>48</sup>. Los valores "normales" para BNP es 0.5 a 30 pg/mL (0.15 a 8.7 pmol/L) cuando se utiliza técnica de extracción por RIA e IRMA64. Los niveles de ambas moléculas son mayores en la mujer que en el hombre. La obesidad es otra causa posible de niveles bajos de péptidos natriuréticos, ya que se ha observado que los niveles disminuyen conforme se incrementa el índice de masa corporal<sup>49</sup>. La insuficiencia renal también afecta los niveles tanto de BNP como de NT-ProBNP<sup>28</sup>. Todas estas situaciones deben ser consideradas en el momento de interpretar el nivel de BNP<sup>37</sup>.

BNP posee los siguientes usos clínicos: a) Evaluación de la disnea aguda <sup>28,50</sup>. b) Diagnóstico de disfunción ventrículo izquierdo <sup>41</sup>. c) Diagnóstico disfunción sistólica ventrículo izquierdo después de IAM <sup>41</sup>. d) Diagnóstico de disfunción ventricular derecha <sup>41</sup>. e) Evaluación pronóstica en situaciones no agudas: insuficiencia cardiaca, disfunción ventrículo izquierdo <sup>28,31,41,46,50-55</sup>. f) Indicador pronóstico y de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular en sujetos de bajo riesgo sin historia de insuficiencia cardiaca <sup>28,31,51,56</sup>. g) Monitoreo de manejo terapéutico de la insuficiencia cardiaca <sup>53,69</sup>. h) Enfermedad valvular: existen estudios que demuestran elevación de péptidos natriuréticos en enfermedad valvular como estenosis aórtica y regurgitación mitral <sup>28,51</sup>.

El BNP y el NT-ProBNP, son los mas estudiados en la actualidad, desde que son los mas sugeridos incluso en guías de IC, de hecho en el estudio Framingham se demostró el aumento en la sensibilidad y especificidad de la capacidad diagnostica de los biomarcadores, al realizarse múltiples determinaciones de estos péptidos natriuréticos que ayuden hacia el diagnostico de la cardiopatía <sup>26,47,57</sup>

La determinación de los niveles de BNP, ha jugado un papel importante en la evaluación de los pacientes que acuden a urgencias por disnea como síntoma principal, influyendo sobre la optimización de tiempo en el diagnostico y por tanto en el tratamiento, esto desde que Maisel y colaboradores en su estudio llamado Breathing Not Properly Study, demostraron que los niveles de BNP aumentan la exactitud del diagnostico de IC, ya que encontraron el 98% de sensibilidad y 92% de especificidad, tomando como cohorte el nivel de mas de 80 pg/ml, y el valor predictivo negativo con este nivel fue del 98% <sup>45,58,59</sup>. Sin embargo en otras series se ha tomado el nivel diagnostico de 400 pg/ml. Resultados similares se reportaron con diferentes cohortes del estudio PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), en donde se encontraron diferencias entre los pacientes con IC aguda y crónica <sup>58,60</sup>.

Una de las estrategias en donde se utiliza una determinación de BNP y NT-Pro-BNP en pacientes con disnea aguda se ha asociado a una disminución en los

días de estancia intrahospitalaria y por tanto disminución en los costos <sup>16,17</sup>. En estos pacientes, por otro lado, las decisiones de hospitalización o de manejo extrahospitalario son facilitados con la determinación del nivel de BNP.

En el diagnóstico de los pacientes con IC sigue siendo primordial la clínica, lo cual se debe correlacionar con los niveles de los biomarcadores, de hecho se ha demostrado que la variabilidad en la frecuencia cardiaca, la cual es una medición indirecta del tono cardiaco autonómico, y por tanto se ha considerado un predictor importante de muerte, especialmente en pacientes con SCA <sup>58,63</sup>.

Fonarow y colaboradores en el estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure), donde se incluyeron 48,629 pacientes, demostraron que el nivel de BNP puede ser utilizado como predictor de sobrevida en pacientes con descompensación aguda de la IC, independiente de la FEVI, además de encontraron una relación en la mortalidad <sup>64</sup>.

Por tanto la determinación de BNP parece tener un importante uso en la estratificación de riesgo de los pacientes con IC crónica <sup>43,48</sup>, y es mejor predictor de muerte que la norepinefrina determinada en plasma <sup>18</sup> o la endotelina-1 <sup>65</sup>.

Jourdain y colaboradores en el estudio STARS-BNP (Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP)<sup>66</sup>, clasificaron a cada paciente con la escala de la NYHA, y compararon con un grupo control en quienes administraron el manejo según las guías, con el fin de disminuir los niveles de BNP a menos de 100pg/ml, encontrando una mortalidad del 24% de los pacientes en los que llegaron a dicho nivel, en comparación con el 52% del grupo control (P<0.001), sugiriendo que el manejo guiado por el nivel de BNP es mejor que el sugerido por las guías <sup>67</sup>.

Los PN también parecen tener utilidad en el tamizaje en pacientes asintomáticos, con riesgo de desarrollar IC, como los pacientes ancianos, portadores de Hipertensión Arterial, Diabéticos y pacientes con enfermedad coronaria asintomática <sup>43,49</sup>. Además puede ser útil en tamizaje de los pacientes

oncológicos para determinar los efectos cardiotóxicos en la quimioterapia <sup>67</sup>.

Dos estudios en los que se comparo el BNP con el NT-ProBNP, encontraron que este último es ligeramente superior en la predicción de muerte o rehospitalización por IC. La vida media más prolongada de este biomarcador lo hace un índice más agudo de estrés ventricular y por tanto un mejor predictor <sup>68,69</sup>.

Por varios años, el diagnóstico de la IC, se basaba en la historia clínica, exploración física y estudios de gabinete, tales como el ecocardiograma y el cateterismo <sup>1,2,58</sup>.

El ecocardiograma en la actualidad sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la Insuficiencia cardiaca, sin embargo es necesario un método diagnóstico eficaz y rápido, y que este disponible en las unidades de urgencias de México, para poder así optimizar tanto tiempo como recurso en cada uno de los pacientes, lo cual repercute directamente en la sobrevida de los pacientes con cardiopatía. Por tanto es menester la utilización de las armas actuales, dentro de la rama de la bioquímica, por lo cual el NT-Pro BNP parece ser un arma prometedora en esta rama de la medicina <sup>70</sup>.

Además dentro de las armas con las contamos, debemos considerar en todo momento la clínica como principal arma diagnóstica, y por tanto debemos incluir las escalas ya conocidas sobre la insuficiencia cardiaca, hablando de lo más práctico, se habla de la clasificación realizada por la New York Heart Association (NYHA) Anexo A.

En el estudio de Framingham se ha encontrado que el pronóstico de la IC a mediano plazo es desfavorable en los pacientes con IC, encontrando una mortalidad a los 5 años de diagnóstico de la IC, del 75% en pacientes del sexo masculino y del 62% del sexo femenino, además corroboraron que esta relacionada con la gravedad de la IC, según la NYHA, y de esta clasificación los que se encuentran en la Clase IV, la mortalidad llega a ser hasta del 50%, en el primer año de diagnosticado IC, mientras que en las clases II y III, es del



30 al 40% y en la clase I del 0 al 30% a los 4 años <sup>71,72</sup>.

Como una de las principales causas de muerte, encontraron alta incidencia de muerte súbita <sup>71,72</sup>.

---

## JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico muy frecuente a nivel mundial, independientemente de la patología que lo origina; sin embargo, sabemos que la primer causa de este conjunto de signos y síntomas es la patología cardiaca, y que este síndrome puede aparecer en algún momento de la historia natural de la cardiopatía.

Por otro lado, la IC impacta de manera negativa con el desarrollo tanto social, como económico del paciente cardíopata dependiendo del grado de limitación que presente y por tanto en el quehacer diario.

El diagnóstico diferencial de las patologías que condicionan disnea, manifestación angular de la IC es muy diverso, y pueden constituir varias de sus entidades nosológicas, una urgencia que puede incluso comprometer la vida, por lo cual se debe optimizar el diagnóstico de estas y por tanto el tratamiento, ya que las primeras horas, en la mayoría de las patologías que se reciben en el servicio de urgencias, pueden empeorar el pronóstico del paciente y en algunas ocasiones incluso comprometer la vida.

En Urgencias del Hospital de Cardiología del CMN S XXI se atienden más de 900 casos al mes, consideramos oportuno poder determinar los niveles de NT-ProBNP y correlacionarlo con el grado de insuficiencia cardiaca.

Del total de pacientes recibidos en la unidad de urgencias del CMN S XXI, el 30% aproximadamente no corresponde a patología cardiaca. Algunas de estas patologías presentan como síntoma principal la disnea, por lo cual es importante deslindar en principio si tienen o no patología relacionada al corazón.

Otra de las ventajas que se presume tiene la determinación del NT-ProBNP es que el paciente puede ser clasificado con un tamizaje más preciso y así poder determinar el triage de atención que requiere cada paciente.

En el presente estudio se realizara el diagnóstico en primera instancia de IC en

base a probabilidades de esta según los síntomas y signos de cada paciente, y se corroborara el diagnóstico por medio de análisis radiológico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y se comparara con mediciones bioquímicas tanto cuantitativas como semicuantitativas, otorgándole a cada uno el grado de capacidad de diagnóstico de la entidad y por tanto de sensibilidad y especificidad de los reactivos de BNP y NT-ProBNP.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual es la relación que tiene el grado de disnea en paciente con ICC y el nivel de BNP comparado con el NT-ProBNP?

## **HIPÓTESIS GENERAL**

Existe una mayor sensibilidad y especificidad del método bioquímico (electroquimioluminiscencia) con NT-ProBNP en el diagnostico de la IC Aguda de diversas etiologías, en comparación con el BNP de reacción rápida en pacientes cardiopatas que llegan al servicio de urgencias del HC CMN S XXI

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación que tiene en cuanto al grado de disnea y el nivel de NT-ProBNP comparado con el BNP, en pacientes con IC Aguda en el servicio de urgencias cardiología

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- a. Identificar la sensibilidad y especificidad del NT-ProBNP, como biomarcador, utilizado como prueba diagnóstica ante la Insuficiencia cardiaca
- b. Identificar el valor predictivo positivo que tiene el biomarcador a 4 meses del ingreso del paciente a la unidad de urgencias del Hospital de cardiología de CMN S XXI
- c. Identificar y correlacionar el grado de insuficiencia cardiaca clasificada según la NYHA y compararlo con el NT- Pro BNP
- d. Comparar métodos de diagnostico por imagen (ecocardiograma) con el bioquímico (NT-ProBNP)

## **MATERIAL Y METODOS**

### **A) DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo, y comparativo

### **B) UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes de ambos sexos de entre 18 y 80 años que acudan del 5 de Julio del 2009 al 30 de septiembre del 2009 al servicio de urgencias del HC CMN S XXI, con el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Congestiva Aguda, de diversas etiologías.

### **C) VARIABLES DE ESTUDIO**

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

#### **INSUFICIENCIA CARDIACA**

*CONCEPTUAL:* Síndrome fisiopatológico, que resulta de cualquier trastorno, estructural o funcional del corazón, que cause la incapacidad de éste de bombear sangre en los volúmenes adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo tisular o, si lo logra, lo hace a expensas de una elevación crónica de la presión de llenado ventricular, y está asociada a una tasa anual de mortalidad de un 10%, además es la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años. La clasificación funcional clásica de la insuficiencia cardíaca es producida por la New York Heart Association (NYHA)  
Anexo A

*OPERACIONAL:* se clasifica a los pacientes según los signos y síntomas que haya presentado previo al ingreso en relación a la clasificación de la NYHA

*TIPO DE VARIABLE:* categórica

#### **EDAD**

*CONCEPTUAL:* Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de un ser vivo. Variable continua

*OPERACIONAL:* Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio.

## SEXO

*CONCEPTUAL:* Género femenino o masculino, dicotómica

*OPERACIONAL:* Se considerará femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

## Índice de Masa Corporal

*CONCEPTUAL:* Es la relación que se da por la división entre la talla al cuadrado entre el peso

Variable cuantitativa continua

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

### PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

*CONCEPTUAL:* Valor numérico de la medición indirecta de la presión que se ejerce sobre la pared del ventrículo izquierdo tanto en contracción como en relajación de esta cavidad, es decir en sístole y diástole.

*OPERACIONAL:* Valor numérico asignado ante la medición con un esfigmomanómetro, obteniendo dos mediciones, la primera correspondiente al primer sonido percibido por medio de un estetoscopio sobre la arteria y el último sonido en relación a la diástole.

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa continua.

### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRAMINGHAM) (Anexo)

*CONCEPTUAL:* Son los factores de riesgo que toma en consideración Edad, nivel de Colesterol, nivel de HDL-C, Presión Arterial, Diabetes, tiempo de fumador, en cada rubro se asignan un puntaje preestablecido, con lo cual se clasifica a los pacientes dependiendo el grado de riesgo cardiovascular.

*OPERACIONAL:* dichos puntos son anotados en una tabla, en las cuales se obtiene el puntaje de cada paciente (anexo)

*TIPO DE VARIABLE:* categórica

### PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (BNP)

*CONCEPTUAL:* Hormona, peptídica de 32 aminoácidos, con actividad natriurética, encargada de regular la presión sanguínea y volumen intravascular. Es un antagonista del sistema RAA, y es liberada por el ventrículo izquierdo, ante la distensión de las fibras, por sobrecarga

*OPERACIONAL:* Valor reportado por el laboratorio y expresada en pg/ml

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa continua.

### PRO PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL N-TERMINAL (NT-ProBNP)

*CONCEPTUAL:* prohormona, peptídica de 76 aminoácidos, la cual es producto de la catalización llevada a cabo por la endoproteasa corina de la preprohormona de 132 aminoácidos, obteniéndose el BNP de 32 aminoácidos (producto activo) y en cantidades equimolares, la Pro Hormona sin actividad biológica NT-Pro BNP. Esta ultima con mayor vida media de 1.5 a 2 horas.

*OPERACIONAL:* Valor reportado por el laboratorio y expresada en pg/ml

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa continua

### **VARIABLES CONFUSORAS:**

#### NEUMOPATÍA CRÓNICA

*CONCEPTUAL:* Enfermedad pulmonar caracterizada por limitación del flujo de aire que no revierte por completo. La limitación del flujo de aire es usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas y gases dañinos.

*OPERACIONAL:* Se considerará portador de neumopatía crónica los pacientes quienes tengan dicho diagnóstico consignado en el expediente por síntomas clínicos y/o espirometría o que sea referido por el paciente.

*TIPO DE VARIABLE:* Cualitativa nominal dicotómica (Si/no)

#### TIEMPO DE EVOLUCIÓN

*CONCEPTUAL:* Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cardiopatía a la fecha del estudio.

*OPERACIONAL:* Tiempo transcurrido desde el diagnóstico registrado por un medico o el reportado por el paciente hecho por otro médico y confirmado por

el servicio de cardiología.

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa continua.

### OBESIDAD

*CONCEPTUAL:* Es la enfermedad en la cual las reservas naturales de energía, almacenadas en el tejido adiposo, que se incrementa hasta un punto donde está asociado con ciertas condiciones de salud o un incremento de la mortalidad. Esta puede ser endógena y exógena, está caracterizada por un índice de masa corporal o IMC aumentado (mayor o igual a 30 según la OMS). Forma parte del síndrome metabólico. Es un factor de riesgo conocido para enfermedades crónicas como enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión arterial, ictus y algunas formas de cáncer. Es de origen multifactorial: genético, ambiental, psicológico entre otros. Se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo, hipertrofia general del tejido adiposo.

*OPERACIONAL:* se clasifica al paciente, con Índice de Masa Corporal mayor a  $30\text{Kg/m}^2$

*TIPO DE VARIABLE:* categórica.

### SINDROME CORONARIO AGUDO

*CONCEPTUAL:* También llamado cardiopatía isquémica o cardiopatía coronaria, se refiere a una serie de situaciones que tienen como causa común, la disminución en distintas intensidades del aporte de sangre al músculo del corazón o miocardio, como consecuencia de la obstrucción parcial o total de las arterias coronarias por placas de ateroma, por si mismas o por formación de trombos en ellas, y son un conjunto de manifestaciones de cardiopatía isquémica o insuficiencia coronaria, con empeoramiento clínico del paciente en horas o días. Comprende tres grupos de afecciones: angina de pecho inestable aguda, el infarto miocárdico agudo y la muerte cardíaca súbita. La forma más común de presentarse es el denominado dolor anginoso.

*TIPO DE VARIABLE:* categórica.

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA GRAVE (ERC KDOQI 4)

*CONCEPTUAL:* Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con el filtrado



glomerular (FG)  $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Como consecuencia, los riñones pierden su capacidad para excretar productos de desecho del organismo, concentrar la orina y conservar electrolitos.

La clasificación mas utilizada es la de KDOQI, en el cual la etapa 4, es la etapa terminal de la insuficiencia renal, en la cual se requiere diálisis peritoneal, y con lo cual para términos de nuestro estudio influye sobre la depuración de los péptidos natriuréticos y sobre su misma acción sobre la natriuresis.

*OPERACIONAL*: según la formula de Cockcroft-Gault clasifica a quien tenga una depuración de creatinina menor a  $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

*TIPO DE VARIABLE*: dicotómica. (Si/No)

### INSUFICIENCIA HEPATICA CRÓNICA

*CONCEPTUAL*: Incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de la fisiología normal, por lo general ocurre en el contexto de una cirrosis hepática que, a su vez, puede ser la consecuencia de muchas causas posibles, tales como la excesiva ingesta de bebidas alcohólicas, la hepatitis B o la C, causas autoinmunes, hereditarias y metabólicas, tales como la hemocromatosis (acumulación excesiva de hierro) o la Enfermedad de Wilson (acumulación excesiva de cobre) o una esteatohepatitis no alcohólica, además como consecuencia de una insuficiencia cardiaca congestiva crónica.

*OPERACIONAL*: a su ingreso al servicio de urgencias se preguntara al paciente sobre los antecedentes personales patológicos, así como de factores de riesgo para presentar esta, además durante la exploración física se pondrá atención a los signos que puedan corresponder a este síndrome.

*TIPO DE VARIABLE*: Dicotómica (Si/No)

### **VARIABLES CLÍNICAS:**

#### CLASIFICACIÓN DE DISNEA SEGÚN LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA) (Anexo)

*CONCEPTUAL*: clasificación utilizada en el paciente cardíopata para medir subjetivamente el grado de severidad de la disnea de los pacientes al realizar cierto tipo de actividad. Esta clasificación tiene cuatro clases de de capacidad

física, identificadas por números romanos, y va de los mas leve a lo mas severo de I al IV.

*OPERACIONAL*: se clasifica al paciente dependiendo de la sintomatología que refiere el paciente al realizar determinado tipo de actividad física

*TIPO DE VARIABLE*: cualitativa

Categorías: Normal: Cuando la clase funcional sea I

Anormal: Clase funcional II-IV

#### **D) TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Dado que la selección de la muestra fue secuencial y en un tiempo dado (3 meses) no se ha especulado el tamaño del efecto, es decir cual será la diferencia entre el estándar del BNP, vs el NT-Pro-BNP; no obstante y en relación a otras poblaciones probada, la diferencias es en el sentido de la sensibilidad no así de la especificidad; se calcula con un 95% de intervalo de confianza, un 10% de error con un valor predictivo positivo que depende de la causa de la IC.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el estadígrafo Z de acuerdo a la siguiente especulación:

$$N = \frac{Z^2 1-\alpha/2 P (1 - P)}{d^2}$$

$$N = \frac{1.960^2 \times 0.40(0.60)}{0.20^2} = 3.8416 \times 0.24 = \frac{0.922}{0.04} = 23$$

#### **E) CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Pacientes con diagnostico de Insuficiencia Cardiaca Aguda o crónica agudizada, que acudieró del 06 de Julio del 2009 al 31 de Julio del 2009 al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología del CMN S. XXI del IMSS.

##### **1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes de 18 a 80 años de edad de ambos géneros

Diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda, o crónica agudizada en el servicio de urgencias de cardiología de cualquier etiología (congénita, infarto al

miocardio, valvulopatía reumática y otras cuyo síntoma principal sea la disnea)  
Pacientes que firmen su carta de consentimiento.

## **2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes embarazadas

## **3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Insuficiencia renal en el momento de la toma de muestra

## **F) PROCEDIMIENTOS**

Se captaron pacientes del servicio de urgencias cardiología del HC CMN S XXI, con el diagnóstico de IC, y se incluyeron aquellos que tenían como síntoma principal disnea y que cumplieron con los criterios de inclusión previamente expuestos. (Anexo B)

El médico de base adscrito al servicio de urgencias de cardiología y el residente de cuarto año de medicina interna realizaron la valoración clínica del paciente con Insuficiencia Cardíaca llenando la hoja de recolección de datos, obteniendo datos demográficos por interrogatorio como parte de la valoración cardiológico y se firmo la carta de consentimiento por parte de los pacientes.

Se obtuvo una muestra sanguínea en un tubo sin anticoagulante (tubo amarillo) muestra A, y se determino con prueba rápida el nivel con el sistema “Cobas h232<sup>R</sup> de Roche” el nivel de NT-ProBNP, el cual consiste en un test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa del propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-ProBNP) en suero y/o plasma.

El resto de la muestra se centrifugo por un estudiante de medicina, separando plasma, el cual se mantiene en tubos eppendorf, y se congeló a -20 a -25°C, para su posterior análisis con el sistema (Elecsys proBNP II <sup>R</sup>) el cual esta indicado como auxiliar diagnostico en pacientes con sospecha de sufrir IC, y para la detección de insuficiencia cardíaca leve, en la evaluación de la severidad de la IC, y en el seguimiento del tratamiento de pacientes con

insuficiencia Ventricular izquierda. Este último es un inmunoensayo llamado "ECLIA" por sus siglas en inglés (electrochemiluminescence immunoassay). Posteriormente el resto de la muestra sanguínea obtenida se guardó, para su ulterior análisis en laboratorio clínico.

En paralelo se analizó en el servicio de urgencias, con la misma muestra sanguínea CKMB, Mioglobina, Troponina I, BNP, por medio del método de evaluación "Triage<sup>R</sup> de BIOSITE", el cual consiste en un panel de inmunoensayo por fluorescencia, el cual tiene como objetivo el estudio del paciente en urgencias para el diagnóstico de IM, severidad de IC, y en sospecha de CID, eventos tromboembólicos como TEP y en la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA. Los resultados obtenidos de estos dos métodos de análisis rápidos se anotaron junto con los datos de cada paciente para su análisis ulterior.

También se analizaron algunos estudios que se realizan como rutina en el servicio de urgencias, tales como Electrocardiograma, radiografía de Tórax reportando en la hoja de toma de datos de cada paciente los hallazgos más relevantes tales como cardiomegalia, masas, infiltrados, datos de neumopatía.

Posteriormente se realizó a cada paciente, aunque no en todos los casos, ecocardiografía, determinándose parámetros de importancia, tales como FEVI% con método de Simpson, y cuyos resultados se anotaron en la hoja de datos de cada paciente para posterior análisis, en algunos casos se grabaron en cintas VHS.

La muestra de plasma se procesó por los médicos residentes y un estudiante de Medicina en adiestramiento en Investigación básica.

Los datos clínicos y resultados obtenidos, fueron analizados y reportados por el investigador principal.

## G) ANALIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos del estudio se registraron en una base de datos del programa estadístico SPSS para su análisis.

Los datos demográficos se presentaron en medidas de dispersión y tendencia central.

Las variables cuantitativas se analizaron para obtener medias, desviación estándar, así como comparación de medias entre los dos grupos, para obtener "T de Student". Se utilizó CHI 2 para los porcentos, coeficiente de correlación y tablas de 4 x 4 para la sensibilidad y especificidad

Sensibilidad:

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

Cuando los datos obtenidos a partir de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla como la que se muestra en la siguiente tabla

Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.		
Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

Así es fácil estimar a partir de ella la sensibilidad como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

De ahí que también la sensibilidad se conozca como “fracción de verdaderos positivos (FVP)”.

Especificidad:

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. A partir de una tabla como la tabla anterior, la especificidad se estimaría como:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

De ahí que también sea denominada “fracción de verdaderos negativos (FVN)”.

## SEGURIDAD DE LA PRUEBA DIAGNÓSTICA

### II. Valor predictivo positivo y negativo

Valor predictivo positivo:

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valor predictivo negativo:

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

### III. Correlación

#### A. Coeficiente de correlación de Spearman

En estadística, el coeficiente de correlación de Spearman,  $\rho$  (rho), es una medida de la correlación (la asociación o interdependencia) entre dos variables aleatorias continuas. Para calcular  $\rho$ , los datos son ordenados y reemplazados por su respectivo orden.

El estadístico  $\rho$  viene dado por la expresión:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D^2}{N(N^2 - 1)}$$

Donde  $D$  es la diferencia entre los correspondientes valores de  $x - y$ .  $N$  es el número de parejas.

Se tiene que considerar la existencia de datos idénticos a la hora de ordenarlos, aunque si éstos son pocos, se puede ignorar tal circunstancia

Para muestras mayores de 20 observaciones, podemos utilizar la siguiente aproximación a la distribución t de Student.

$$t = \frac{\rho}{\sqrt{(1 - \rho^2)/(n - 2)}}$$

La interpretación de coeficiente de Spearman es igual que la del coeficiente de correlación de Pearson. Oscila entre -1 y +1, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente, 0 cero, significa no correlación pero no independencia. La tau de Kendall es un coeficiente de correlación por rangos, inversiones entre dos ordenaciones de una distribución normal bivalente.

#### B. Coeficiente de correlación de Pearson:

Es un índice estadístico que mide la relación lineal entre dos variables cuantitativas. A diferencia de la covarianza, la correlación de Pearson es independiente de la escala de medida de las variables.

El cálculo del coeficiente de correlación lineal se realiza dividiendo la covarianza por el producto de las desviaciones estándar de ambas variables:

$$r = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}$$

Siendo:

$\sigma_{XY}$  la covarianza de  $(X, Y)$

$\sigma_X$  y  $\sigma_Y$  las desviaciones típicas de las distribuciones marginales.

El valor del índice de correlación varía en el intervalo  $[-1, +1]$ :

- Si  $r = 0$ , no existe relación lineal. Pero esto no necesariamente implica una independencia total entre las dos variables, es decir, que la variación de una de ellas puede influir en el valor que pueda tomar la otra. Pudiendo haber relaciones no lineales entre las dos variables. Estas pueden calcularse con la razón de correlación.
- Si  $r = 1$ , existe una correlación positiva perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables denominada *relación directa*: cuando una de ellas aumenta, la otra también lo hace en idéntica proporción.
- Si  $0 < r < 1$ , existe una correlación positiva.
- Si  $r = -1$ , existe una correlación negativa perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada *relación inversa*: cuando una de ellas aumenta, la otra disminuye en idéntica proporción.
- Si  $-1 < r < 0$ , existe una correlación negativa.



**RESULTADOS:****Tabla de totalidad de Pacientes Incluidos en el estudio:**

<b>N</b>	<b>EDAD</b> años	<b>GENERO</b> M/F	<b>TA</b> mmHg	<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>NYHA</b> IC	<b>NT- ProBNP</b>	<b>BNP</b> (pg/dL)	<b>FEVI</b> %
1	58	F	150/70	IRC-DM-HTA	II			
2	59	M	124/79	HTA-CI	II	67	1010	25
3	43	F		CRI	III	29876		80
4	72	F	97/78	ANGINA	III	1963	497	40
5	67	M	108/66	HTA	III	7840	2160	
6	14	M	118/58	C DIL-DISTROF	IV	6487	3600	19
7	60	M	108/75	IRC	II		1080	
8								
9	66	F		EST AO-DM	III	4398	5000	55
10	74	M				7691		
11	66	F	97/68	C DIL-LINF noH	III	20508	2610	14
12	63	M	200/110	DM-HTA		1152	359	
13	88	M	140/80	MARCAPASO	II	714	263	
14	69	F	130/80	CI	II	915		
15	59	F	100/60	DISF MITRAL	III			76
16	49	F		WPW C/MARC	¿?	2711		
17	62	F					511	
18	68				III	1753	729	60
19	43	M	113/60	DAÑO MIOCARDICO	III	940	1120	10
20	43	F	132/79	HTA-CI	II	29047	2530	
21	86	F	125/47	CI	III	17500	1740	
22								
23	26	F		C DIL MARFAN	III	629	250	49
24	63	M	144/90	FLUTTER	III	3582	469	60
25	61	M	144/96	CI-MARCAPASO	IV	4466		50
26	59	F	128/75	HTA-ANGINA	III	594	120	73
27	77	M	174/100	HTA	III	19282	1360	
28	54	F	137/78	HTA-DM-CI	III	17022		25

29	80	F		HTA	III	33357	929	
30	66	M		EO-HTA	III	6312		

**Tabla General de Resultados:**

EDAD X	GENERO M/F	NYHA	NT- ProBNP	BNP
67 <sup>&amp;</sup>	2/4	II	915*	829*
61 <sup>&amp;</sup>	7/9	III	5355*	1045*
45 <sup>&amp;</sup>	3/2	IV	6400*	3600*
60 <sup>&amp;</sup>	12/15		4432*	1010*

& PROMEDIO

\* MEDIANA

**ANALISIS DE LA TABLA GENERAL DE RESULTADOS:**

Se incluyeron en el estudio 32 pacientes, de los cuales se excluyeron 5 pacientes, por falta de datos de importancia para su análisis ulterior, por lo cual solo se analizaron 27 pacientes, de los cuales 12 son del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con una edad promedio de 60 años.

De estos 6 pacientes fueron clasificados en la etapa II de la NYHA (2 masculinos/4 femeninos), 16 en la etapa III (7 masculinos/9 femeninos), y 5 en la etapa IV (3 masculinos/2 femeninos).

En los pacientes clasificados en la Etapa II de NYHA encontramos una mediana de NT-ProBNP 915 pg/dL, en la Etapa III 5355 pg/dL, en la Etapa IV 6400 pg/dL. Y una mediana general de 4432 pg/dL.

En cuanto a los niveles de BNP encontramos una mediana en la Etapa II 829 pg/dL, Etapa III 1045 pg/dL, Etapa IV 3600 pg/dL, con mediana total de 1010 pg/dL

## **DISCUSION:**

Los resultados del presente trabajo demostraron que la hipótesis planteada fue congruente con los hallazgos de la literatura en relación a la sensibilidad del NT-ProBNP frente a la Insuficiencia cardíaca; cuando se comparó con la sensibilidad del BNP, biomarcador que se venía haciendo en forma tradicional y desde hace 3 años, no se demostraron sustanciales diferencias, a excepción de que el NT-ProBNP, tiene cifras mucho más amplias que permitieron identificar con mayor precisión el momento en el que se encontró al paciente; fue también de llamar la atención que en dos pacientes con cardiomiopatía Terminal dilatada, por Marfan y miopatía de Duchenne, el NT-ProBNP, se encontró en cifras discordantemente bajas; este hallazgo puede identificar la carencia “secretoria hormonal” del cardiomiocito para restaurar la insuficiencia cardíaca. No obstante, la sensibilidad del Pro-BNP, no logró correlacionar su cifra con el gasto cardíaco analizado por ecocardiografía; esto puede encontrar su explicación de que el gasto cardíaco es un parámetro dinámico que demuestra daño funcional, pero no de integridad del cardiomiocito; otros factores deben considerarse además del gasto cardíaco para establecer con mayor precisión el daño miocárdico y el pronóstico.

En este estudio transversal, no se puede relacionar el NT-ProBNP al pronóstico debido a que no se hizo seguimiento de los pacientes, situación que deberá considerarse en el futuro.

Las primeras horas de atención del paciente con patología cardiovascular en el servicio de urgencias son fundamentales para un buen resultado, y es en [ello donde impacta de manera incisiva el uso de los biomarcadores, lo cual pudimos demostrar por medio del análisis de nuestros pacientes, y que nos sugiere una alta correlación con el estado clínico del paciente, ya que se correlaciona en base a clasificación y el nivel de BNP y NT-ProBNP.](#)

## **CONCLUSIONES:**

### **De acuerdo al estudio realizado podemos concluir:**

1. El nivel de NT-ProBNP expresado en pg/dL si tiene correlación directa con la clínica, evaluada con la clasificación de Insuficiencia Cardiaca Congestiva de la New York Heart Association (NYHA), en pacientes con diagnostico de Insuficiencia cardiaca.
2. Dentro de los hallazgos interesantes encontrados en el análisis de los resultados, encontramos que el paciente Numero 6, un paciente del sexo masculino de 14 años, portador de cardiopatía dilatada y distrofia muscular tipo Duchenne, quien acude a urgencias refiriendo disnea de reposo y clasificándose en etapa IV de la NYHA, se encontró un nivel de NT-ProBNP de 6487 pg/dL, contra 3600 pg/dL de BNP, con una FEVI de 19%. Lo cual nos sugiere una deficiencia endocrinológica del musculo cardiaco en relación a la patología muscular de base, y por tanto constituir un signo de mal pronostico para la patología cardiaca, como se comenta en la literatura, y por lo cual se sugiere una determinación de los niveles de Sodio sérico continuos, ya que aunados pueden aumentar la sensibilidad de los biomarcadores como predictivos.
3. Otro caso similar fue el de la paciente numero 23, paciente del sexo femenino de 26 años de edad, con diagnóstico de base de cardiopatía dilatada y Marfan, quien se clasifico en etapa III de la NYHA, encontrándose un nivel de NT-ProBNP de 629 pg/dL y BNP de 250 pg/dL, con una FEVI de 49%.
4. Además de los usos que se ha encontrado en la literatura, se comenta el uso de los péptidos vasoactivos como monitor de daño miocárdico en pacientes que se encuentra recibiendo algún tipo de quimioterapia. Encontrando en nuestro estudio a la paciente numero 11, una femenino de 66 años, con diagnostico de base de Cardiopatía dilatada y Linfoma No Hodgkin, quien a su llega a urgencias se documento una TA de 97/68, clasificándose en Etapa III de la NYA, con niveles de NT-ProBNP de 20508 pg/dL y BNP de 2610 pg/dL, con una FEVI de 14%,

encontrándose por ello una correlación mas importante en el nivel de NT-ProBNP y el resultado del ecocardiograma.

5. En ciertas circunstancias existen limitaciones en cuanto a la correlación del nivel de NT-ProBNP y el ecocardiograma, así como con la correlación clínica como se pudo observar en el paciente número 3, una femenino de 43 años de edad, portadora de CRI, a su llegada al servicio de urgencias con un NT-ProBNP de 29,876 pg/dL, con una FEVI del 80%, encontrando una nula correlación entre el estudio de ecocardiograma y el biomarcador, pudiéndose explicarse por una falla renal subyacente

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente estudio, cumple con los principios básicos de Investigación en Humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989.

Para la inclusión al estudio, el paciente declarara por escrito su consentimiento con información previa del procedimiento diagnóstico, así como de los objetivos de la realización del mismo. (Anexo C)

La información obtenida de este proyecto, puede repercutir en beneficios terapéuticos y de conducta a seguir en este grupo de pacientes y en pacientes futuros en cuanto diagnóstico y tratamiento oportunos.

Por otro lado, el manejo diagnóstico y terapéutico del enfermo en estos momentos no se modificará, en espera de mejores oportunidades diagnósticas, por lo que no se incidirá más allá que la toma de una muestra de suero de 5 ml.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Un médico de base del servicio de urgencias de cardiología, un residente de cuarto año de medicina interna realizaron la valoración clínica del paciente con Insuficiencia Cardíaca en el servicio de Urgencias de Cardiología, llenando la hoja de recolección de datos.

Un estudiante de los últimos años de la especialidad que proviene de una Universidad del Interior del País, en el programa "Verano de Investigación" que durante dos meses se dedicó tiempo completo a realizar la parte clínica y biomédica

El personal de enfermería para la toma de muestra, que rutinariamente lo hace.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Unidad de urgencias del HC CMN S XXI

Kit de PRO-BNP (ROCHE)

Kit BNP

Procesador de datos

Ecocardiograma

Laptop Toshiba

**RECURSOS FINANCIEROS:**

Los propios de la Institución y de los Investigadores, así como apoyo por Los laboratorios ROCHE (Kit NT-ProBNP)

## ANEXOS

(Anexo A)

### *CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION*

- I. Pacientes con enfermedad cardíaca sin limitación en la actividad física.*  
Actividad física ordinaria no provoca palpitaciones, disnea, fatiga excesiva o dolor anginoso.
- II. Pacientes con enfermedad cardíaca con leve limitación en la actividad física.* Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.
- III. Pacientes con enfermedad cardíaca con marcada limitación en la actividad física.* Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física menor a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.
- IV. Pacientes con enfermedad cardíaca con inhabilidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas.* Síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso puede presentarse incluso en reposo. Si se inicia cualquier actividad física aumentan los síntomas.



**ANEXO B  
HOJA DE DATOS  
DATOS DE PACIENTE PROTOCOLO BNP**

Numero de paciente:		
Fecha:	Tel:	
Nombre:	Expediente:	
Edad:	Sexo:	
Peso:	Talla:	IMC:
TA:	FC:	
FR:	TEMP:	
AHF:		
APNP:		
Tabaquismo	Otros:	
Sedentarismo		
APP:		
HAS:	DM2:	
Dislipidemia(Tipo):	Hiperuricemia:	
Nefropatía:	Hepatopatía:	
Neuropatía:	Cardiopatía:	
Tx actual:		
	SI (VALOR)	NO (VALOR)
<b>DATOS AL INGRESO A URGENCIAS</b>		
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>		
Síntomas:		
Disnea en reposo		
Ortopnea		
Disnea Paroxística Nocturna		
Tos		
Edema extremidades inferiores		
Dolor precordial		
Otros Datos clínicos:		
Clase funcional NYHA	Grado:	
Sincope		
Signos:		
Frecuencia respiratoria		
Fiebre >37°C		
TAS > 149 mmHg		
TAS < 100 mmHg		
Ingurgitación Yugular		
Reflujo Hepato-yugular		
Ascitis		
Ruidos sibilantes en la auscultación		
3 <sup>er</sup> y 4 <sup>o</sup> ruidos en la auscultación cardiaca		
Soplos cardiacos:		
Datos de hepatopatía:		
<b>Radiografía de Tórax</b>		
Cardiomegalia y/o hipertrofia ventricular		
Condensaciones pulmonares		
Derrame pleural		
<b>ECG</b>		
FC		
Ritmo sinusal		
FA		
Bloqueo de rama		
Ascenso del ST en 2 o mas derivaciones contiguas		
Descenso del ST en 2 o mas derivaciones contiguas		
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>		
Diámetro telediastólico VI (mm)		

Diámetro telesistólico VI (mm)		
Septum (mm)		
Masa (gr)		
FEVI(%)		
VD <25 >25 (mm)		
VD normocinético		
VD hipocinético		
Tratamiento médico previo al ingreso		
IECAS	Nitratos	
Betabloqueadores	Hidralazina	
Diuréticos	Digoxina	
Espironolactona	Ácido acetil salicílico	
Nitratos	Estatinas	
Antagonistas del calcio	Antidepresivos	
Antagonistas receptor angiotensina II	Broncodilatadores	
Amiodarona	Corticoesteroides inhalados	
Antiarrítmicos	Antibióticos	
Tratamiento no médico previo al ingreso		
Dispositivos		
Prótesis aórtica		
Prótesis mitral		
Marcapasos		
Desfibriladores automáticos		
Estimulación biventricular		
Cirugía de reducción: miectomía septal		
Revascularización		
Orientación diagnóstica en urgencias:		
Probabilidad baja de IC		
Probabilidad intermedia de IC		
Probabilidad alta de IC		
Datos analíticos en urgencias:		
Hb.	"Triage":	
Urea	CKMB (0.0-4.3)	
Creat.	MYO (0.0-107)	
Dp.Cr. calculada	TNI (0.00-0.40)	
Otros:	BNP (0.0-100)	
	DDIM (0.0-400)	
A)NT- Pro BNP		
Troponina T		
CK MB		
Ingreso:	Si	No
Datos a su egreso		
Datos analíticos en piso:		
Días de EIH:		
Tratamiento establecido durante hospitalización:		
B)NT- Pro BNP		
Seguimiento a los 4 meses		
C)NT- Pro BNP		
Ingresos hospitalarios por descompensaciones		
Diagnóstico definitivo: IC	Si	No
Etiología en caso de nos ser IC		

(Anexo C)  
Carta de consentimiento informado escrito.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha: Hospital Cardiología CMN S. XXI \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: "Análisis de dos péptidos natriuréticos en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca aguda, en el servicio de urgencias"

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CINC con el número: \_\_\_\_\_

El objetivo del estudio es: comparar dos sustancias químicas en el organismo para la ayuda del diagnóstico en la falla cardiaca.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: donar una muestra sanguínea, la cual será analizada en laboratorio, el resto del estudio será según lo habitual en relación a la enfermedad que presento.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:  
Ninguno

El investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto. También comprendo que no existe riesgo al otorgar una muestra mas de la sangre que habitualmente se toma para los exámenes de laboratorio, en cambio si puedo obtener un beneficio a través de esta prueba innovadora

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Dr. Erick Ramírez

Nombre, firma y matrícula  
Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 56276900

Testigos

Clave: 2810-009-013

## BIBLIOGRAFIA

1. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *The N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
2. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47
3. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
4. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18
5. Barba J. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin* 2007;54(3):116-135
6. Vasan R. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
7. Vargas R, González C, Díaz V. Dolor torácico agudo de origen cardiaco. *Médica Sur* 2002; 9 (1): 8-14.
8. Wilson P, D'Agostino R, Parise H, Sullivan L, Meigs J. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
9. Mogelvang R, Scharling H, Jensen J. A simple linear model for the effect of changes in metabolic risk on coronary heart disease. *J Inter Med* 2006; 259: 561-568.
10. George K, Alberti M, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (24):1059-1062.
11. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
12. Reaven G. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. *Circulation* 2005;112: 3030-3032.
13. Velázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelín G, Sánchez C, Attie F. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch de Card de Mex* 2003;73(1):62-77
14. Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M, McCabe H. The prognostic value of b-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21

15. Morrow D. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Disease Management. *N Engl J Med* 2006;355(26):2796- 97.
16. Chávez R, Ramírez J, Casanova J, La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica, y preventiva *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 105-114.
17. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
18. Anand I, Fisher L, Chiang Y, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
19. Teerlink J. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:191-7.
20. Moraes D, Colucci W, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
21. Hülsmann M, Stanek B, Frey B, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695-700.
22. Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25:292-9
23. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000;102:2700-6. [Erratum, *Circulation* 2001;103:476.]
24. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559-65.
25. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:Suppl:S47-S53.
26. Lemos J, Lloyd-Jones D. Multiple Biomarker Panels for Cardiovascular Risk Assessment. *N Engl J Med* 2008;358(20):2172-74.

27. Pendino J. Péptidos natriuréticos. Fisiología aplicada a la práctica clínica. Clínica-UNR.org 2006.
28. Felker G, Peterson J, Mark D. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. CMAJ 2006; 175(6): 611-617.
29. Madhani M, Scotland R, MacAllister R, Hobbs A. Vascular natriuretic peptide receptor-linked particulate guanylate cyclases are modulated by nitric oxide-cyclic GMP signaling. Br J Pharmacol 2003; 139: 1289-1296.
30. Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin E, Leip E. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; 350: 655-663.
31. de Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001;345 (14): 1014-1021.
32. Cowie M, Struthers A, Wood D, Coats A, Thompson S. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350: 1347-1351.
33. Pérez M, Lacalle G, Vega E, Ruíz-Capillas J, Martínez S, Hernando de Larramendi C. Valor añadido de la determinación de BNP y NT-proBNP en la clasificación de la disnea en urgencias. Química Clínica 2007; 26 (1) 7-10
34. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (4): 718-722.
35. Greig D, Castro P, Ferrada M, Lim J, López C. Niveles de péptido natriurético cerebral y su relación con capacidad funcional y hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Rev Med Chile 2006; 134: 299-304.
36. Richards A, Nicholls M, Espiner E, Lainchbury J, Troughton R. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003; 107:2786-2792.
37. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowsky P, Poole-Wilson P. ESC Guidelienes for the Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure2008. European Heart Journal 2008;29:2388-2442
38. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2000;102: 865-870.
39. Richards M, Nicholls M, Espiner E, Lainchbury J, Troughton R. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (1): 52-60.

40. Muñoz AS. Paradoja actual de la insuficiencia cardiaca: prevalencia creciente a pesar de notables avances en el tratamiento. *Gac Med Caracas* 2002; 110 (4): 465-473.
41. Cowie M, Méndez G. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003: 264-311.
42. König D, Schumacher Y, Lothar H, Andreas S, Aloys B, Hans- Hermann. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (10):1679-1683.
43. Vickery S, Price C, John R, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
44. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
45. Ruskoaho H. Cardiac Hormones as diagnostic Tools in Heart Failure *Endocr Rev* 2003;24(3):341-56
46. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 61-64.
47. Tang W, Francis G, Morrow D, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116(5):e99-e109.
48. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005;11:504-9.
49. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.V
50. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002;105: 2328-2331.
51. Hernández M, Miguelañez D, Escobar C, Blanco T, Marín I. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con sincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (4): 299-305.
52. Troughton R, Frampton Ch, Yandle T, Espiner E, Nicholls M, Richards A. Treatment of heart failure guide by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
53. Groenning B, Nilsson J, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-

terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002; 143: 923-929.

54. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P. B type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.

55. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1934-1941.

56. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 24-28.

57. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):e10-e38.

58. Piccini J, Hranitzky P. Diagnostic monitoring strategies in heart failure management. *Am Heart J* 2007;153:S12-17

59. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.

60. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.

61. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.

62. Moe G, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVECHF study. *Circulation* 2007;115:3103-10.

63. Bilchick K, Fetics B, Djoukeng R. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24 - 8.

64. Fonarow G, Peacock W, Phillips C, Givertz M, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.

65. Masson S, Latini R, Anand I, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.



66. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9.

67. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.

68. Masson S, Latini R, Anand I, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro-BNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.

69. Omland T, Sabatine M, Jablonski K, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.

70. Samir P. Clinician's Guide to Laboratory Medicine. Lexicomp 2004;(3):875-878

---

71. D'Agostino R, Rusell M, Huse D, Primary and subsequent coronary Risk appraisal: New Results from Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-281

72. Smith S, Blair S, Criqui M. Secondary Prevention Panel. Preventing Heart Attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 92: 2-4