



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIDADES MEDICAS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA**

***“CORRELACION DE LOS NIVELES DE BNP CON LA
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO”***

**TÉSIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA (CARDIOLOGIA)**

PRESENTA:

Carlos Agustín Candanosa Arias.

Residente de tercer año de Cardiología

**UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
5627-6900 ext. 22007; correo electrónico: cardiocmn21@outlook.com**

Tutores

Dr. Erick Ramírez Arias.

Jefe del servicio de Urgencias Cardiovasculares.

UMAE Hospital de Cardiología, C.M.N. Siglo XXI.

**Teléfono: 56276900. Extensión: 22094; correo electrónico:
drerickramirez@gmail.com**

Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez.

Coordinador de Programa Médico

**Coordinación de Investigación en Salud, Nivel Central, IMSS. Teléfono:
56276900. Extensión: 21230; correo electrónico:**

eduardo.almeida@imss.gob.mx

México, Diciembre del 2014



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. GILBERTO PÉREZ RODRÍGUEZ

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI “Luis Méndez”.

DR. MARTÍN HORACIO GARRIDO GARDUÑO

Director Médico
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI “Luis Méndez”.

DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI “Luis Méndez”.

DR. ERICK RAMÍREZ ARIAS

Jefe del Servicio de Urgencias Cardiovasculares
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI “Luis Méndez”.

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ

Coordinador de Programa Médico
Coordinación de Investigación en Salud, Nivel Central, IMSS.

CARLOS AGUSTIN CANDANOSA ARIAS

Residente de Tercer Año de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI “Luis Méndez”.

PRESENTACIÓN

La insuficiencia cardiaca es y será un problema de salud que incrementará de forma exponencial en los años venideros. Debemos de recordar que es el estadio final de muchas de las enfermedades que ocupan lugares prioritarios de morbimortalidad en nuestra población como son la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica. Dichos factores también son de importancia en la cardiopatía isquémica y sabemos que incrementa el riesgo de entre tres a cinco veces.

Por otro lado el avance de los nuevos métodos paraclínicos de diagnóstico ha permitido el conocimiento más profundo en la fisiopatología de las enfermedades, en éste caso de la insuficiencia cardiaca. Sabemos ahora que el problema se gesta en etapas moleculares y se traduce de manera inicial en la función diastólica. De aquí el interés por abordar ésta fase de la enfermedad.

En la misma disfunción diastólica existe muchos proceso de los cuales no se tiene interpretación clínica aunque puedo comentar que estadios más avanzados eco-cardiográficos de disfunción diastólica

como son en orden de progresión tipo I, alteración de relajación; tipo II, pseudonormal; tipo III, congestivo; reflejan situaciones de aumento en la presión diastólica final de VI hasta traducirse como insuficiencia cardiaca sistólica y en síntomas clínicos en el paciente, de tal forma que pienso deberían ser llamados estadios de mal función ventricular. Los parámetros bioquímicos en la actualidad también se han pretendido establecer como marcadores exactos de enfermedad y a éste punto nos hemos acercado. En el caso específico de BNP es ahora ampliamente utilizado para el diagnóstico diferencial en salas de urgencias cuando el síntoma predominante es disnea y realizar el diagnóstico de origen en órgano afectado entre sistema pulmonar o cardiaco. Con base en éste conocimiento el Dr. Candanosa Arias siempre destacó con sus propiedades personales e intelectuales, el análisis juicioso de sus conocimientos, y esta tesis se ve culminada por otra de las características inherentes a él mismo: su persistencia en el logro de sus objetivos.

Lo felicito a él y a toda su familia y espero continúe en ésta labor difícil pero satisfactoria de la medicina con especialidad en Cardiología.

Dr. Erick Ramírez Arias

DEDICATORIA

A mi princesa...para mi hija Nicole, mi inspiración...mi motor.

Para mi madre...mi mejor amiga, mi apoyo incondicional que me ha enseñado a ser mejor cada día...el hombre que soy.

Para el hombre que admiro y trato de igualar...mi padre.

A mi hermana...mi consentida.

A mi agüela Guillermina...que en donde quiera que este es mi guía.

Al Dr. Clavellina, Dr. Ramírez, Dr. Maza y Dr. Rosas, mis maestros, amigos y colegas por su confianza, paciencia y guía durante este proyecto...mi residencia en cardiología.

A mi Hospital de Cardiología y a sus pacientes, por darme la oportunidad de formarme como médico especialista.

INDICE

1. Resumen	7-9
2. Antecedentes	10-30
3. Justificación	31-32
4. Planteamiento del problema	33
5. Hipótesis	34
6. Objetivos	35
7. Pacientes y metodología	36-37
8. Determinación del tamaño de la muestra	38
9. Variables de estudio	39-40
10. Procedimientos	41-43
11. Análisis estadístico	44
12. Consideraciones éticas	45-46
13. Factibilidad, recursos e infraestructura	47-48
14. Resultados	49-61
15. Discusión	62-75
16. Conclusiones	76-77
17. Tablas y gráficos	78-83
18. Referencias bibliográficas	84-88
19. Anexos	89-90

RESUMEN

**CORRELACION DE LOS NIVELES DE BNP CON LA
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.**

**Candanosa Arias Carlos Agustín, Ramírez Arias Erick, Almeida
Gutiérrez Eduardo.**

**Departamento de Urgencias, UMAE Hospital de Cardiología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son en la actualidad una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial y en México, la insuficiencia cardíaca es la segunda en frecuencia después de la cardiopatía isquémica. La disfunción diastólica ocasiona hasta el 55% de los casos de insuficiencia cardíaca, sin embargo su diagnóstico clínico se dificulta dado que no muestra diferencias con la disfunción sistólica. El ecocardiograma bidimensional (2D) y en modo Doppler es método estándar para la evaluación de la función diastólica. El péptido natriurético cerebral (BNP) es útil en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, y aun su utilidad en la disfunción diastólica no ha sido bien estudiada.

Objetivo: Determinar la correlación que existe entre los niveles de péptido natriurético cerebral con los parámetros de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo determinados con ecocardiografía transtorácica convencional y doppler tisular.

Pacientes y Métodos: Se incluirán pacientes que ingresen en forma consecutiva al servicio de Urgencias de la UMAE Hospital de Cardiología, CMN siglo XXI, con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca que demuestren en el ecocardiograma con fracción de expulsión normal. A todos se les realizará ecocardiograma en modo bidimensional y doppler tisular, así como determinación de BNP a su ingreso. Se evaluarán los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica y su asociación con los niveles de BNP. *Análisis Estadístico:* se empleará estadística descriptiva para el análisis univariado y se utilizará para el análisis de corrección de Pearson y regresión lineal para establecer la correlación entre BNP y los valores ecocardiográficos encontrados.

Recursos e Infraestructura: En el servicio de urgencias se valoran alrededor de 30 pacientes al día, aproximadamente el 55% de ellos cursan con diferentes grados de disfunción diastólica.

En el laboratorio de urgencias se realiza en forma rutinaria la determinación de BNP y en

el servicio se cuenta con ecocardiógrafo y es un estudio que se les realiza a los pacientes que acuden con éste diagnóstico. No se requiere de financiamiento adicional.

Experiencia del grupo de investigadores: se cuenta con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cardiopatía y disfunción diastólica, así mismo especialistas en ecocardiografía para la elaboración de los estudios

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca se define como un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno. Clínicamente es un síndrome que resulta de una alteración en la función y/o las estructuras cardiacas que da como resulta en una falla de bomba.

Se considera la cardiopatía isquémica como la principal etiología de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, múltiples son las causas de insuficiencia cardiaca; la disfunción diastólica ventricular, valvulopatías, las alteraciones del pericardio y del endocardio, alteraciones en la conducción, entre otras.

El método de mayor utilidad y disponibilidad para la valoración de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo es el ecocardiograma, también estudios de medicina nuclear, angiotomografía y la resonancia magnética nuclear, todos ellos sincronizados al electrocardiograma, permiten estimar un valor para fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Los valores normales de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) son arriba del 50%, disfunción sistólica moderada entre 35-50% y disfunción sistólica severa a aquellos por debajo del 35% (1). La determinación de la FEVI esta sujeta al método de estudio, a la técnica y al operador que obtiene los datos.

Definidas por la Organización Mundial de la salud como una “epidemia invisible” por la afectación rápida y desproporcionada en la población, las enfermedades cardiovasculares ocasionaron durante el año 2008, 17 millones de defunciones a nivel mundial (29.82%), por arriba del cáncer (13.3%), las enfermedades pulmonares crónicas (7.3%) y la diabetes mellitus (2.28%) (2).

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) determinó en el mismo año un total de 539, 506 defunciones, de las cuales 92, 679 (17.17%) fueron a causa de enfermedades del corazón, por arriba de la diabetes mellitus con 75, 637 (14.01%) y de los tumores malignos con 67, 048 (12.42%) defunciones. Asimismo, se registraron 7,114 casos de insuficiencia cardiaca durante el 2008 en todo el país, 3,662 casos en hombres y 3,452 casos en mujeres y se reportaron 508 defunciones debido al síndrome (3).

La mortalidad a 5 años a partir del diagnóstico ya ha sido determinada en el estudio Framingham, siendo del 62% en mujeres y del 75% en hombres.

Es de suma importancia evaluar la clase funcional en aquellos con Insuficiencia Cardíaca. La escala de la New York Heart Association (NYHA) propuesta en 1928 y cuya última revisión se realizó en 1994, a través de la severidad de los síntomas (fatiga, disnea y/o palpitaciones) y de la limitación física, ayuda al cardiólogo clínico a determinar el rendimiento y la reserva funcional, a saber:

- Clase Funcional I: Sin limitación física. Las actividades cotidianas no desencadenan sintomatología alguna.
- Clase Funcional II: Ligera limitación física. Asintomático durante el reposo. La actividad física cotidiana puede producir fatiga, disnea o palpitaciones.
- Clase Funcional III: Marcada limitación física. Asintomático durante el reposo, pero con la presencia de síntomas con actividades menores a lo cotidiano.
- Clase funcional IV: Presencia de síntomas durante el reposo y la actividad física mínima

La clasificación de la NYHA se utiliza tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación, como factor pronóstico, al haberse evidenciado su asociación con las tasas de hospitalización, progresión de la enfermedad y mortalidad en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, independientemente de su edad o comorbilidad.

La concordancia inter-observador en la estimación de la clase funcional es entre el 54 y el 56% (4).

PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (BNP)

La sintomatología que presentan aquellos con insuficiencia cardíaca suele ser inespecífica, siendo difícil la determinación del diagnóstico. Actualmente el cardiólogo clínico cuenta con estudios bioquímicos cuantitativos que ayudan a determinar el diagnóstico y el seguimiento de la falla cardíaca, tal como el péptido natriurético cerebral.

El péptido natriurético cerebral, o péptido natriurético tipo B, es un péptido de 32 aminoácidos. Presente en el tejido cerebral, las concentraciones del BNP son mayores en las aurículas y en los ventrículos.

Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos comunes a todos los péptidos natriuréticos.

Hasta el momento se han identificado cuatro tipos de péptidos natriuréticos (5);

- Péptido natriurético auricular, descrito por De Bold (6), el primero de su clase, la hormona polipeptídica cíclica sintetizada y secretada principalmente por las aurículas en el corazón adulto normal, y con actividad diurética, natriurética y vasodilatadora.
- Péptido natriurético tipo C de origen endotelial, que tiene efectos vasodilatadores antiproliferativos en el músculo liso vascular, con acción local en los vasos sanguíneos y en el interior de los órganos en los que se produce.
- Péptido natriurético tipo D, aislado en serpientes.
- Péptido natriurético cerebral (BNP).

El péptido natriurético cerebral, o péptido natriurético tipo B es sintetizado como prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una purina en la molécula activa (BNP, fragmento carboxiterminal) e inactiva (NT proBNP, fragmento aminoterminal). Tanto el pro BNP como el BNP y el NT-pro BNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. Una vez sintetizado el BNP no se almacena, por lo que su liberación precisa de un estímulo prolongado sobre la pared ventricular.

El proceso de descomposición se realiza en el miocárdio. La vida media del BNP es de 22 minutos, y la del NT-proBNP es de 70 minutos.

El BNP es secretado por las aurículas y por los ventrículos. En sujetos normales las concentraciones son mucho más bajas que en caso de enfermedad. Las concentraciones ventriculares de BNP se incrementan de forma sustancial en respuesta a la sobrecarga cardiaca crónica. El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP de las aurículas y los ventrículos es el estrés de pared.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular y el estrés de la pared ventricular. También se ha descrito la producción de BNP, en mayor medida en las aurículas que en los ventrículos, en pacientes con fibrilación auricular.

Existen otros factores importantes a tener en cuenta al valorar las concentraciones hormonales de los péptidos natriuréticos. En la insuficiencia cardiaca existe una activación de distintos sistemas que afectan a la expresión genética y liberación del BNP (noradrenalina, angiotensina II, endotelina I y citocinas) (7,9).

En los pacientes con insuficiencia renal la sobrecarga de volumen y el déficit de aclaramiento renal de estos péptidos pueden alterar la interpretación de su determinación en sangre. También existen factores fisiológicos que pueden afectar a las concentraciones de péptidos natriuréticos como el ritmo circadiano, la edad, el ejercicio, el nivel de la ingesta de sodio, o el uso de algunos fármacos (diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, hormonas tiroideas, esteroides, o agonistas adrenérgicos).

La utilidad de BNP se ha evaluado en distintas situaciones: como factor diagnóstico en las áreas de urgencias y hospitalización, como factor pronóstico en pacientes ambulatorios y hospitalizados, como predictor de muerte súbita cardíaca, como control del tratamiento en la insuficiencia cardíaca y como agente terapéutico.

El uso del BNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, en un servicio de urgencias, se determinó en el consenso sobre el BNP en 2004 (10). Se debe de tomar en cuenta el contexto clínico del paciente, valores de BNP menores de 100 pg/mL (o NT-proBNP <300 pg/mL) tiene un valor predictivo negativo del 90% para falla cardíaca, valores de BNP mayores de 500 pg/mL (o NTproBNP >1.800 pg/mL) tienen un valor predictivo positivo del 90% para falla cardíaca.

En el caso de pacientes en los que se monitoriza el BNP periódicamente, una elevación de los valores basales dos o tres veces sugieren agudización, mientras que valores menores pueden deberse a progresión de la misma enfermedad.

El BNP ha demostrado ser útil como método de selección para indicar la hospitalización de pacientes. Así en el estudio REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) (11) los pacientes dados de alta tras el tratamiento de su insuficiencia cardíaca poseían unas concentraciones de BNP mayores que los que fueron ingresados (976 frente a 766 pg/mL), la mortalidad a 90 días fue mayor en este grupo de pacientes dados de alta desde urgencias (el 2% frente al 9%). No hubo mortalidad entre los pacientes dados de alta con concentraciones de BNP <400 pg/mL.

Se deben de tomar en cuenta las comorbilidades que presentan aquellos con falla cardíaca, esto para la interpretación de los niveles de BNP.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica (con tasas de filtrado glomerular <60 mL/min) y fallo cardíaco el punto de corte debe considerarse en 200 pg/mL. El NT-proBNP posee una mejor correlación que el BNP con el filtrado glomerular y puede estar alterado con filtrados glomerulares de 60-90 mL/min.

La presencia de enfermedad pulmonar no disminuye la utilidad del BNP para distinguir a los pacientes con y sin insuficiencia cardiaca. El cor pulmonale, el cáncer de pulmón y el embolismo pulmonar elevan las concentraciones de BNP, pero en un grado no tan elevado como en los pacientes con disnea de origen cardiaco. Los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) o asma pueden tener una concentración de BNP ligeramente elevada.

Los pacientes con IMC >30 tienen concentraciones más bajas de BNP para un mismo grado de falla cardiaca, encontrándose una relación inversa entre el índice de masa corporal y los valores de BNP (12). Por ello debe tenerse precaución en la interpretación de los valores en estos pacientes, pudiendo ser útiles de forma seriada para ayudar a valorar la estabilidad de la insuficiencia cardiaca. El punto de corte óptimo de BNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes es de 182 pg/mL, respecto a 298 pg/mL en los pacientes no obesos.

Los valores aumentados del BNP han resultado ser un poderoso marcador pronóstico y de estratificación del riesgo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca. Algunos estudios muestran una buena correlación entre la concentración de BNP y la supervivencia, como en el estudio Val-HeFT (13) (Valsartan in Heart Failure), que hizo un seguimiento de los pacientes a 24 meses. Los pacientes con un BNP por encima de la mediana tuvieron un riesgo relativo de 2,1 para la mortalidad y de 2,2 para un primer evento al compararlos con el grupo de pacientes con BNP por debajo de la mediana (<41 pg/mL, RR=1,0; 41-97 pg/mL, RR=1,47; 97-238 pg/mL, RR=2,27; >238pg/mL, RR=3,95).

Por lo antes mencionado los valores sanguíneos del BNP poseen una capacidad pronóstica, al ingreso y al alta del paciente. Lo esperado con el tratamiento es un descenso desde el ingreso >50% o un valor <350 pg/mL en el momento del alta. En aquellos con valores elevados del BNP durante la hospitalización o con valores >500 pg/mL el día del alta tienen una alta tasa de recaídas y se debe de optimizar el tratamiento.

El riesgo de muerte u hospitalizaciones se incrementa cuando los niveles de BNP son mayores de 500 pg/mL. Para disminuir el número de recaídas se debe de producir una disminución del BNP, superior al 80%, para obtener la reducción del riesgo de muerte o rehospitalización (14).

Los pacientes con insuficiencia renal avanzada (terminal) que asocian enfermedad cardiovascular, el valor del proBNP es un factor de riesgo independiente de mortalidad, presentando los pacientes con valores de proBNP >12.000 pg/mL tres veces más riesgo de muerte que los pacientes por debajo de este valor (14).

El BNP es un importante marcador del riesgo de re-hospitalización después del alta hospitalaria. Un paciente estable, que presenta síntomas de descompensación cardiaca, pero sin cambios significativos en los valores basales de BNP hace muy poco probable que se confirme el diagnóstico de descompensación cardiaca. Se ha sugerido, que el uso del BNP, teniendo en cuenta el contexto clínico en el que se encuentra el paciente, debe presentar un incremento sobre su valor basal de al menos el 50% en los casos de descompensación cardiaca (15).

En el estudio The Australia-New Zealand HF Group (16), se valoró la efectividad del tratamiento con carvedilol, en el cual se valoró los niveles tratamiento fueron los niveles de BNP. En un estudio publicado en el NEJM se correlacionó el BNP y la clase funcional según la NYHA, a saber:

Relación clase funcional / BNP:
Clase I: 244 +/- 286 pg/MI
Clase II: 389 +/- 374 pg/MI
Clase III: 640 +/- 447 pg/mL
Clase IV: 817 +/- 435 pg/MI

En la práctica clínica se puede aconsejar que la concentración de BNP que se debe alcanzar es de <200-300 pg/mL con tratamiento estándar de IECA, bloqueadores beta y diuréticos. Los pacientes con valores de BNP entre 200-500 pg/mL suelen estar en clase funcional II/III (NYHA) y pueden requerir más diuréticos, especialmente espironolactona. Los pacientes con BNP altas (400-600 pg/mL) y que presentan síntomas probablemente requieran la infusión continua de inotrópicos, resincronización, trasplante o incluso apoyo ventricular.

ECOCARDIOGRAFÍA

La falla cardiaca sistólica y la diastólica no muestran diferencias en cuanto al cuadro clínico de presentación. Para el cardiólogo clínico es difícil el diferenciarlas. En la actualidad se cuentan con herramientas de imagen que ayudan al diagnóstico de falla cardiaca con FEVI conservada.

En un principio, con el estudio Framingham, se sostenía el concepto de insuficiencia cardiaca con FEVI conservada como aquella evidente sólo con mediciones hemodinámicas invasivas y que mostrara alteraciones diastólicas en el episodio agudo. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sostiene que la insuficiencia cardiaca diastólica se puede definir teniendo en cuenta el cuadro clínico, las mediciones ecocardiográficas y los valores con Doppler a través del flujo trasnmitral y el flujo venoso pulmonar.

Actualmente, la Sociedad Americana de eco-cardiografía ha determinado el uso del eco-cardiograma bidimensional (2D) y en modo Doppler para evaluar la relajación, las presiones de llenado y la compliansa ventricular (17).

Los cambios anatómicos ocasionados por la hipertensión arterial sistémica (HAS), la cardiomiopatía hipertrófica, enfermedades infiltrativas y la cardiomiopatía restrictiva, entre otras, pueden ser determinados con la modalidad bidimensional.

El grosor de la pared ventricular izquierda suele estar incrementado en aquellos con disfunción diastólica. De suma importancia el mencionar que no necesariamente significa la presentación de hipertrofia concéntrica, tal es el caso de procesos infiltrativos como la amiloidosis.

Las dimensiones de las cavidades cardíacas suelen estar determinadas por la presión de llenado ventricular.

La medición del volumen auricular izquierdo se debe de realizar en 4-cámaras apical y en 2-cámaras. Es de importancia la determinación del volumen auricular izquierdo real e indexado al peso, ya que existe una relación entre la remodelación auricular izquierda y la disfunción diastólica, en otras palabras, el volumen auricular izquierdo refleja los efectos acumulativos del aumento de la presión de llenado a través del tiempo.

En un estudio realizado por Abhayaratna, Seward, Appleton y colaboradores en el 2006 (18), se analizaron a 6,657 pacientes con antecedentes de enfermedad valvular o fibrilación auricular. Se determinó que un volumen auricular mayor o igual a 34 mL/m² es un factor independiente de muerte cardiovascular, falla cardíaca y evento vascular cerebral.

La anemia, la fibrilación o el flutter auricular, así como la valvulopatía mitral pueden ser también la causa del aumento del tamaño y del volumen auricular izquierdos.

La velocidad del flujo de las venas pulmonares se debe de realizar en 4-cámaras apical. A través del color, a nivel de la porción posterior del atrio izquierdo y entre 1-2 cm del orificio de la vena pulmonar derecha se obtiene un volumen muestra de 5 mm. El flujo venoso pulmonar consiste en un flujo anterógrado sistólico bifásico (PVS), en donde el primer componente corresponde al flujo sistólico temprano durante la relajación auricular (PVs1) y un flujo sistólico medio-tardío durante el aumento de la presión venosa pulmonar (PVs2). El flujo anterógrado diastólico (PVD) ocurre cuando disminuye la presión auricular izquierda posterior a la apertura de la válvula mitral.

El flujo reverso auricular (PVa) se da como resultado de la contracción auricular en la diástole tardía.

La PVs1 esta determinada por la presión auricular izquierda, la contracción y la relajación de dicha cavidad, mientras que la PVs2 por el volumen latido. Las alteraciones en el llenado ventricular izquierdo y la compliansa a la PVd. La PVa esta influenciada por la presión diastólica tardía del ventrículo izquierdo (VI), la precarga y la contractilidad auricular izquierda.

Normalmente, la PVs es igual o mayor a la PVd. En presencia de disfunción diastólica, se obtiene un valor mayor de la PVd en comparación con la PVs, reflejado también en la onda E mitral. Un flujo reverso auricular (PVa) mayor de 35 cm/s refleja un aumento de la presión telediastólica final del ventrículo izquierdo.

Se considera a la velocidad de propagación de la onda E en modo M (Vp) al cambio de velocidad del flujo sanguíneo que va de la base del VI al apex durante la diástole, y se determina al medir la pendiente de color en modo M que va del anillo mitral a la región apical.

La Vp ha demostrado ser el método de menor variabilidad para determinar el flujo de propagación que va a través de la válvula (19).

Su adquisición es en 4-cámaras apical, usando el flujo color. La modalidad M del eco-cardiógrafo se sitúa en el flujo que va a través de las valvas de la mitral y posteriormente se obtiene el límite bajo-Nyquist desplazando la línea de base del flujo color, obteniéndose el jet de velocidad central más alto de un color azul. En individuos sanos, el llenado diastólico temprano es rápido y los cambios de velocidad a través del anillo mitral al apex mínimos. En la disfunción diastólica, el llenado diastólico temprano es más lento, ocasionando una pendiente de color en modalidad M prolongada así como una velocidad de propagación reducida. Se considera una velocidad de propagación normal cuando es mayor o igual a 50 cm/s.

El movimiento del anillo mitral durante la fase temprana de la diástole refleja la relajación del VI y es útil para determinar y clasificar la disfunción diastólica. El acortamiento longitudinal del anillo mitral se obtiene en 4-cámaras apical, obteniéndose un volumen muestra de entre 2-5 mm en la porción septal o lateral del anillo.

La onda S', que refleja la velocidad sistólica del anillo, la onda E' que es la velocidad diastólica temprana y la onda A' que refleja la velocidad diastólica tardía del anillo valvular. Normalmente la onda sistólica E' es igual o mayor que la onda A', mientras que en la disfunción diastólica la onda E' disminuye con respecto a la onda A'.

La determinación del llenado ventricular se realiza a través del Doppler pulsado entre las valvas de la mitral en 4-cámaras apical en diástole, obteniéndose de 1-2 mm de volumen muestra. El llenado diastólico temprano (onda E) otorga del 70-80% del llenado ventricular, mientras que la contracción auricular (onda A) el otro 20-30%. El tiempo de desaceleración de la mitral (TD) se define como el intervalo de tiempo que transcurre desde el pico de la onda E y que declina hasta la línea de base. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), se define como aquel periodo que tiene lugar al término de la fase de eyección de la sístole ventricular izquierda o cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral, cuando la presión del ventrículo izquierdo (VI) guarda una caída rápida de llenado mientras permanece constante el volumen del VI.

La primera consideración que se debe de tener en cuenta para determinar el tipo de llenado ventricular es la edad, ya que con el incremento de esta, la onda E mitral y la relación E/A disminuyen, mientras que el TD y la onda A mitral aumentan. El ritmo y la frecuencia cardiaca, el intervalo P-R, el gasto cardiaco, el tamaño del anillo mitral y la función auricular izquierda son variables que han de tomarse en cuenta, ya que pueden modificar también el patrón de llenado del ventrículo izquierdo.

Se reconocen cuatro tipos de patrón de llenado ventricular; normal, disfunción diastólica (Tipo I), patrón pseudo-normalizado (Tipo II) y patrón restrictivo (Tipo III).

El estudio PIUMA, a través de la eco-cardiografía Doppler, determinó que el patrón de relajación anormal (relación E/A menor de 1.0) elevó el riesgo de eventos cardiovasculares (OR=1.57; 95% IC: 1.1-2.18; $p < 0.01$) en una población de 1, 839 pacientes hipertensos, durante 11 años de seguimiento (20).

En el estudio Strong Heart, en donde se estudiaron a 3, 008 nativos americanos, con 3 años de seguimiento, con una relación E/A < 0.6, se encontró un incremento de hasta dos veces el riesgo de mortalidad y una relación E/A > 1.5 triplicó la mortalidad cardiaca (21).

La maniobra de Valsalva se realiza durante la espiración forzada contra la nariz y boca cerradas. La precarga del VI se reduce de manera significativa reflejándose en cambios en el flujo transvalvular mitral, logrando distinguir un patrón de llenado normal de uno pseudonormalizado. Se considera normal al decremento del pico de la onda E de por lo menos 20 cm/s.

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de muerte en nuestro país y en el mundo. Es la segunda causa de consulta en el servicio de urgencias de nuestro hospital y de éstos pacientes alrededor de 80 requieren hospitalización. La disfunción diastólica ocasiona el 55% de todos los casos de insuficiencia cardiaca. El diagnóstico de la disfunción diastólica para el clínico se dificulta por no mostrar diferencias en el cuadro clínico de presentación con la disfunción sistólica. Es de importancia el diagnóstico oportuno de la misma ya que se ha demostrado que la sobrevida a los 5 años es del 62% en hombres y del 75% en mujeres.

Se cuentan con métodos cuantitativos y cualitativos para el diagnóstico eficaz de la disfunción diastólica. El ecocardiograma en la actualidad es el estándar de oro para la determinación y seguimiento de la disfunción diastólica y establecer el diagnóstico diferencial con la función sistólica. El péptido natriurético cerebral (BNP) es en la actualidad el método de elección para valorar el tratamiento en presencia de insuficiencia sistólica, sin embargo no es claro su papel en la disfunción diastólica.

En la mayoría de los hospitales no se cuenta con ecocardiograma o servicio de cardiología para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, sin embargo se cuenta con exámenes de laboratorio entre ellos el BNP que pudiere ser de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial.

En el servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología aproximadamente el 66% de los pacientes que se presentan con datos clínicos de insuficiencia cardíaca presentan disfunción diastólica, sin embargo no reciben el tratamiento oportuno y adecuado.

La utilidad de la determinación del péptido natriurético cerebral en presencia de insuficiencia cardíaca radica en la posibilidad de realizar el diagnóstico diferencial con la disfunción sistólica, así mismo, mas adelante, si existe correlación entre los niveles de BNP con la disfunción diastólica en presencia de FEVI conservada, podría ser una línea de investigación para determinar si el pronóstico puede verse beneficiado mediante el monitoreo de éstos niveles.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la correlación que existe entre los niveles séricos de péptido natriurético cerebral (BNP) con los parámetros de disfunción diastólica determinados por ecocardiografía bidimensional y Doppler en aquellos pacientes con disnea y/o dolor precordial y que se encuentran en clase funcional I-II NYHA?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

¿Existirá una correlación significativa con un valor de rho de al menos 0.6 entre los niveles de BNP y los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica en aquellos pacientes en clase funcional I-II NYHA y FEVI conservada determinada por ECO cardiografía bidimensional y Doppler?

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la correlación que existe entre los valores de péptido natriurético cerebral con la ecocardiografía bidimensional y en modo Doppler en los pacientes con disfunción diastólica y fracción de expulsión conservada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si existe la asociación entre las determinaciones de BNP con el llenado diastólico (onda E), la contracción auricular (onda a), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), el tiempo de desaceleración de la mitral (TD) y el volumen auricular (VA).

PACIENTES Y METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

- Observacional, transversal y analítico.

POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes que ingresen en forma consecutiva al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con dolor precordial o disnea y en clase funcional I-II NYHA.

POBLACIÓN DIANA

Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y fracción de expulsión conservada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Cualquier género.
- Cuadro clínico caracterizado por disnea o dolor precordial y en clase funcional I-II NYHA.
- Fracción de expulsión ventrículo izquierdo determinada por ECO TT mayor o igual al 50%.
- Firma consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otras condiciones patológicas que aumenten los niveles de BNP (insuficiencia renal aguda o crónica, insuficiencia hepática aguda o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tromboembolia pulmonar, valvulopatías, flutter auricular, fibrilación auricular y/o síndrome coronario agudo).
- Determinaciones inadecuadas del BNP.
- Imposibilidad de realizar ecocardiograma por mala ventana o recolección de datos incompletos para evaluación.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Para el cálculo de muestra de un estudio de correlación, el valor de rho que se desea obtener según la hipótesis de investigación es 0.6, unilateral, una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, se obtiene un tamaño muestral de 65 sujetos (22).

VARIABLES DE ESTUDIO

BNP

Definición conceptual: neurohormona de 32 aminoácidos sintetizada y secretada principalmente en los cardiomiocitos ventriculares en respuesta a la expansión de volumen ventricular y la sobrecarga de presión.

Definición operacional: se considerarán los resultados obtenidos por el Triage BNP y de acuerdo al estudio BNP 2004 valores normales por debajo de 100 pg/mL.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Escala de medición: pg/mL

Disfunción diastólica

Definición conceptual: alteraciones miocárdicas o extracardiacas que producen impedimento de grado variable al llenado del corazón, que pueden llegar a producir elevación de la presión intraventricular sin aumento del volumen diastólico y que coinciden con una fracción de expulsión normal.

Definición operacional: se considera los valores obtenidos a partir del ecocardiograma bidimensional con doppler pulsado a través de las valvas de la mitral en eje apical 4 cámaras, obteniéndose de 1-2 mm de muestra. Se obtendrá el llenado diastólico temprano (onda E), la contracción auricular (onda A), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), el tiempo de desaceleración de la mitral (TD) y el volumen auricular.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

PROCEDIMIENTOS

Se incluirán todos aquellos sujetos que ingresen al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología del IMSS con deterioro de su clase funcional según la clasificación de la NYHA y que cumplan con los criterios señalados. Serán incluidos bajo consentimiento informado.

Se tomará una muestra de sangre venosa periférica a nivel de una vena antero-cubital superficial y posteriormente se verterá en un tubo con EDTA. Se adicionarán varias gotas al dispositivo de prueba. Una vez añadida la muestra, el dispositivo se introduce en el medidor Triage. Posterior a 15 minutos se registrará en la hoja de recolección de datos la medición del mismo.

Se realizará estudio ecocardiográfico transtoracico completo con valoración de Doppler tisular. Se realizará la adquisición de imágenes. Éste análisis se llevará a cabo en la estación de trabajo de los ecocardiógrafos Phillips iE33 del servicio de Gabinetes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se considera como universo todos los sujetos con fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) de por lo menos el 50%

Se tomarà una muestra de ese universo teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión ya detallados. Se tomarán signos vitales en reposo, así como electrocardiograma de 12 derivaciones, y serán sometidos a un ecocardiograma transtorácico (ETT) convencional y tomando imágenes en eje corto y apical 2 y 4 cámaras.

Los exámenes ecocardiográficos se realizaran con los pacientes en decúbito lateral izquierdo, por los operadores del servicio de Ecocardiografía del Hospital de Cardiología Siglo XXI usando un equipo de ecocardiografía iE33 Philips xMATRIX, equipado con un transductor de multifrecuencia 1-5 MHz. Los registros de imagen en 2D se tomaran en las vistas apical 4 y 2 cámaras, a una velocidad de cuadros de 60 ± 10 c/s y se almacenaran para procesamiento posterior.

Los datos a coleccionar en la ecocardiografía por Doppler tisular son a nivel del anillo mitral lateral.

Los formatos en donde se han de vaciar estos datos contienen una sección inicial que contempla la identificación del paciente, una segunda donde se describe los datos de historia clínica relevantes al estudio y los signos vitales e interpretación electrocardiográfica en el momento en que ingresan al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología y una tercera sección donde se establecen las variables ecocardiográficas.

Variabilidad Inter. E intra observador

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el software SPSS, versión 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois), se empleará estadística descriptiva según la distribución de las variables, y para el análisis de asociación se hará correlación de Pearson (o Spearman dependiendo de la distribución de las variables).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación será sometido a la evaluación por el Comité de Local de Investigación y Etica en Salud de la UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El procedimiento que se hará es la obtención de sangre venosa periférica mediante punción de una vena antero-cubital superficial y el riesgo del estudio se considera como mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud.

El riesgo de que se presente hematoma en el sitio de punción o sangrados, que se catalogan como sangrados menores, no tienen repercusión hemodinámica en el paciente.

Se colocará al paciente en decúbito lateral izquierdo para la determinación de los valores ecocardiográficos, a través del transductor del ecocardiógrafo se realiza presión de ligera a moderada intensidad, pudiendo presentar únicamente sensación de opresión sin tener repercusión hemodinámica en el paciente.

A todos los pacientes y sujetos sanos se les explicará detalladamente el procedimiento que se les realizará, los riesgos, las posibles complicaciones y lo que representa para su enfermedad, por lo que en acuerdo con ello se les solicitará firma en una hoja de consentimiento informado, para incluirse en el estudio (se anexa hoja de consentimiento informado).

RECURSOS, FACTIBILIDAD E INFRAESTRUCTURA

a. Pacientes:

En el servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología se atienden mensualmente a cerca de a los cuales se les realiza de manera rutinaria ecocardiografía transtorácica y toma de muestras sanguíneas para su diagnóstico y tratamiento.

b. Recursos humanos:

Médicos adscritos (3) al servicio de Urgencias y Gabinetes del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

c. Recursos materiales:

Se cuenta en el servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología con 1 equipo para la determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) marca Triage BNP y con dispositivos que constan de anticuerpos monoclonales y policlonales murinos contra BNP marcados con colorante fluorescente e inmovilizados sobre la fase sólida, así como estabilizadores, pipetas de transferencia, 1 CODE CHIP del reactivo y un

rollo de papel de impresión, así como tubos colectores de sangre con EDTA.

Se cuenta con 4 equipos de ecocardiografía en el servicio de Gabinetes del Hospital de Cardiología con 4 ecocardiogramas Phillips iE33 que tienen la capacidad de realizar las mediciones convencionales en modo M, bidimensional, Doppler continuo, pulsado, color y tisular. Se dispone también de computadora en línea marca HP 1530 para elaboración del reporte ecocardiografico e impresora láser marca OKI B4350 para impresión del mismo.

d. Recursos Financieros:

Dentro de los insumos se incluyen el costo del estudio ecocardiografico de \$375.00 y la determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) con un costo de \$400.00 (Fuente Activo Fijo, hospital de Cardiologia Centro medico Nacional Siglo XXI), un paquete de 500 hojas papel bond \$ 50.00 y toner para impresora láser \$800.00.

Por lo anterior es factible la realización del estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes con deterioro de su clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) que ingresaron de manera consecutiva al servicio de Urgencias del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó interrogatorio clínico y exploración física dirigida, se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones y estudio de eco-cardiografía transtorácica convencional y en modalidad Doppler continuo y pulsado para la evaluación de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y se determinaron los niveles séricos del péptido natriurético cerebral.

La clase funcional II de la NYHA fue la que predominó con un 85% del total de la población total estudiada seguida de la clase funcional III con un 15%. En cuanto a la sintomatología, el 97.5% presentó más de un síntoma, siendo la disnea con el 77.5% predominante. El 55% presentó dolor precordial y sólo el 7.3% palpitaciones. (*Tabla 1*)

La edad promedio de la población total estudiada fue de 70.9 +- 11.1 años y en aquellos que presentaron algún grado de disfunción diastólica fue de 71.5 +- 0.4 años versus 73.5 +- 0 años en aquellos que no la presentaron. (*Tabla 1*)

La gran mayoría de la población total estudiada y los que presentaron algún grado de disfunción diastólica son del género masculino, documentándose un 55% y 53% respectivamente. (*Tabla 1*)

En cuanto a las enfermedades crónico degenerativas se presentó una incidencia del 75% de hipertensión arterial sistémica (HAS) en la población total estudiada y de ellos el 74% presentó algún grado de disfunción diastólica seguido de la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) con un 45%. (*Tabla 1*)

La incidencia de dislipidemia en la población total estudiada fue alta siendo del 37.5%, mientras que en la población con disfunción diastólica se presentó en el 34% y en el 100% de los casos sin disfunción. (Tabla 1) El nivel sérico promedio de HDL en la población total estudiada fue de 44.36 +- 0.9 mg/dL, no mostrando diferencia significativa con aquellos con algún grado de disfunción diastólica.

Aquellos que no presentaron alteraciones en la relajación y distensibilidad ventricular mostraron niveles de HDL mucho menores comparados con aquellos con algún grado de disfunción, con una $p = 0.053$.

Los niveles séricos de VLDL y LDL en la población total estudiada y en la población con disfunción diastólica fueron de $42 \pm 0/150.27$ mg/dL y de $40.6 \pm 0.2/146.86 \pm 1$ mg/dL respectivamente, no mostrando diferencia significativa entre ambos grupos. (*Tabla 2*)

No hubo diferencia significativa entre el nivel sérico de triglicéridos entre la población total estudiada y aquellos con disfunción diastólica, presentando niveles promedio de 168.13 ± 0.04 y 170.15 ± 1 mg/dL respectivamente. Los niveles de hemoglobina glucosilada que presentó la población total estudiada y aquellos con disfunción diastólica fueron prácticamente iguales (5.75 ± 0.4 vs 5.75 ± 0.32). (*Tabla 2*)

El 38% de la población total estudiada presentó niveles de HDL ≥ 50 mg/dL, el 40% fueron mujeres y el 60% fueron hombres.

Dentro de la población con algún grado de disfunción diastólica el 40% tuvo niveles de HDL \geq 50 mg/dL, el 53% del género femenino y el 47% del masculino.

Se presentaron niveles de triglicéridos \geq 150 mg/dL en el 73% de la población total estudiada versus el 71% de aquellos con algún grado de disfunción, siendo el género masculino predominante en el primer grupo y el género femenino en el segundo con el 52% respectivamente.

El porcentaje de pacientes que presentaron niveles de hemoglobina glucosilada fue similar entre la población total estudiada y aquellos con algún grado de disfunción, con un porcentaje del 28% y del 24% respectivamente. (*Tabla 3*)

El factor de riesgo cardiovascular que predominó en la población total estudiada y que presentó 2 ó más factores de riesgo cardiovascular fue el nivel de triglicéridos con el 73%. De ellos, el 48% fue del género femenino y el 52% del género masculino. El 67% de la población total estudiada presentó niveles de HDL por debajo de lo establecido, siendo el género femenino el que predominó en el 55% de los casos.

Sólo el 18% de la población total estudiada y con dos o más factores de riesgo cardiovascular presentó una hemoglobina glucosilada por arriba del 7%. (*Tabla 4*)

La principal alteración metabólica en la población con disfunción diastólica y con dos o más factores de riesgo cardiovascular fue el nivel de HDL bajo, siendo el género femenino el que predominó.

El 50% de la población con alteraciones en la relajación y distensibilidad ventricular y con dos o más factores de riesgo cardiovascular presentó valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, seguido por la hemoglobina glucosilada mayor del 7% que se presentó en el 11% de la población. (*Tabla 4*)

La frecuencia cardiaca (FC) promedio de la población estudiada fue de 73 lpm \pm 0.16, mientras que en aquellos con disfunción diastólica se presentó una FC promedio de 73 lpm \pm 0.18, no mostrando diferencia significativa. Sin embargo aquellos que no mostraron alteraciones en la relajación y distensibilidad ventricular tuvieron una FC promedio de 79 lpm \pm 0, que al compararse con aquellos con disfunción diastólica si mostró diferencia, con una $p = 0.05$. (*Tabla 1*)

En el 95% de la población total estudiada se demostró ritmo sinusal por electrocardiograma, mientras que uno presentó bradicardia sinusal y uno más ritmo de fibrilación auricular.

El 38% de la población total estudiada presentó una relación $E/E' \geq 8$; siendo el 6% del género femenino y el 9% del género masculino. La edad promedio fue de 70 ± 0.06 años. El porcentaje de la población total estudiada que presentó una relación $E/a < 1$ fue del 93%; de estos el 18% fueron mujeres y el 19% hombres.

La edad promedio fue mayor que aquellos con una relación $E/E' \geq 8$ de 8, siendo de 72 ± 0.03 años. El volumen indexado de la aurícula izquierda en aquellos con una relación $E/a < 1$ fue mayor en comparación con la población con una relación $E/E' \geq 8$, siendo de 34.3 ± 0.2 y de 25.13 ± 1 respectivamente. Se encontró una diferencia significativa en el valor del tiempo de desaceleración de la mitral entre la población que presentó una relación $E/E' \geq 8$ y aquellos con una relación $E/a < 1$ ($p = 0.04$).

En cuanto al tiempo de relajación isovolumétrica, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Se encontró diferencia significativa entre el valor promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo entre la población con una relación $E/a < 1$ y entre aquellos con una relación $E/E' \geq 8$ ($p = 0.03$).

El valor promedio del péptido natriurético cerebral en aquellos con una relación $E/E' \geq 8$ fue de 92 ± 0.1 y en aquellos con una relación E/a fue de 126 ± 1.31 . (**Tabla 5**)

El 43% de la población total estudiada tuvo un volumen auricular izquierdo (Vol. AI) menor de 29 mL/m^2 ; el 47% fueron mujeres y el 53% hombres; la edad promedio que presentaron fue de 66.4 ± 0.05 años. Solo 8 pacientes en total (20%) de la población total estudiada presentó un Vol. AI $\geq 32 \text{ mL/m}^2$; predominando el género femenino (63%) y con un promedio de edad de 69.37 ± 0.08 años.

Se registró un total de 14 pacientes con un Vol. AI $\geq 40 \text{ mL/m}^2$, 6 mujeres y 8 hombres, con una edad promedio de 77 ± 0.09 años. El valor promedio de la relación E/a fue inversamente proporcional al Vol. AI.

En cuanto a la relación E/E', el valor promedio fue de 8.42 +- 0.08 en aquellos con un Vol. AI < 29 mL/m², de 7.30 +- 0.08 en la población con un Vol. AI de >= 32 mL/m² y de 6.69 +- 0.5 con un Vol. AI >= 40 mL/m², mostrando una diferencia significativa entre la población con un Vol. AI >= 40 mL/m² y aquellos con un Vol. AI >= 32 mL/m² (p = 0.05) y entre la población con un Vol. AI >= 32 mL/m² y aquellos con un Vol. AI < 29 mL/m² (p = 0.05). (**Tabla 6**)

Se observó una diferencia significativa en los valores del tiempo de desaceleración de la mitral (T dm) entre aquellos con un Vol. AI >= 40 mL/m² y entre la población con un Vol. AI >= 32 mL/m² (p = 0.05). El valor promedio de T dm de la población con un Vol. AI >= 32 mL/m² fue de 213.37 +- 0.08 ms y de 241.47 +- 0.02 ms con un Vol. AI < 29 mL/m², mostrando una diferencia significativa entre ambos grupos (p = 0.05). (**Tabla 6**)

El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) promedio fue de 105.11 +- 0.09 ms en la población con un Vol. AI < 29 mL/m², mientras que en aquellos con un Vol. AI >= 32 mL/m² fue de 115.87 +- 0.08 ms, mostrando una diferencia significativa entre aquellos con un Vol. AI >= 32 mL/m² (p = 0.05) y entre el grupo con un Vol. AI >= 40 mL/m² (p = 0.05), cuyo valor promedio fue de 119.9 +- 0.09 ms.

(Tabla 6)

El valor promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en la población estudiada con un Vol. AI < 29 mL/m² fue de 66.6 +- 0.09 %, de 54.8 +- 1.61 % en la población con un Vol. AI >= 32 mL/m² y de 56.14 +- 0.05 % en aquellos con un Vol. AI >= 40 mL/m². **(Tabla 6)**

Los niveles promedio del péptido natriurético cerebral fueron directamente proporcionales al Vol. AI, siendo de 43.15 +- 0.05, 167.43 +- 0.09 y de 200 +- 0.04 pg/mL respectivamente, observándose diferencia significativa entre aquellos con un Vol. AI < 29 mL/m² y con aquellos con un Vol. AI >= 32 mL/m² (p = 0.05); entre la población con un Vol. AI < 29 mL/m² y con un Vol. AI >= 40 mL/m² (p = 0.05) y

entre la población con un Vol. AI ≥ 32 mL/m² y entre aquellos con un Vol. AI ≥ 40 mL/m². (*Tabla 6*)

El 18% de la población total estudiada presentó un nivel de péptido natriurético cerebral (BNP) ≥ 200 pg/mL, de los cuales 3% fueron mujeres y el 4% hombres y su edad promedio fue de 80 ± 0.04 años. La gran mayoría de la población total estudiada (82%) tuvo valores de BNP ≤ 200 pg/mL, de los cuales 48 de ellos fueron mujeres y 52 hombres, la edad promedio que presentaron fue de 67 ± 1.63 años. En cuanto a los valores ecocardiográficos, el valor promedio de la relación E/a en aquellos con un nivel de BNP ≥ 200 pg/mL fue de 0.7 ± 0.04 y de 0.79 ± 0 en aquellos con un valor de BNP ≤ 200 pg/mL, no mostrando diferencia significativa entre ambos grupos. (*Tabla 7*)

La población con un valor de BNP ≥ 200 pg/mL tuvo un valor promedio de relación E/E' de 7 ± 0 y aquellos con un BNP ≤ 200 pg/mL un valor de 8.01 ± 0.04 . Hubo una diferencia significativa entre los valores del tiempo de desaceleración de la mitral (T dm) entre aquellos con un valor de BNP ≥ 200 pg/mL y entre aquellos con un valor de BNP ≤ 200 pg/mL, con una $p = 0.05$, no así con el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI). (*Tabla 7*)

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio entre la población con valores de BNP ≥ 200 pg/mL fue de 52.28 ± 0.08 %, mostrando diferencia significativa con aquellos con un valor de BNP ≤ 200 pg/mL, cuyo valor promedio fue de 62.24 ± 0.05 %, así como con el Vol. AI entre ambos grupos ($p = 0.05$). (**Tabla 7**)

El 99% de la población con disfunción diastólica tuvo alteraciones en la relajación (tipo I) y sólo hubo un paciente que presentó patrón tipo II (pseudo-normalizado). El valor promedio del volumen indexado de la aurícula izquierda (Vol. AI) en la población estudiada fue de $34 \text{ mL/m}^2 \pm 0.09$. Es de llamar la atención que eco-cardiográficamente no se demostró diferencia significativa en el Vol. AI de aquellos con disfunción diastólica y entre los que no.

La relación E/A promedio fue de 0.73 ± 0.09 en los que presentaron algún grado de disfunción diastólica versus 1.35 ± 0 en aquellos sin disfunción, mostrando una diferencia significativa ($p = 0.05$). (**Tabla 1**)

El valor del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) no mostró diferencia significativa entre la población estudiada y aquellos con algún grado de disfunción diastólica, siendo su valor de 112.7 +- 0 y de 114.23 +- 3.2 ms respectivamente, sin embargo si se observó diferencia significativa entre este último grupo y aquellos que no presentaron disfunción diastólica ($p = 0.05$). (*Tabla 1*)

En cuanto a la presión diastólica final (inferido por E/e'), el análisis característico mediante curva ROC (área bajo la curva [área bajo la curva (ABC) 0.74] fue el parámetro más específico en la mayoría, sin embargo mostró una sensibilidad baja (61%). La confiabilidad fue similar a los índices del tiempo de desaceleración de la mitral [área bajo la curva (ABC) 0.87] y fue mejorando por la medición de la relación E/E' (ABC 0.87). (*Gráfico 5*)

El nivel promedio del péptido natriurético cerebral (BNP) en la población fue de 123.45 pg/mL +- 0.44 y de 124.13 pg/mL +- 0.04 en aquellos con algún grado de disfunción diastólica, no mostrando diferencia significativa.

Aquellos que no presentaron disfunción diastólica tuvieron un valor promedio de BNP de 110.5 pg/mL \pm 0, si mostrando diferencia significativa con los que si la tuvieron con una $p = 0.05$.

Los niveles de BNP tuvieron el mejor valor predictivo negativo de todos los métodos (94%) y fuertemente correlacionan con los índices de E/é, según lo determinado por medidas comparativas. El análisis de regresión lineal múltiple confirmo al BNP como un predictor independiente de disfunción diastólica con un Odds-ratio de 1.2 (1.1 – 1.4, IC del 95%) por cada incremento unitario de BNP. Un valor de BNP < 150 pg/mL se asoció a una FEVI $> 55\%$, mientras que valores > 200 pg/mL se observaron en FEVI limítrofe (FE, 45 – 50%). (*Gráfica 3*)

DISCUSIÓN

Para investigar el papel de BNP en la detección de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada nosotros realizamos un estudio de asociación entre los parámetros eco-cardiográficos relacionados a disfunción diastólica y los niveles séricos de BNP para dilucidar el potencial papel diagnóstico en aquellos pacientes que mostraron una fracción de expulsión preservada (>45%).

Se encontró una amplia variación de niveles en pacientes con disfunción diastólica, sin embargo, se encontró que aquellos pacientes con FEVI > 55 % presentaron los niveles significativamente más bajos de BNP. Por el contrario los pacientes que presentaron fracción de expulsión más cercana al límite de 45% presentaron los valores de BNP > 200 pg/mL, ($p < 0.05$).

La mayor correlación de disfunción diastólica la otorgo la relación E/E' como ya lo han informado otros autores.

BNP obtuvo el mejor valor predictivo negativo de todos los métodos investigados. La mejor correlación se encontró entre los niveles de BNP y el índice E/E' como lo han informado otros autores. (36)

Los niveles de BNP tuvieron similar exactitud diagnóstica para insuficiencia cardíaca diastólica como el eco-cardiograma modalidad Doppler pulsado y fueron superiores a la ecocardiografía convencional.

El papel del BNP en la disfunción diastólica

Medición instantánea de péptidos natriuréticos en plasma (BNPs) que normalmente se elevan como parte de la activación neuro-hormonal en la insuficiencia cardíaca sistólica así como en la diastólica es una importante herramienta bioquímica. Hay varios informes sobre la eficacia del NT-pro BNP (24, 25) o BNP (23, 26-30) en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica debido a la disfunción sistólica ventricular. Una ventaja particular de la prueba es su alto valor predictivo negativo, lo que permite descartar insuficiencia cardíaca sistólica. La utilidad de los BNPs en la detección de insuficiencia cardíaca diastólica está aún bajo investigación.

Pocos estudios han estudiado el valor de BNP en el diagnóstico de disfunción diastólica en comparación con la ecocardiografía convencional.

Significativamente mayores niveles NT-pro BNP y BNP fueron encontrados en pacientes con disfunción diastólica avanzada (patrón de llenado tipo II y III) (31, 32, 33) y nuestro estudio apoya estos resultados.

Aunque estos péptidos se utilizan para correlacionar con la disfunción diastólica severa, su papel en la detección de disfunción diastólica leve es incierto (34). Un estudio (31) encontró que el nivel de BNP se encontraba aumentado en pacientes con deterioro de su clase funcional y alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo. Aunque Mottram et al. (32) también encontró niveles altos de BNP en pacientes con hipertensión y trastornos de la relajación del VI en comparación con los controles, no obstante, en hasta un 75% de los pacientes, los niveles de BNP fueron en el rango normal (BNP promedio de 89 pg/mL) en pacientes con alteración de la relajación en este estudio.

Otro estudio (35) informó también baja prevalencia, pero estadísticamente significativos altos niveles de BNP en disfunción diastólica causadas por hipertensión, que demostró una sensibilidad moderada y una excelente especificidad en la detección de la disfunción diastólica ventricular.

Los estudios con resultados contradictorios pueden reflejar la heterogeneidad de las poblaciones de insuficiencia cardiaca diastólica investigados (33), el impacto de una variedad de características clínicas y diferencias en el diseño del estudio, así como distintos tiempos de evaluación en la historia natural de la enfermedad, enfatizando la necesidad de una caracterizar de manera cautelosa y longitudinal a los pacientes.

La mayoría de los estudios utilizan parámetros ecocardiográficos convencionales como único criterio diagnóstico para identificar la disfunción diastólica aislada. Es importante el señalar que la realización del estudio eco-cardiográfico no es el estudio de oro para determinar la disfunción diastólica, esto debido, entre otras cosas, a la variabilidad inter-observador. Hemos encontrado que los niveles crecientes de BNP se correlacionan con la severidad de la enfermedad diastólica.

Esto incluye al subgrupo de pacientes sin deterioro de su clase funcional en reposo, a los cuales se les determinó alteraciones en la relajación y distensibilidad ventricular por eco-cardiografía.

La vida media del BNP permite identificar la disfunción diastólica leve. Forjador - Lercher et al. (37) informó recientemente que la actuación de NT-pro BNP y del BNP para el diagnóstico de disfunción diastólica fue ensayo-dependiente, con un claro beneficio para el BNP.

En nuestro estudio la relajación y distensibilidad deteriorada del ventrículo izquierdo detectó niveles promedio de BNP de 120 pg/mL en el 75% de los pacientes sintomáticos con una especificidad del 90% y un valor predictivo negativo del 94%. Este valor es similar al recientemente recomendado valor de corte del BNP (120 pg/mL).

Sin embargo, esta cifra es un valor promedio de varios estudios de comunidad centrándose más en la disfunción sistólica y no tomando en cuenta las alteraciones de la función diastólica ventricular. Nuestro estudio muestra que incluso niveles menores de BNP (90 – 110 pg/mL) alcanzaron un valor predictivo negativo del 94% con una leve reducción en la especificidad.

El BNP es una herramienta útil para descartar aquellos pacientes con deterioro de su clase funcional de origen no cardiaco. Desde el punto de vista clínico, el valor predictivo negativo del 94% es útil para diferenciar aquellos con deterioro de su clase funcional de origen cardiaco y los que no, teniendo en cuenta valores de BNP entre 90-110 pg/mL. En las fases avanzadas de la disfunción diastólica se pueden alcanzar niveles de BNP similares a los de los pacientes con disfunción sistólica severa. El BNP no puede diferenciar entre insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica y no es un sustituto para la eco-cardiografía. Sin embargo nuestro estudio apoya que los pacientes con BNP mayor a 200 pg/mL se asocian a una FEVI limítrofe (45-50%), $p < 0.001$.

Aunque la sensibilidad del BNP para detectar disfunción diastólica fue moderada (69%), como ya también lo demostró Redfield et al. (38), BNP mostró la mayor sensibilidad de los métodos probados en nuestro estudio. En conclusión, BNP detecta de manera confiable las alteraciones en la relajación y distensibilidad ventricular, esto en consonancia con las últimas directivas europeas para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

BNP versus parámetros eco-cardiográficos

Este estudio es el primero en comparar BNP para el diagnóstico de disfunción diastólica aislada en pacientes sintomáticos con un amplio panel de métodos establecidos incluyendo el eco-cardiograma convencional y en modalidad Doppler continuo y pulsado. Estándar de oro para la evaluación de la función diastólica es la medición invasiva con un catéter de conductancia proporcionando relaciones de presión – volumen. En la práctica clínica, la medición más fácilmente disponible de la función ventricular se adquiere por eco-cardiograma con la ventaja de no ser invasivo. En nuestro estudio la relación E/e' del ventrículo izquierdo mostró la correlación más fuerte con los niveles de BNP.

BNP y fracción de expulsión por eco-cardiograma

Si bien el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada se establece por una fracción ≥ 45 %. Nuestro grupo al igual que otros (34) detectó que la fracción de expulsión limítrofe se asoció a valores elevados de BNP (>200 pg/mL).

(Gráfica 2)

Eco – cardiografía Doppler

La eco-cardiografía Doppler es actualmente el método no invasivo de elección para la evaluación de la función diastólica, pero su aplicación en la rutina clínica es sub-óptima debido a la dependencia del operador y disponibilidad limitada en la atención primaria de la salud. Además, la determinación del tipo de llenado ventricular a través de la relación E/A, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) y el tiempo de desaceleración de la válvula mitral (T_{dm}) es una medida indirecta de la función diastólica (31, 32, 39), es también de acuerdo con nuestro hallazgo que ninguno de los parámetros ecocardiográficos convencionales alcanzó suficiente sensibilidad y especificidad (33 – 79%) para la detección confiable de la función diastólica aislada y puede explicar por qué los niveles de BNP de nuestra población de estudio no se correlacionó con el tiempo de desaceleración de la válvula mitral y la mayoría de los índices determinados por eco-cardiografía Doppler.

Aunque el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) se correlaciona significativamente con la función diastólica en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica concomitante, Mottram et al. (32) no pudo comprobar al TRIVI como un importante marcador de diagnóstico

en pacientes con disfunción diastólica. En nuestro estudio encontramos valores muy variables de TRIVI, no encontrando correlación con los niveles de BNP. (*Gráfico 1*)

Del mismo modo, aunque un corto T dm indica un aumento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo en presencia de disfunción sistólica y/o diastólica severa, nuestros datos no apoyan una relevancia diagnóstica del uso del mismo. Esto lo confirma Dahlstrom et al. (40, 36) que también no encontró ninguna relación significativa entre el los BNP y el T dm. En resumen, debido a muchas limitaciones, la eco-cardiografía convencional y en modalidad Doppler pulsado y continuo no pueden proporcionar de manera aislada evidencia inequívoca de disfunción diastólica. (41)

Como se observa en la curva ROC, el BNP está a la par con parámetros eco-cardiográficos como la relación E/E' y se caracteriza por un alto valor predictivo negativo. Por lo tanto, el BNP de manera confiable puede detectar la presencia de disfunción diastólica en pacientes sintomáticos y es una herramienta útil para descartar a los pacientes con tolerancia al ejercicio reducida de origen no cardiaco.

Falla cardiaca con fracción de expulsión conservada (ICFEP)

Las poblaciones con ICFEP derivadas de los últimos estudios fueron claramente diferentes a la población estudiada en nuestro estudio, ya que consistían en pacientes con infarto del miocardio limitado y pequeño pero en riesgo de una desfavorable remodelación excéntrica del VI. Este origen ambiguo de ICFEP contribuyó a la confusión que rodea a esta entidad como un diagnóstico diferenciado. (37-42, 32)

La hipertrofia del ventrículo izquierdo tiene poco en común con el infarto de miocardio limitado, y en ambas condiciones, los mecanismos subyacentes que conducen al remodelado del VI es probable que sean diferentes y de hecho reaccionan de manera diferente al tratamiento farmacológico. Recientemente, se han propuesto criterios estrictos para el diagnóstico de ICFEP que consiste no sólo de los signos o síntomas de falla cardiaca y una FEVI conservada, sino también de la evidencia de la disfunción diastólica del VI. (33, 34)

Esto originó que la mayoría de los pacientes con ICFEP en la actualidad sean aquellos con un remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo que generalmente es secundario a la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2, todos éstos sin evidencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas. Una baja prevalencia de la enfermedad arterial coronaria ha sido recientemente propuesta como una medida estratégica para la inclusión de los pacientes correctos en los ensayos clínicos sobre ICFEP. (35) Nuestros pacientes no evidenciaron alteraciones en la movilidad global y segmentaria que traduce de manera indirecta la usencia de enfermedad coronaria significativa.

En el pasado, ICFEP se refirió con frecuencia como un equivalente de insuficiencia cardiaca diastólica (ICD) en oposición a la ya tradicional insuficiencia cardiaca sistólica (ICS), que se correspondía con una fracción de expulsión reducida (ICFER).

Debido a que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo no es exclusiva de ICFEP sino que también se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida (ICFER), el término insuficiencia cardiaca diastólica (ICD) en la última década ha sido abandonado y reemplazado por ICFEP (38, 36) o bien por insuficiencia cardiaca (IC) con FEVI normal (ICFEN). (36)

Los términos ICFEP e ICFEN, sin embargo, también tienen sus deficiencias. La noción de una FEVI conservada implica el conocimiento de una FEVI pre-existente, que es casi siempre ausente, y el rango exacto de una "normalidad" de la FEVI es difícil de definir. Es decir, nadie puede garantizar que una FEVI del 50% sea normal para un individuo que usualmente tenía 65%. (43,44). Debemos recordar que la fracción de expulsión es sólo un parámetro de los varios que existen para conocer la función sistólica del ventrículo izquierdo como son la fracción de acortamiento circunferencial, la derivada de presión sobre derivada de tiempo, las velocidades por doppler tisular, el strain radial circunferencial y torsión del ventrículo izquierdo, de tal forma que es de suma importancia considerar ambas fases del llenado ventricular, sístole y diástole.

No se ha establecido si ICFEP y/o ICFER representan formas distintas de IC o coexisten como parte de un "espectro del continuo de la insuficiencia cardiaca "(33), a pesar de los distintos patrones de la cámara ventricular y la remodelación mio-celular observada en los acoplamientos con respuestas dispares a las terapias médicas sería todo sugerente de que se trata de dos procesos reservados de la enfermedad.

La ICFEP se observa actualmente en alrededor del 50% (38-60%) de los pacientes con IC, y los resultados son cercanos a los observados en ICFER. (45) El pronóstico sombrío es probablemente un reflejo de la compleja implicación multisistémica y multifactorial que característica a toda la IC, independientemente de la FEVI, incluyendo sistemas como el músculo esquelético y la disfunción vascular, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal, la anemia y la fibrilación auricular. (46) La prevalencia de ICFEP en relación con ICFER está aumentando a un ritmo alarmante de aproximadamente 1% por año, con lo que se está girando rápidamente a la ICFEP como el fenotipo de IC más prevalente en el siguiente década; sin embargo, en contraste con ICFER, ninguna mejora en los resultados terapéuticos se ha logrado en las últimas dos décadas. (45)

A pesar de estas tendencias epidemiológicas preocupantes, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes ICFEP y las estrategias para el diagnóstico o la terapéutica siguen siendo inciertas.

Desde el punto de vista terapéutico es importante identificar en estadios más tempranos la disfunción diastólica ya que esto reduciría la incidencia de insuficiencia cardiaca sistólica y con ello incluso la detención o incluso regresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En pacientes cuyo motivo de consulta es la disnea y fatiga como manifestaciones de falla cardiaca la ICFEP no es infrecuente.

La fracción de expulsión como parámetro estándar de oro para ICFEP mostro ser altamente relevante en relación a los valores de BNP y de la relación E/E', sugiriendo que a mayor FEVI límite más elevación de valores de BNP y un índice E/E' > a 7.0.

En aquellos pacientes con ICFEP el valor de BNP fue mayor a medida que la FEVI fue cercana a 45%. Así fue notable que los pacientes con BNP < 200 pg/mL se asociaron a una FEVI > 55%.

Debido a la evidencia acumulada de la importancia de someter a mayor escrutinio a los pacientes con ICFEP, nosotros sugerimos que BNP podría discernir entre pacientes con mayor riesgo, es decir con disfunción sistólica en tránsito.

Más estudios complementados con ECO de estrés son necesarios para la mejor estratificación de los pacientes con ICFEP.

Debido a que la mayor parte de estos pacientes acuden por síntomas de fatiga y disnea de esfuerzo, nuestros resultados apoyan la necesidad de pruebas dinámicas sobre todo en aquellos con BNP elevado.

E/E' está más estrechamente asociado con otros marcadores de disfunción diastólica y valores superiores a 7.0 con BNP > 200 pg/mL deben indicar prueba de esfuerzo para valorar mejor la función sistólica y diastólica.

Si el BNP elevado en la ICFEP puede representar daño sistólico oculto requiere de más estudios.

TABLAS Y GRÁFICOS

	Población (n=40)	Disfunción diastólica (n=38)	Función diastólica regular (n=2)
Variables demográficas			
- Mujer/hombre [n(%)]	18 (45) / 22 (55)	18 (47) / 20 (53)	2 (100) / 0
- Edad	70.9 +- 11.1	71.5 +- 0.4	73.5 +- 0
Signos vitales			
- NYHA II-III [n(%)]	38 (95)	36 (95)	2 (100)
- Frecuencia Cardíaca (lat/min)	73 +- 0.16	73 +- 0.18	79 +- 0
Valores ECO TT			
- Vol. AI (mL/m ²)	34 +- 0.09	34 +- 0.23	33 +- 0
- Relación E/a	0.77 +- 0.03	0.73 +- 0.09	1.35 +- 0
- Relación E/E´	7.8 +- 0.4	7.82 +- 0	8.11 +- 0
- T dm (ms)	216.05 +- 0	218.28 +- 0.1	173.5 +- 0
- TRIVI (ms)	112.7 +- 0	114.23 +- 3.2	83.5 +- 0
- FEVI (%)	60.5 +- 1.74	60.07 +- 0.1	68.5 +- 0
Enfermedades Concomitantes			
- HAS	30 (75)	28 (74)	2 (100)
- DM tipo 2	18 (45)	17 (45)	2 (100)
- Dislipidemia	15 (37.5)	13 (34)	2 (100)
- Hiperuricemia	1 (2.5)	1 (3)	0
- Tabaquismo	15 (37.5)	14 (37)	2 (100)

Tabla 1. Características generales de la población estudiada. NYHA = New York heart association. Vol. AI = volumen auricular izquierdo. T dm = tiempo de desaceleración de la válvula mitral. TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica. FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

	<i>Población en general (n=40)</i>	<i>Población con disfunción diastólica (n=38)</i>	<i>Población sin disfunción diastólica (n=2)</i>
HDL	44.36 +- 0.9	43.85 +- 0.84	34 +- 0
VLDL	42 +- 0	40.6 +- 0.2	68 +- 0
LDL	150.27 +- 0.1	146.86 +- 0.1	215 +- 0
Triglicéridos	168.13 +- 0.04	170.15 +- 1	306 +- 0
Hg glucosilada	5.75 +- 0.32	5.75 +- 0.4	8.15 +- 0

Tabla2. Perfil de lípidos y niveles de Hg glucosilada de la población estudiada. HDL = high density lipoprotein. VLDL = very low density lipoproteins. LDL = low density lipoproteins. Hg glucosilada = hemoglobina glucosilada.

	<i>Población en general (n=40)</i>	<i>Disfunción diastólica (n=38)</i>
HDL >= 50 mg/dL <i>Mujer/hombre [n(%)]</i> <i>% total</i>	6(40)/9(60) 38	8(53)/7(47) 40
Triglicéridos >= 150 mg/dL <i>Mujer/hombre [n(%)]</i> <i>% total</i>	14(48)/15(52) 73	14(52)/13(48) 71
Hg Glucosilada >= 7 <i>Mujer/hombre [n(%)]</i> <i>% total</i>	5(7)/6(55) 28	5(56)/4(44) 24

Tabla 3. Niveles de colesterol HDL, triglicéridos y de Hg glucosilada en la población general. HDL = high density lipoproteins. Hg Glucosilada = hemoglobina glucosilada.

	<i>Población en general con 2 o más FRC (n=40)</i>	<i>Población con disfunción diastólica con 2 o más FRC (n = 38)</i>
Valores de HDL [n(%)]		
- Mujeres < 50 mg/dL	12(55)	10(53)
- Hombres < 40 mg/dL	10(45)	9(47)
- % total	67	95
-		
Valores triglicéridos >= 150 mg/dL		
Mujer/hombre [n(%)]	14(48)/15(52)	10(53)/9(47)
% total	73	50
Hg Glucosilada > 7%		
Mujer/hombre [n(%)]	4(67)/2(33)	2(50)/2(50)
% total	18	11

Tabla 4. Niveles de HDL, triglicéridos y Hg glucosilada en la población con y sin disfunción diastólica con dos o más factores de riesgo cardiovascular (FRC). HDL = high density lipoproteins. Hg Glucosilada = hemoglobina glucosilada.

	<i>Relación E/E' >= 8 (n=15)</i>	<i>Relación E/a < 1 (n=37)</i>
Variabes demográficas		
- % del total	38	93
- Mujer/hombre [n (%)]	6(40)/9(60)	18(49)/19(51)
- Edad	70 +- 0.06	72 +- 0.03
Valores ECO TT		
- Vol. AI (mL/m2)	25.13 +- 1	34.3 +- 0.2
- T dm (ms)	271.8 +- 0	217.94 +- 0.1
- TRIVI (ms)	111.73 +- 0.06	114.45 +- 0.1
- FEVI (%)	65.33 +- 0.1	60 +- 0.04
Niveles BNP		
- BNP (pg/dL)	92 +- 0.1	126+- 1.31

Tabla 5. Características de la población con una relación E/E' >= 8 y con una relación E/a < 1. Vol. AI = volumen auricular izquierdo. T dm = tiempo de desaceleración de la válvula mitral. TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica. FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. BNP = péptido natriurético cerebral.

CANDANOSA C, RAMÍREZ E, ALMEIDA E, BNP Y SU CORRELACIÓN CON LA FUNCIÓN DIASTÓLICA.

	<i>Vol. AI < 29 mL/m²</i> (n=17)	<i>Vol. AI ≥ 32 mL/m²</i> (n=8)	<i>Vol. AI ≥ 40 mL/m²</i> (n=14)
Variables demográficas			
- % total	43	20	35
- Mujer/hombre [n(%)]	8(47)/9(53)	5(63)/3(37)	6(43)/8(57)
- Edad	66.4 +- 0.05	69.37 +- 0.08	77 +- 0.09
Valores ECO TT			
- Relación E/a	0.8 +- 0.08	0.78 +- 0.09	0.73 +- 0.07
- Relación E/E´	8.42 +- 0.08	7.30 +- 0.08	6.69 +- 0.05
- T dm (ms)	241.47 +- 0.02	213.37+- 0.08	183 +- 0.08
- TRIVI (ms)	105.11 +- 0.09	115.87 +- 0.08	119.9 +- 0.09
- FEVI (%)	66.6 +- 0.09	54.8 +- 1.64	56.14 +- 0.05
Niveles BNP			
- BNP (pg/dL)	43.15 +- 0.05	167.43 +- 0.09	200 +- 0.04

Tabla 6. Características generales de la población de acuerdo al Vol. AI. T dm = tiempo de desaceleración de la válvula mitral. TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica. FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. BNP = péptido natriurético cerebral.

	<i>BNP ≥ 200 pg/dL</i> (n=7)	<i>BNP < 200 pg/dL</i> (n=33)
Variables demográficas		
- % total	18	82
- Mujer/hombre [n(%)]	3(43)/4(57)	16(48)/17(52)
- Edad	80 +- 0.04	67 +- 1.63
Valores ECO TT		
-Relación E/a	0.7 +- 0.04	0.79 +- 0
- Relación E/E´	7 +- 0	8.01 +- 0.04
- T dm (ms)	200 +- 0.07	219.51 +- 0.07
- TRIVI (ms)	122.14 +- 0.06	110.7 +-0.08
- FEVI (%)	52.28 +- 0.08	62.24 +- 0.05
- Vol. AI (mL/m ²)	46.42 +- 0.07	31.25 +- 0.04

Tabla 7. Características generales de la población según los niveles de BNP. T dm = tiempo de desaceleración de la válvula mitral. TRIVI = tiempo de relajación isovolumétrica. FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Vol. AI = volumen auricular izquierdo. BNP = péptido natriurético cerebral.

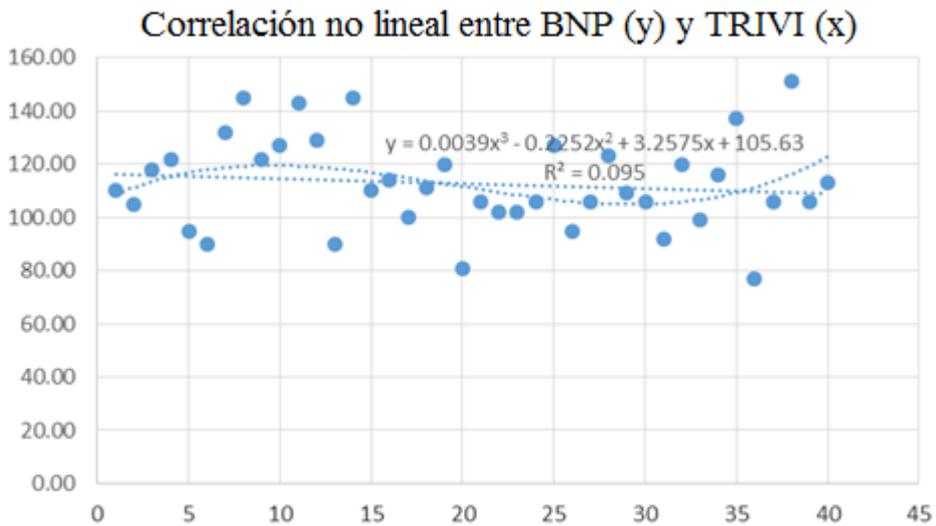


Gráfico 1. Gráfico de correlación no lineal entre BNP y TRIVI. Observe los diferentes valores del tiempo de relajación isovolumétrica, no mostrando tendencia alguna.

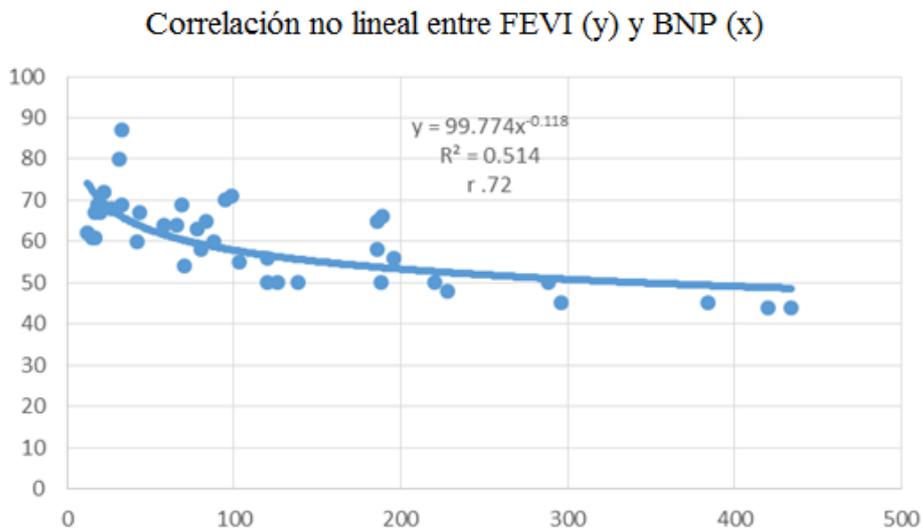


Gráfico 2. Correlación no lineal (potencial) entre fracción de expulsión y BNP. Observe como los valores de FEVI >55% mostraron los valores más bajos de BNP. En ningún caso con un valor de BNP > de 200 pg/mL se demostró una tendencia significativa. Entre más límite la FEVI, mayor el valor de BNP.

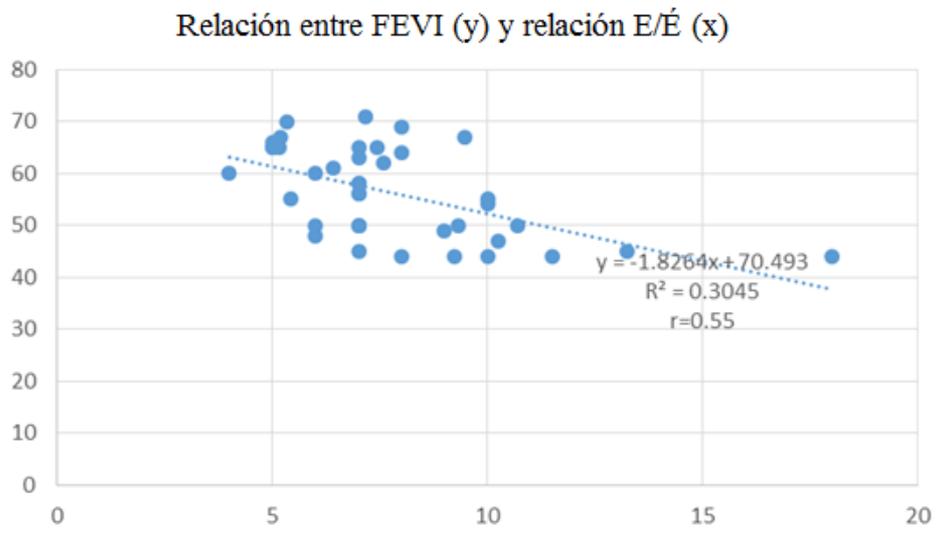


Gráfico 3. Asociación entre FEVI y valores de la relación E/E'. La correlación $r = 0.55$ alcanza significancia estadística, lo que traduce un relación inversamente proporcional.

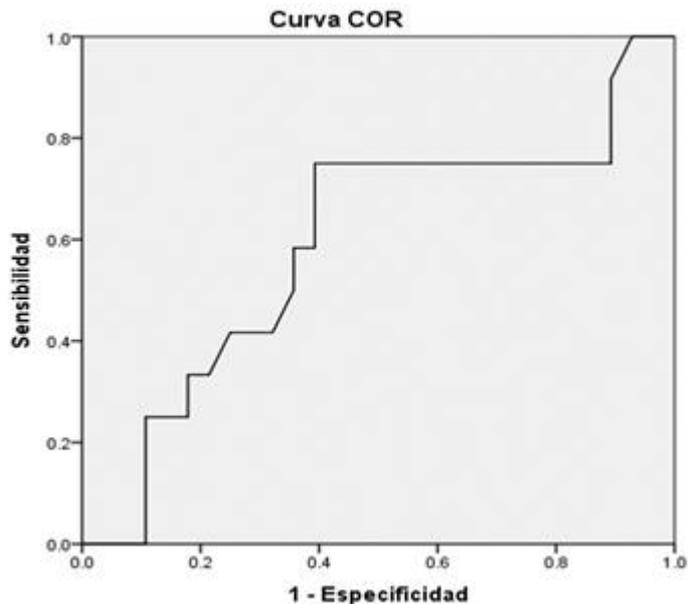


Gráfico 4. Curva ROC del valor de BNP en relación a E/E'. Curva ROC que analiza el área bajo la curva de no tener disfunción diastólica medido por la relación $E/E' < 7.0$ con respecto a los valores de BNP. Lo cual traduce que la sensibilidad y VPN del valor de BNP es robusto y estadísticamente significativo de tener disfunción diastólica por índice $E/E' \geq 8.0$.

BIBLIOGRAFÍA

1 Ramachandran S, Martin G, Benjamin E, Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 33 (7): 1948-55.

2, 3 www.inegi.gob.mx

4 Villar R, Mejjide H, Castelo L, et al, Escalas en medicina interna: cardiología. *Galicia Clin*. 2010; 71 (1): 31-36.

5 Almenar L, Martínez-Doz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:15F-26F.

6 De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.

7 Ogawa Tm Linz W, Steven son M, Bruneau BG, et al. Evidence for loaddependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation*. 1996;93:2059-67.

8 Marín, JE, Duque M, Medina LE, *et al*. Utility of brain natriuretic peptide in patients with heart failure treated with cardiac re-synchronization and its correlation with clinical evolution. *Rev. Col. Cardiol*. 2007;14 (3):133-149.

9 Tokola H, Hautala N, Marttila M, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natruretic gene expression. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79: 646-53.

10 Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, pronostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Heart Failure*. 2004;10 Suppl 3:1-30.

11 Maisel A, Hollaner J, Guss D, McCullough P, et al. Prymary results of the rapid emergency department heart failure outpatients trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1334-6.

12 Mehra MR, Uher PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1590-5.

13 Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, 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.

14 Miller WL, Hartman KA, Grill DE, et al. Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) are associated with improved outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Clin Chem*. 2009;55(1):78-84.

15 Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Muller J, et al. Decreased plasma concentrations of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1942-9.

16 Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardio*. 2001;37:1781-7.

17 Robert M, Lang MD. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades: Informe del comité de guías y estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades. *J Am Soc Echocardiography*, 2005; 18: 1440-1463.

18 Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*, 2006; Jun 20; 47 (12): 2357-63.

19 Fischer M, Baesler A, Hense W, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *European Heart Journal*, 2003; 24: 320-328.

20 Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. The PIUMA Study. *Hypertension. Journal of the American Heart Association*, 2000; 36: 1072-1078.

- 21 Elisa T. Lee, Thomas K. Welty, Richard F, et al, The Strong Heart Study of Cardiovascular Disease. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132 (6): 1141-1155.
- 22 Pértegas Díaz S. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. *Cad Aten Primaria* 2001; 2002; 9: 209-211.
- 23 Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91:2775–2784.
- 24 Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure, abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350: 1953–1959.
- 25 Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschope C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008; 117:2051–2060.
- 26 Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;117:2051–2060.
- 27 Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195–1201.
- 28 Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:410–418.
- 29 Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114:2138–2147.

30 Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, Six-Carpentier M, Deklunder G, Montaigne D, Bauchart JJ, Mounier-Vehier C, Jude B, Neviere R, Bauters C, Asseman P, de Groote P, Lejemtel TH. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail* 2008; 14:475–480.

31 Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction .35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:642–649.

32 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.

33 Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

34 Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107–133.

35 McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, Staiger C, Donovan JM, Massie BM. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:149–156.

36 McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part II. *Circulation* 2002; 105:2223–2228.

37 De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation* 2009; 119:3044–3046.

- 38 Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007;93: 155–158.
- 39 Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107: 714–720.
- 40 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–781.
- 41 Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4:23–36.
- 42 Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002; 87: 29–31.
- 43 Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, Wosornu D, Lancashire RJ. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001; 358:439–444.
- 44 Petrie M, McMurray J. Changes in notions about heart failure. *Lancet* 2001; 358: 432–434.
- 45 Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251–259.
- 46 Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:905–918.

ANEXOS

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, _____ soy paciente del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y expreso mediante éste medio, mi libre voluntad a participar en el protocolo de investigación al que he sido invitado, titulado: ***“Correlación entre los niveles de BNP con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo determinada con ecocardiografía transtorácica convencional y doppler tisular”***. A cargo de los investigadores Dr. Carlos Agustín Candanosa Arias, Dr. Erick Ramírez Arias. El objetivo del estudio es medir una sustancia que puede elevarse en la sangre (péptido natriurético cerebral) cuando existe falla de mi corazón y se verá si la elevación de ésta sustancia se asocia a unos valores que se miden mediante un ultrasonido de mi corazón (ecocardiograma) con el que se obtienen imágenes para determinar su forma, tamaño y función. Para poder realizar ambos estudios no originan ninguno riesgo para mi. Se me explicó que se tomarán 5 mL de mi sangre en uno de mis brazos pudiendo tener dolor durante la toma de sangre y que puedo llegar a tener un moretón (hematoma) o una infección en el sitio de la punción. Se me explicó que el ultrasonido de mi corazón se hará a través de un accesorio (transductor) y que la única molestia que puedo tener durante el ultrasonido de mi corazón es la sensación de opresión y que puede generar únicamente un moretón (hematoma). El ultrasonido de mi corazón y la toma de muestra de sangre son estudios que se consideran de bajo riesgo y no consideran ningún problema mi salud.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de la participación de mi familiar o representado en la investigación. Se me ha otorgado el teléfono 04455-2086-4051 del investigador responsable Dr. Carlos Agustín Candanosa Arias para aclararme cualquier duda que tenga durante el estudio.

También se me ha explicado que el estudio en el que participo esta aprobado por un grupo de investigación así como también por un comité de ética y que de no querer participar, en cualquier momento soy libre de hacerlo sin que esto repercuta en ninguna manera mi tratamiento y atención en el hospital.

El Investigador Responsable (Dr. Carlos Agustín Candanosa Arias) me ha dado seguridad de que no se me identificará de forma alguna en caso de presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

En caso de dudas o aclaraciones sobre mis derechos como participante podré dirigirme a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º Piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Col. Doctores, México D.F. CP 06720 Teléfono (55) 56276900 ext. 21230, Correo: conise@cis.gob.mx.

México, Distrito Federal, a ____ de _____ 2013.

Paciente: _____

Dr. Carlos Candanosa Arias : _____

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**



Fecha: _____
Nombre: _____
Edad: _____
NSS: _____ **Teléfono:** _____

Diabetes Mellitus tipo 2: _____
Hipertensión arterial sistémica: _____
Dislipidemia: _____
Tabaquismo: _____
Hiperuricemia: _____

Disnea: _____ **Clase funcional NYHA:**

Dolor precordial: _____ **Palpitaciones:** _____

Ritmo: _____ **Frecuencia cardiaca:**

Alteraciones electrocardiográficas:

Placa de tórax:

Niveles de BNP: _____

ECO Transtorácico:

**Bidimensional.
lateral.**

Onda E: _____
Onda A: _____
Relación E/A: _____
TRIVI: _____

Doppler Tisular Anillo mitral

Onda S: _____
Onda E: _____
Onda A: _____
Relación E/E':

Tiempo de desaceleración de la mitral: _____

Volumen auricular izquierdo: _____

FEVI: _____

