



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“NIVELES PLASMÁTICOS DE BNP COMO PREDICTOR DE  
COMPLICACIONES DE PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA EN PACIENTES  
EMBARAZADAS SIN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA  
CON SEGUIMIENTO PRENATAL EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA” 2016-2018**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE**

**CARDIOLOGA**

**PRESENTA**

**DRA. KARLA ELIZABETH PEREZ MARTINEZ**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS  
DR. RODOLFO DE JESUS CASTAÑO GUERRA**



CIUDAD DE MEXICO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## INDICE

RESUMEN .....	3
ANTECEDENTES .....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
JUSTIFICACION .....	9
HIPOTESIS NULA Y ALTERNA .....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	12
OBJETIVOS .....	13
METODOLOGIA .....	14
PROCEDIMIENTOS .....	19
MANEJO DE LA INFORMACION .....	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	22
ANALISIS ESTADISTICO .....	24
ASPECTOS ETICOS .....	25
FACTIBILIDAD .....	25
PERSPECTIVAS .....	27
RESULTADOS .....	29
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS .....	35
CONCLUSIONES .....	40
BIBLIOGRAFIA .....	41
ANEXOS .....	44

## RESUMEN

Se espera alrededor del 10% de los embarazos normales presenten alguna complicación que los convierta en un embarazo de alto riesgo, las causas más frecuentes son Hipertensión Inducida por el Embarazo y sus complicaciones. Cuando el miocardio se expone a estrés o isquemia, los miocitos liberan BNP (péptido atrial natriurético), que es un predictor independiente de mortalidad y de presentar eventos cardiovasculares adversos en diferentes poblaciones de pacientes y recientemente se han realizado pequeños estudios donde se ha observado asociación niveles elevados de BNP y preeclampsia, morbilidad cardiovascular y nacimientos pretérmino.

**Hipótesis:** Los niveles séricos de BNP medido en los trimestres gestacional predicen Preeclampsia y Eclampsia en mujeres sin enfermedad cardiovascular previamente establecida.

**Objetivo:** Correlacionar las concentraciones de péptido natriurético tipo B medidas en los distintos trimestres gestacionales con el desarrollo de preeclampsia y eclampsia en pacientes embarazadas sin patología cardiovascular previamente establecida.

**Metodología:** Se midieron niveles séricos de BNP (en las semanas de gestación: 11-14, 22-24, 32-34) en 50 mujeres embarazadas sin antecedente de patología cardiovascular establecida, se descartó cardiopatía estructural por medio de ecocardiografía transtorácica. Se les dio seguimiento durante el embarazo, parto y 6 semanas del puerperio, con control de Tensión arterial diastólica, sistólica, media; proteínas en orina, seguimiento clínico, desarrollo de Preeclampsia, eclampsia y sufrimiento fetal. Se realizó análisis estadístico mediante uso de medidas de tendencia central (media y desviación estándar), análisis de frecuencia y porcentaje con énfasis fundamental en empleo de CURVAS ROC utilizado como representación gráfica de la sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de BNP en cada trimestre gestacional.

### Palabras Claves:

**BNP predictor riesgo cardiovascular preeclampsia**

## ANTECEDENTES

Durante el embarazo la mujer debe de enfrentarse a cambios multisistémicos que involucra la fisiología materna, desde pequeños cambios hemodinámicos que se generan en las primeras etapas del embarazo hasta cambios mayores que se generan en el período postparto inmediato. De tal forma que se generan cambios en el gasto cardiacos que estarán en dependencia de la retención de sodio y agua que generan expansión plasmática de volumen y reducción de la resistencia vascular periférica y presión arterial sistémica. (1)

El musculo cardiaco produce una hormona polipeptídica, ahora conocida como hormonas natriuréticas cardiacas que tienen efecto en la regulación del agua y en la retención de sal por el organismo, dilatación vascular y regulación del sistema renina angiotensina. (1) se le denomina a la familia de péptidos natriuréticos al Péptido cerebral natriurético (BNP).

El BNP es sintetizado como una pro hormona con 108 aminoácidos que actualmente son aceptados como nuevo marcador que indica disfunción ventricular. (1)

Cuando una persona se expone a estrés miocárdico o isquemia, los miocitos cardiacos liberan BNP y otros fragmentos N terminales que pueden ser medidos a nivel plasmático. (2, 3)

El BNP es un predictor independiente de mortalidad y de presentar diferentes eventos cardiovasculares en distintos pacientes. Recientemente una serie de casos

pequeña ha sugerido que niveles elevados de BNP durante el embarazo están asociados con preeclampsia, morbilidad cardiovascular y nacimientos pretérmino. (2,4)

En los últimos 30 años la preeclampsia y eclampsia han sido reportadas como las segundas causas más altas de morbilidad materna a nivel mundial y ha sido mejor estudiada en Inglaterra. En la última década se ha observado en distintos estudios a nivel de África del Sur que la Hipertensión inducida por el embarazo es la causa más frecuente de muerte materna. No obstante, prever mayor morbilidad por la preeclampsia, predecir su aparición u otras complicaciones en relación a la misma se ha vuelto un reto para el médico. (2, 4, 5, 6)

En la revisión sistemática realizada en el año 2013 por el International Journal of Obstetric Anesthesia, donde se evaluó la utilidad del BNP en preeclampsia, se identificaron dos estudios QUE reportaron niveles de BNP que no se modificaron durante el embarazo de pacientes con evolución fisiológica del mismo encontrando una medición media menor a 20 pg/ml para uno de los estudios y medición media de BNP de 35 pg/ml en el otro con medición entre cuartiles de 21-43 pg/ml. (2,7). En otras investigaciones se han encontrado que niveles discretamente por encima de los niveles de referencia están asociados con Preeclampsia y solo una investigación reportó que incrementos significativos de los niveles de BNP por encima del máximo nivel de referencia están ligados íntimamente a presentar preeclampsia. (2, 9,10).

A nivel de múltiples revisiones se han encontrado que cinco investigaciones han reportado asociación entre preeclampsia, disfunción cardiovascular y niveles de BNP elevados. En estudios de alta calidad que comparan mujeres con preeclampsia y mujeres con embarazo fisiológico han encontrado distintos hallazgos ecocardiográficos que sugieren disfunción diastólica ventricular asociados a elevados niveles de BNP.

Otros estudios han demostrado que niveles de BNP por encima de 20 pg/ml han estado asociados con incremento significativo de la masa ventricular izquierda e incrementos de los volúmenes sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo. (2)

De la misma forma se ha visto asociación directamente proporcional entre los niveles de BNP y los incrementos de la resistencia vascular periférica y relación inversamente proporcional con el índice cardiaco. (2,10). Se ha reportado incremento de la presión venosa capilar pulmonar e incremento de las presiones diastólicas en pacientes con preeclampsia con altos niveles de BNP medidos a nivel del plasma. (9, 10)

Por otro lado, se han estudiado pacientes preeclámpicas ya diagnosticadas (en base a parámetros clínicos y paraclínicos) tanto en etapas tempranas como en etapas tardías (entiéndase tardías como las que se han tomado después de la semana 34 de Gestación) y han sido publicados distintos artículos, en donde cabe destacar el editado en la Revista Clin Chen Lab Med en el año 2014 donde se documentó incremento de los niveles de BNP en ambos grupos y se concluyó que los niveles de BNP fueron más elevados de forma significativas en pacientes en etapas tempranas que en etapas tardías con punto de corte de 24.5 pg/ml, lo cual podría estar a favor que la medición temprana del marcador de BNP podría prever de forma inicial complicaciones cardiovasculares e incluso la misma preeclampsia. (4, 9)

Finalmente, en el estudio publicado en el 2005 en la American Journal of Obstetric and Gynecology, se establecieron puntos de corte donde se fijó que una media de BNP menor a 40 pg/ml tiene un valor predictivo negativo de 92% para excluir preeclampsia. (10)

La media en grupos con embarazo sin complicaciones se encuentran niveles de BNP entre 44.3 y 32 pg, en hipertensión gestacional y preeclampsia moderada los valores se elevan sin embargo en preeclampsia severa la media fue de 216.6 y mediana 134.0 pg/ml. El punto de corte de 82.5 pg/ml tiene un valor predictivo negativo del 94% que excluye la preeclampsia severa. El valor predictivo positivo del 99% se usa para preeclampsia severa, con el punto de corte de 82.5 pg/ml tiene una sensibilidad del 79% y especificidad de 80%, sin embargo, la elevación de la presión y el uso de tabaco incrementan los niveles. También es importante destacar que las pacientes con disfunción ventricular en alto riesgo tal como diabetes e hipertensas, los valores de BNP se encontraron que los niveles de BNP no varían mucho en el embarazo temprano los valores fueron de 25 pg/ml  $\pm$ 2.4 y en termino valores de 22 pg/ml  $\pm$ 3.6. BNP permanece estable hasta el 2do trimestre, en paciente con preeclampsia leve los niveles de BNP se elevan a 44.4 vs 22.1 pg/ml de los controles sin diferencia estadística, las mujeres con preeclampsia severa en ausencia de defecto estructural de base los niveles de BNP se elevan hasta 124.6 vs 22.1 pg/ml en comparación a los controles con una  $p=0.017$ . (11)



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones cardiovasculares en la mujer embarazada que presentan alto riesgo obstétrico son cada día más frecuentes y aunque existen parámetros bioquímicos tales como el BNP que podrían ser medidos con anticipación para proveer complicaciones cardiovasculares, éstos han sido poco estudiados en dicha población. Alto riesgo obstétrico se define de acuerdo al CLAP como la aparición o incremento de complicaciones durante el embarazo que puedan ocasionar morbilidad y mortalidad materna y perinatal que en su mayor parte encontraremos que la causa es alguna forma de Hipertensión Inducida por el Embarazo (ej. Preeclampsia), de la cual existen marcadores clínicos (edema e hipertensión después de las 20 semanas de gestación) y marcadores paraclínicos como la proteinuria que si bien es cierto confirman diagnóstico, no anticipan su aparición ni prevén complicaciones cardiovasculares.

Hasta el momento, no se han incorporado parámetros hemodinámicos directos como la medición del BNP por lo que sería interesante su medición ya que no existe estándar definitivo para la evaluación del riesgo cardiovascular, de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones para precisar con anticipación el diagnóstico con la finalidad de establecer un tratamiento apropiado a la severidad real del problema e identificar la repercusión de la insuficiencia a nivel miocárdico más allá de la impresión clínica.

Adicionalmente cabe recalcar que la determinación del péptido natriurético tipo B es sencilla, rápida y se correlaciona con el daño miocárdico en los adultos ya que es un marcador de sobrecarga de presión o volumen como consecuencia de una infinidad de causas, es un parámetro indirecto de medir la repercusión de la enfermedad miocárdica para incidir en ell

## JUSTIFICACIÓN

Debido a la gran heterogeneidad en las manifestaciones cardiovasculares en mujeres embarazadas y en la analogía que se ha hecho con pacientes de alto riesgo obstétrico para su evaluación clínica y complementaria con fines diagnósticos, pronósticos y de evaluación del tratamiento, se ha justificado el uso de manera rutinaria de radiografía de tórax, ecocardiograma con fines de cuantificar el daño miocárdico en la insuficiencia cardíaca y la repercusión hemodinámica. Recientemente se han utilizado marcadores neurohormonales, factor de necrosis tumoral, noradrenalina, epinefrina cuyo comportamiento es similar en todos los adultos y han sido de utilidad para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca y otras complicaciones en mujeres embarazadas, sin embargo, son poco específicos. Debido a la especificidad del péptido natriurético tipo B y su respuesta a la distensión ventricular es un marcador confiable y aceptado con un gran valor diagnóstico y pronóstico, pero hasta el momento existen muy pocos estudios que concluyan de forma contundente su comportamiento en mujeres embarazadas de alto riesgo obstétrico motivo por el cual se propone este estudio de investigación. Actualmente se sabe que los valores de BNP se incrementan en forma proporcional a la severidad de las alteraciones en el embarazo **(2,3)**. La media en grupos con embarazo sin complicaciones se encuentran niveles de BNP entre 44.3 y 32 pg **(11)**. En hipertensión gestacional y Preeclampsia moderada los valores se elevan sin embargo en preeclampsia severa la media fue de 216.6 y mediana 134.0 pg/ml **(2,11)**. El punto de corte de 82.5 pg/ml tiene un valor predictivo negativo del 94% que excluye la preeclampsia severa. El valor predictivo positivo del 99% se usa para preeclampsia severa, con el punto de corte de 82.5 pg/ml tiene una sensibilidad del 79% y especificidad de 80% **(11)**

El BNP permanece estable hasta el 2do trimestre, en paciente con preeclampsia moderada los niveles de BNP se elevan a 44.4 vs 22.1 pg/ml de los controles sin diferencia estadística, las mujeres con preeclampsia severa en ausencia de defecto estructural de base los niveles de BNP se elevan hasta 124.6 vs 22.1 pg/ml en comparación a los controles con una  $p=0.017$ .

Se incluyeron pacientes embarazadas sin patología cardiovascular establecida que fueron evaluadas en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital General de México a quienes se les realizó estudio ecocardiográfico por médicos expertos del servicio para descartar patología estructural cardíaca, a partir de septiembre de 2016 y concuyó en septiembre de 2017. Se solicitó consentimiento informado para toma de muestra de sangre periférica total conservada en EDTA 2ml la cual fue procesada dentro de los primeros 15 minutos de su obtención, mediante la técnica de quimioluminiscencia ARQUITECT i1000. Los niveles son obtenidos en 45 minutos aproximadamente y reportados en pg/ml.

El análisis estadístico se realizó en SPSS 22.0 para Windows, para aplicación de estadística descriptiva que incluyó media, desviación estándar y error estándar o sistemático. Los valores de BNP en todos los trimestres fueron cruzados con las variables preeclampsia, eclampsia, Tensión arterial sistólica, diastólica y media medida en el primer y último trimestre, entre otras a través del análisis de valores predictivos de sensibilidad y especificidad de las curvas ROC.

El tamaño de muestra se calculará considerando una diferencia de 30% entre los valores de referencia normales.

## **HIPÓTESIS**

Las concentraciones del péptido natriurético tipo B representan un predictor de preeclampsia y se correlacionan de manera proporcional a la severidad de manifestaciones cardiovasculares en mujeres embarazadas sin patología cardiovascular establecida

## **HIPÓTESIS NULA**

Las concentraciones del péptido natriurético tipo B no representan un predictor de preeclampsia y se correlacionan de manera proporcional a la severidad de manifestaciones cardiovasculares en mujeres embarazadas sin patología cardiovascular establecida

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Las concentraciones de péptido natriurético tipo B medidas en los distintos trimestres gestacionales predicen el desarrollo de preeclampsia y eclampsia en pacientes embarazadas sin patología cardiovascular previamente establecida?

## **OBJETIVO GENERAL:**

Correlacionar las concentraciones de péptido natriurético tipo B medidas en los distintos trimestres gestacionales con el desarrollo de preeclampsia y eclampsia en pacientes embarazadas sin patología cardiovascular previamente establecida.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Detallar la edad de las pacientes incluidas en el estudio.
2. Correlacionar las concentraciones de péptido natriurético tipo B con el desarrollo de eclampsia y eclampsia.
3. Establecer puntos de corte de las concentraciones de péptido natriurético tipo B por trimestre gestacional y su relación con preeclampsia en base a análisis cuantitativo mediante el empleo de curva ROC.
4. Establecer en que trimestre de embarazo tiene más importancia la medición de BNP sérico para predecir preeclampsia y eclampsia en base a análisis estadístico de sensibilidad y especificidad.

## METODOLOGIA

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal.

### **POBLACION**

Mujeres que se encontraron cruzando el primer trimestre de embarazo, principalmente entre las semanas 11 y 14 de embarazo que iniciaron seguimiento en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

### **CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calculó el tamaño de muestra en base al porcentaje de pacientes de la población de mujeres embarazadas que presenten complicaciones de Preeclampsia y Eclampsia y de la población que asiste a control prenatal al Hospital General de México. Considerando una diferencia entre la concentración del BNP > 50% en las embarazadas de alto riesgo se calculó una muestra de 40 pacientes más el 20% de pérdidas, se calculó un aproximado de 50 pacientes. Error alfa de 0.05 y poder de 80%. Utilizamos un cálculo de muestra para proporciones con programa epi info.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Mujeres embarazadas mayores de 18 años

Que acepten el consentimiento para la toma de muestra de BNP y que deseen participar en el estudio.

## CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN

Tasa de Filtrado Glomerular menor de 60 ml/minuto.

Negativa por parte de la paciente a participar en el estudio.

Pacientes con diagnóstico previo de cardiopatías.

Paciente que presente aborto durante el seguimiento.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Muestras alteradas (insuficientes, hemolisadas, coaguladas)

Pérdidas de las muestras y duda en la veracidad de los datos de concentraciones BNP

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION	VALORES
Edad	Número de años cumplidos que tenía la paciente al ser incluida en el estudio, firmar consentimiento informado y tomarse la primera muestra de BNP sérico en el primer trimestre	15 – 19 años 20 – 29 años 30 – 35 años Mayor de 35 años



BNP primer trimestre gestacional (BNP INICIAL)	Concentración sérica de BNP medido en de la semana 8 a la semana 12 de embarazo.	Menor de 10 pg/dl 10-19 pg/dl 20-29 pg/dl 30-39 pg/dl 40-49 pg/dl 50-59 pg/dl Mayor de 60 pg/dl
BNP segundo trimestre gestacional (BNP MEDIO)	Concentración sérica de BNP medido en de la semana 13 a la semana 24 de embarazo.	Menor de 10 pg/dl 10-19 pg/dl 20-29 pg/dl 30-39 pg/dl 40-49 pg/dl 50-59 pg/dl Mayor de 60 pg/dl
BNP tercer trimestre gestacional (BNP FINAL)	Concentración sérica de BNP medido en de la semana 30 a la semana 34 de embarazo.	Menor de 10 pg/dl 10-19 pg/dl 20-29 pg/dl 30-39 pg/dl 40-49 pg/dl 50-59 pg/dl Mayor de 60 pg/dl
Preeclampsia	Presencia de Hipertensión Arterial después de las 20 semanas gestacionales y proteinuria, asociada o no a edema.	Si No

VARIABLE	DEFINICION	VALORES
Eclampsia	Presencia de convulsiones de novo en una mujer embarazada después de las 20 semanas de gestación sin enfermedad convulsiva previamente documentada.	Si No
Proteinuria	Presencia de proteínas en orina mayor de 30 mg/dl en una mujer embarazada después de las 20 semanas no adjudicables a patología renal diagnosticada.	Si No
Sufrimiento Fetal Agudo	Distrés fetal, es un término que se usa en obstetricia para referirse a un estado que altera la fisiología fetal antes o durante el parto asociado a Preeclampsia/Eclampsia	Si No

### **ALTO RIESGO OBSTETRICO** (Variable Nominal)

Alto riesgo obstétrico se define de acuerdo al CLAP como la aparición o incremento de complicaciones durante el embarazo que puedan ocasionar morbilidad y mortalidad materna y perinatal que en su mayor parte encontraremos que la causa es

alguna forma de Hipertensión Inducida por el Embarazo (ej. Preeclampsia), de la cual existen marcadores clínicos (edema e hipertensión después de las 20 semanas de gestación) y marcadores paraclínicos como la proteinuria que si bien es cierto confirman diagnóstico, no anticipan su aparición ni prevén complicaciones cardiovasculares.

### **NIVELES DE BNP**

(Variable Cuantitativa continua)

Péptido natriurético tipo B el cual se determinará mediante inmunoensayo con equipo Biosite reportado en pg/ml. En muestra de sangre periférica la cual se obtendrá en el momento del internamiento previo consentimiento informado del motivo de su determinación, se tomarán 2ml de sangre total en un tubo con EDTA o plasma congelado conservado con EDTA en aquellos casos en los que no fuese posible procesar la muestra inmediatamente. La muestra se procesará dentro de los primeros 15 minutos de su obtención.

Escala de Medición: picogramos/mililitro

## PROCEDIMIENTOS

- Firma del Consentimiento Informado por parte de la paciente que acepte ser sometida al estudio.
- Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 11 y 14 semanas de embarazo).
- Realización de ecocardiografía Transtorácica a las pacientes que sean incluidas en el estudio. (Realizado antes de las 20 semanas de embarazo), con la finalidad de descartar patología cardíaca estructural y funcional.
- Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 22 y 24 semanas de embarazo).
- Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 32 y 34 semanas de embarazo).

- Toma de tensión arterial sistólica, diastólica y media durante los 3 trimestres de gestación (justamente cuando acudan a toma de muestra de BNP)
- Revisión clínica de la paciente en cada cita trimestral enfatizando la búsqueda de edema de miembros inferiores.
- Realización de medición de proteínas en orina.
- Seguimiento de la vía de finalización de embarazo y la presencia de sufrimiento fetal relacionado al desarrollo de preeclampsia y eclampsia.
- Tabulación de la información recolectada a lo largo de los 3 trimestres de embarazo.
- Procesamiento de la información.
- Análisis de la información.

## **MANEJO DE LA INFORMACIÓN:**

- Se colectarán los niveles de péptido natriurético tipo B en el sistema de base de datos SPSS versión 22.0 y en hoja de captura donde se establecerá 2 grupos de pacientes de bajo y alto riesgo obstétrico y ecocardiografía.
- Estas hojas de captura serán llenadas por los investigadores.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>	<b>EJECUTOR</b>
Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 11 y 14 semanas de embarazo).	Septiembre – Diciembre 2016	Investigadores
Ecocardiografía Transtorácica a las pacientes que sean incluidas en el estudio. (Realizado antes de las 20 semanas de embarazo).	Noviembre 2016 – Marzo 2017	Coordinación Investigadores y realización por Dra. Ema Rosas Cardióloga Ecocardiografista Servicio de Cardiología HGM
Selección del grupo de estudio en base a los criterios de inclusión e exclusión.	Marzo 2017	Investigadores
Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 22 y 24 semanas de embarazo).	Noviembre 2016 – Marzo 2017	Investigadores
Toma de muestra de sangre venosa periférica para cuantificación de BNP tomada en tubo	Marzo – Junio 2017	

correspondiente al que se utiliza en el laboratorio central del Hospital General de México (Pacientes que se encuentren entre las 32 y 34 semanas de embarazo).		Investigadores
Seguimiento clínico de la paciente por trimestre gestacional.	Septiembre de 2016 – Junio 2018	Investigadores
Seguimiento hasta el final del embarazo y puerperio de la paciente.	Abril 2017- Octubre 2017	Investigadores
Tabulación de la información recolectada a lo largo de los 3 trimestres de embarazo. Procesamiento de la información.	Noviembre 2017 – Febrero 2018	Investigadores Y Revisión por el Coordinador
Discusión y análisis de la información.	Febrero – marzo 2018	Investigadores Y Revisión por el Coordinador
Redacción de conclusiones, recomendaciones e informe final de la investigación.	Abril 2018	Investigadores Y Revisión por el Coordinador



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva para las variables demográficas con sus medidas de tendencia central y de dispersión según correspondan para cualitativas promedios y porcentajes y cuantitativas medias con desviación estándar – error estándar. La diferencia entre los valores de BNP en pacientes se realizó a través de la prueba de T de Student para muestras independientes previamente con la realización de curvas ROC para establecer un punto de corte que correlacionó mejor con los parámetros clínicos de preeclampsia y eclampsia.

## **ASPECTOS ETICOS:**

Se solicitó la revisión y aprobación del protocolo de investigación al comité local del hospital de Cardiología. Se les dio formato de consentimiento informado de la toma de muestra sanguínea a cada paciente, con la finalidad de que de manera libre firmara y aceptara la solicitud. (Ver en anexos ficha de consentimiento informado)

## **FACTIBILIDAD**

Debido a que este es un hospital multidisciplinario se atendió el control prenatal de pacientes embarazadas en el área de Ginecología y Obstetricia y como parte del perfil obstétrico se realizó seguimiento obligatorio de los controles y exámenes rutinarios, momento el cual se aprovechó para realizar toma de muestras sanguíneas con fines de cuantificación sérica del BNP, ecocardiograma inicial y controles tensionales.

## **PERSPECTIVAS**

Se encontró correlación positiva entre los niveles de BNP en pacientes de alto riesgo obstétrico, lo cual resulta útil como medida de predicción de eventos de preeclampsia y eclampsia, así como también y pronóstico, lo cual puede representar un marcador predictivo temprano de complicaciones cardiovasculares en este grupo poblacional y de tal forma incluirlo dentro de los exámenes desde la captación de la paciente e identificar de inmediato si se trata de un embarazo de alto riesgo. Se pretende de la misma forma divulgar la información obtenida en revistas científicas, congresos nacionales e internacionales y desarrollar nuevo conocimiento que conlleve a más líneas investigativas en el campo cardiovascular en la mujer embarazada de alto riesgo.

## **RECURSOS DISPONIBLES**

Los recursos humanos disponibles con los que se llevó a cabo este protocolo fueron los Investigadores mencionados en la hoja frontal de esta propuesta, ecocardiografista citada en el cronograma de actividades todas incluidos dentro del Servicio de Cardiología de esta institución. (Ver cronograma de actividades). No se dispusieron de medios materiales ni financieros externos para la investigación.

## **RECURSOS NECESARIOS**

*Se necesitó únicamente de la medición de BNP por parte del laboratorio central del Hospital General de México.*

Medición de BNP de muestra de sangre venosa periférica, en total 150 mediciones, esto debido a que se obtuvo un total de 50 pacientes con 3 mediciones en períodos distintos para cada paciente. La muestra fue tomada por una enfermera asignada por los investigadores los días viernes de cada semana en la consulta externa del Servicio de Gineco obstetricia, en el momento que se tomaban exámenes para muestras rutinarias de la paciente por seguimiento de su embarazo. Una vez tomadas las muestras fueron llevadas de inmediato al laboratorio central para su procesamiento inmediato y evitar muestras con desperfectos que no sean útiles para el estudio.

## RESULTADOS

1. La edad de las pacientes estudiadas estuvo distribuida de la siguiente manera: Le edad mínima fue de 18 años, la edad máxima de 38 años con media de 28.6 años con desviación estándar de  $\pm 5.7$  años. (Ver tabla 1)

**Tabla 1** Características clínicas de mujeres embarazadas sin patología cardiovascular previa al embarazo.

Características clínicas	Número total de pacientes (n=50)
Edad materna en años	28.6 (18-38) $\pm 5.71$
Índice de masa corporal durante el embarazo BMI kg/m <sup>2</sup>	24.2 (20.2-28.3)
Primiparidad	30 (60) <sup>a</sup>
Tabaquismo	2 (4) <sup>b</sup>
Edad materna en riesgo (>35 años)	9 (18) <sup>c</sup>

2. Los niveles séricos de BNP inicial (medido en el primer trimestre gestacional) se encontraron distribuidos de la forma siguiente: Valor mínimo de 10 pg/ml, máximo de 29 pg/ml, con media de 16.78 pg/ml con desviación estándar de 6.13pg/dl. (Ver tabla 2)
3. Los niveles séricos de BNP medidos en el segundo trimestre gestacional se encontraron distribuidos de la siguiente forma: Valor mínimo de 10 pg/ml, máximo de 54 pg/ml, con media de 27.76 pg/ml con desviación estándar de  $\pm 11.24$  pg/dl. (Ver tabla 2)

4. Los niveles séricos de BNP medidos en el tercer trimestre gestacional se encontraron distribuidos de la forma siguiente: Valor mínimo de 12 pg/ml, máximo de 60 pg/ml, con media de 36.64 pg/ml con desviación estándar de  $\pm 12.22$  pg/dl. (Ver tabla 2)

**Tabla 2** Niveles séricos de BNP en los distintos trimestres gestacional de las pacientes estudiadas.

Valores n=50	BNP INICIAL (MEDIDO EN EL PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL)	BNP MEDIO (MEDIDO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE GESTACIONAL)	BNP FINAL (MEDIDO EN EL TERCER TRIMESTRE GESTACIONAL)
Valor Mínimo	< 10 pg/ml	< 10 pg/ml	20pg/ml
Valor máximo	29 pg/ml	54 pg/ml	60 'g/ml
Media	16.78 pg/ml	27.7 pg/ml	36.64 pg/ml
Desviación estándar	$\pm 6.13$	$\pm 11.24$	$\pm 12.22$

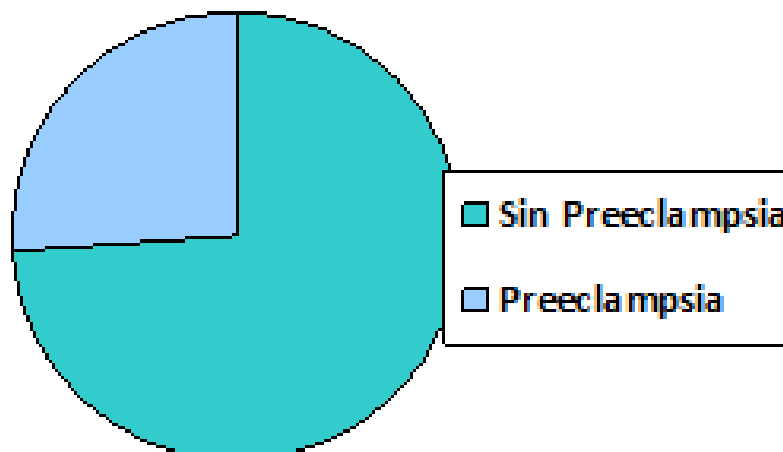
5. La asociación de niveles séricos de BNP inicial (medidos en el primer trimestre gestacional) con Preeclampsia reportó análisis de Chi cuadrada de 11.52 con valor de p estadísticamente significativa de 0.001; con la Eclampsia reportó análisis de Chi cuadrado de 38.7 y valor de p estadísticamente significativo de 0.00; con la variable Proteinuria reportó análisis de Chi cuadrado de 11.52 con valor de p estadísticamente significativo de 0.001 y finalmente con la variable de Sufrimiento Fetal reportó análisis de Chi cuadrado de 20.4 con valor de p correspondiente a 0.00 que también fue un dato estadísticamente significativo. (Ver tabla 3)

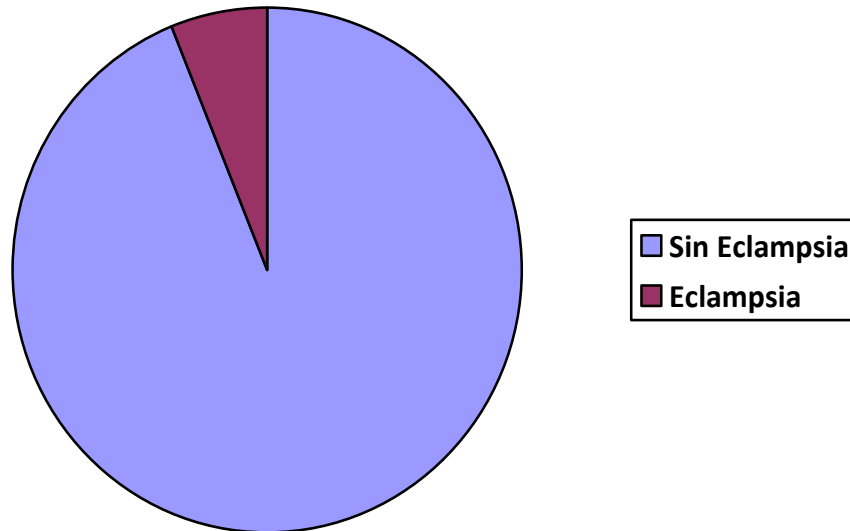
**Figura 3:** Análisis estadístico de las variables que representan correlación de los niveles séricos de BNP medidos en el primer trimestre gestacional.

Variable	Análisis Estadístico n=50	
	Chi cuadrado de Pearson	Valor de P
Preeclampsia	11.520 <sup>b</sup>	0.001
Eclampsia	38.720 <sup>b</sup>	0.000
Proteinuria	11.52 <sup>b</sup>	0.001
Edema	1.280 <sup>b</sup>	0.258
Sufrimiento fetal	20.480 <sup>b</sup>	0.000

6. De las 50 pacientes incluidas en el estudio, se reportaron finalmente 13 (26%) con criterios clínicos y paraclínicos que cumplen la definición para el diagnóstico de Preeclampsia y 3 (6%) cumplieron con la definición operacional de eclampsia. (Ver gráfico 1 y 2)

GRAFICO 1: Pacientes que cumplieron con diagnóstico de Preeclampsia y Eclampsia



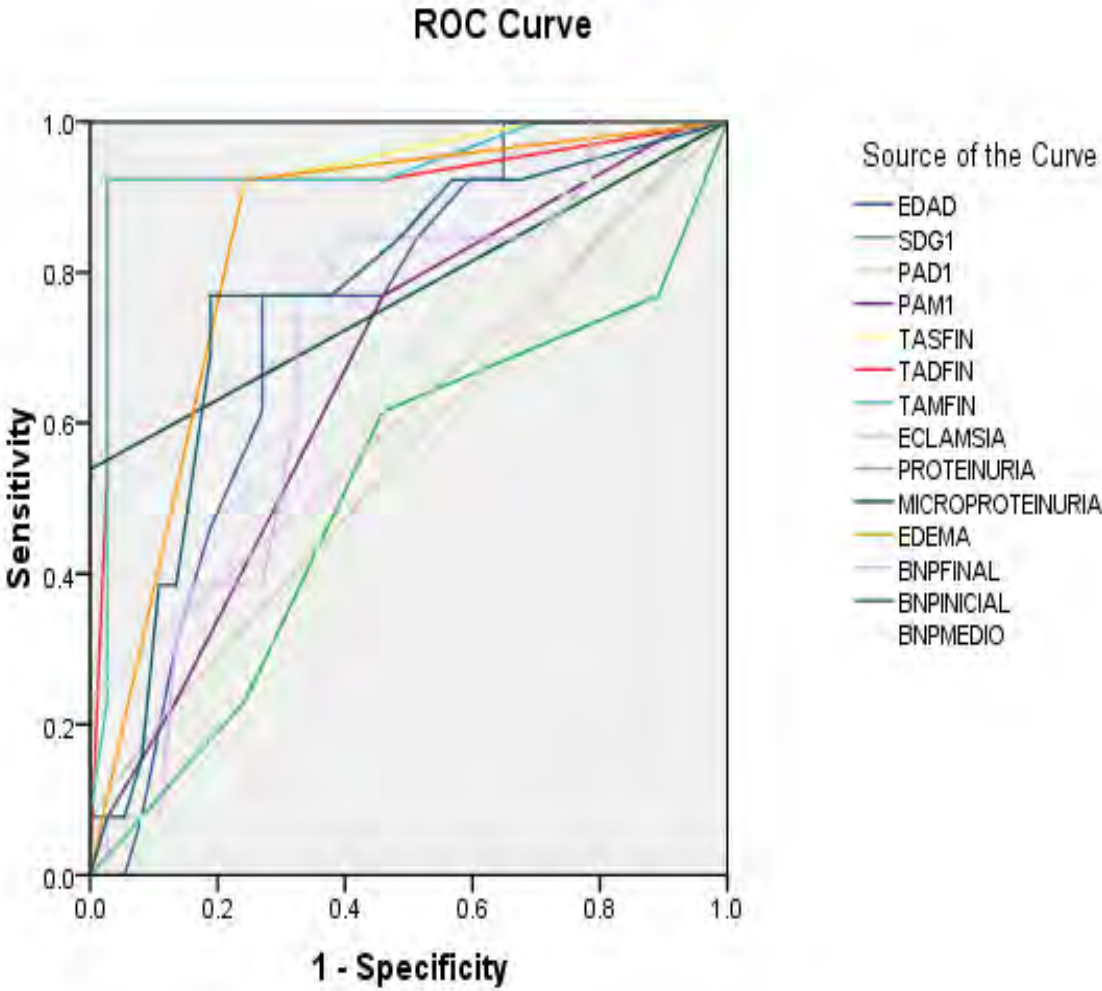


7. Se reportó en base al análisis cuantitativo de la variable continua BNP medido en el primer trimestre gestacional que el punto de corte para predecir Eclampsia fue  $\geq 28$  pg/dl con sensibilidad del 100%

8. Se realizó análisis cuantitativo con la implementación de las Curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) de las variables edad, presión arterial media en el primer trimestre de gestación, presión arterial diastólica en el primer trimestre de gestación, presión arterial sistólica al final del embarazo, presión arterial diastólica al final del embarazo, presión arterial media al final del embarazo, eclampsia, proteinuria, edema, BNP en el primer trimestre gestacional (inicial), segundo y tercer trimestre.

Al final del análisis de la curva ROC se evidenció que el área bajo la curva estableció una fuerte correlación de Preeclampsia con las variables BNP inicial, hipertensión en todas sus cifras (tanto sistólicas como diastólicas) y la presencia

de proteinuria. Se alcanzaron valores de sensibilidad/especificidad de 0.769, 0.934 y 1.0 respectivamente. (Ver siguiente gráfico y tabla)



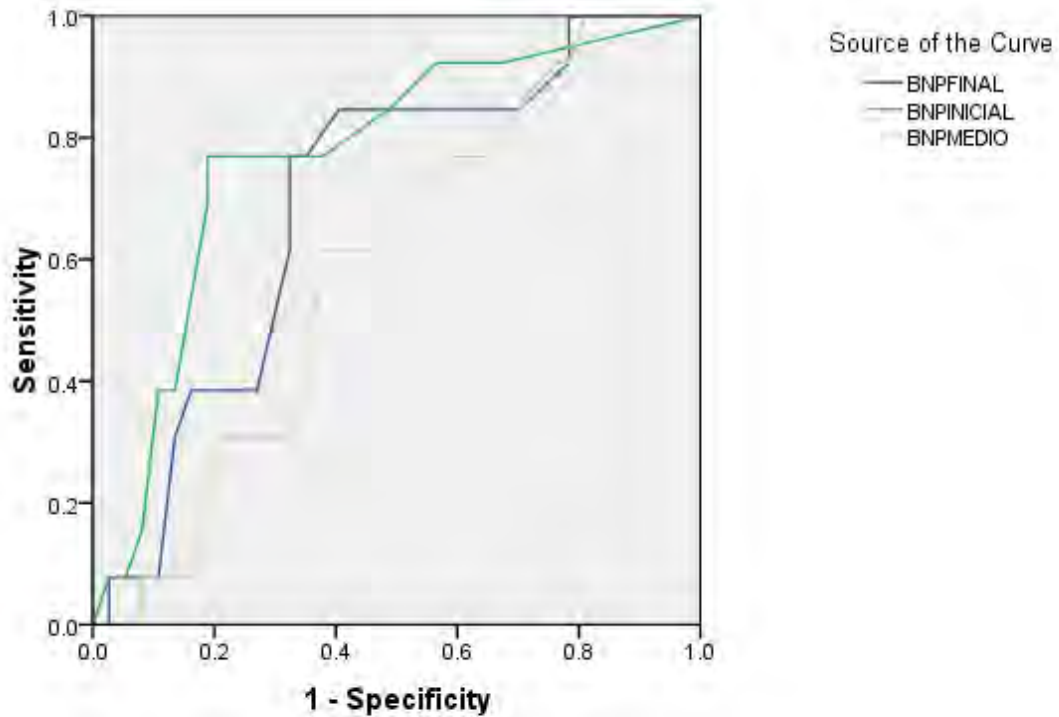


VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA
<b>EDAD</b>	<b>0.738</b>
SEMANAS DE GESTACION EN EL PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.515
PAD MEDIDA EN EL PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.563
PAM MEDIDA EN EL PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.665
<b>TASFIN</b>	<b>0.942</b>
<b>TADFIN</b>	<b>0.926</b>
<b>TAMFIN</b>	<b>0.935</b>
ECLAMPSIA	0.615
<b>PROTEINURIA</b>	<b>1.000</b>
MICROPROTEINURIA	0.769
EDEMA	0.840
BNP PLASMATICO MEDIDO EN TERCER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.693
<b>BNP PLASMATICO MEDIDO EN PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL</b>	<b>0.769</b>
BNP PLASMATICO MEDIDO EN SEGUNDO TRIMESTRE GESTACIONAL	0.590

9. Con respecto los niveles de BNP medidos en los distintos trimestres de embarazo el que demostró mayor sensibilidad, especificidad y mayor correlación con el desarrollo de Preeclampsia fue el BNP inicial con área bajo la curva ROC con valor de 0.769, seguido del BNP medido al final del embarazo de 0.693. El BNP medido en el segundo trimestre del embarazo mostró menor valor predictivo con sensibilidad/especificidad de 0.590. (Ver siguiente gráfico y tabla)

VARIABLES	AREA BAJO LA CURVA
BNP PLASMATICO MEDIDO EN TERCER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.693
BNP PLASMATICO MEDIDO EN PRIMER TRIMESTRE GESTACIONAL	0.769
BNP PLASMATICO MEDIDO EN SEGUNDO TRIMESTRE GESTACIONAL	0.590

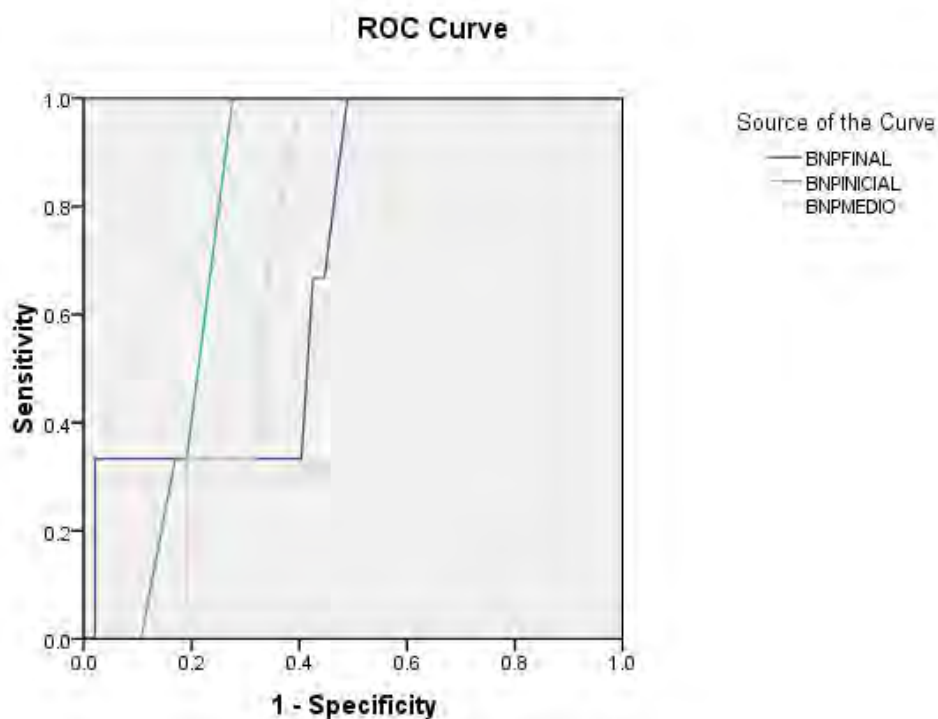
ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

10. De los resultados de BNP sérico medidos en los tres trimestres gestacionales el que mayor sensibilidad y especificidad presentó mediante análisis cuantitativo de curva ROC fue el medido en el primer trimestre  $\geq 21$  pg/ml con sensibilidad de 0.692 y especificidad de 0.189. El BNP medido durante el segundo trimestre gestacional fue  $\geq 24.5$  pg/ml con sensibilidad de 0.769 y especificidad de 0.595. Finalmente, el BNP medido durante el tercer trimestre gestacional fue  $\geq 35.5$  pg/dl con sensibilidad de 0.769 y especificidad de 0.351.

11. De las 3 pacientes que presentaron Eclampsia al realizar análisis estadístico cuantitativo mediante curva ROC, los valores de BNP obtenidos al inicio de la gestación (0.798) resultaron con mayor sensibilidad y especificidad que los medidos en el segundo (0.702) y tercer trimestre (0.699). (Ver siguiente gráfico)



Diagonal segments are produced by ties.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se incluyeron en la muestra mujeres entre 18 a 38 años, con media de 28 y desviación estándar de  $\pm 5.7$  años. De acuerdo al censo poblacional del Instituto nacional de Estadística y Geografía de México corresponde con la población sexualmente activa y fértil del país que oscila entre los 15 – 49 años.

Los niveles séricos de BNP inicial (medido en el primer trimestre gestacional) tuvieron valor mínimo de  $< 10$  pg/ml, máximo de 29 pg/ml, media de  $16.78 \pm 6.13$ pg/dl. El valor  $<10$  pg/ml estuvo influenciado por el valor mínimo detectado por el sistema quimioluminiscencia ARCHITECT i1000SR con el que fueron procesadas las muestras. Algunos estudios, como el realizado en el 2009 en la Universidad Complutense de Madrid por el autor Leyre Navarro Echeverría<sup>12</sup> evidenciaron que niveles séricos de BNP elevados desde el primer trimestre tienen mayor riesgo de preeclampsia en relación a alteraciones de la función ventricular izquierda.<sup>12</sup> El estudio multicéntrico realizado por Jamie L. Resnik titulado “Evaluación de niveles séricos de BNP en mujeres sanas y preeclámpticas” publicado en la Universidad de California<sup>10</sup> reportó que la media de niveles séricos de BNP medido durante el primer trimestre fue de 18.4 pg/ml, destacamos que este estudio se realizó en mujeres de raza negra, blanca y asiática y sus resultados son semejantes a nuestro estudio que se realizó en mujeres de población latina.

Cuando relacionamos BNP con preeclampsia obtuvimos resultados de  $p 0.001$ , no encontramos en la literatura asociación directa de estas dos variables, no obstante, el autor Jamie L, Resnik<sup>12</sup> con anterioridad concluyó en su estudio que niveles de BNP aumentados en etapas tempranas de embarazos (11-14 semanas) tiene una posible

implicación de desarrollo de disfunción cardíaca subclínica asociada a preeclampsia, pero no estableció un punto de corte.

Confirmamos con nuestro estudio las conclusiones de Resnik<sup>12</sup> debido a que los resultados de las 50 pacientes sin patología cardiovascular estudiadas con ecocardiograma en etapas iniciales del embarazo, 13 desarrollaron preeclampsia con certeza clínica y paraclínica (Edema, hipertensión y proteinuria) y en el análisis de curva ROC determinamos el mejor punto de corte de concentraciones plasmáticas de BNP inicial  $\geq 21$  pg/ml basados en resultados de 76.9% de sensibilidad y especificidad respectivamente, lo cual sugiere el mejor marcador predictor de preeclampsia en este trimestre gestacional.

Pese a que se han obtenido valores medios de BNP en el primer trimestre en estudios previos realizado por los autores Afshani, Moustaquim -Barrete en población africana<sup>13</sup> en ninguno se había realizado análisis cuantitativo que indicara el punto de corte de BNP y solamente esta revisión sistemática (que incluyó estudios realizados en países como Canadá, Sudáfrica, y Estados Unidos) concluyó que niveles elevados de BNP estaban relacionados a complicaciones cardiovasculares maternas y nacimientos pretérmino y recomendaron en determinar mediciones de BNP en estudios longitudinales y establecer puntos de corte predictores de preeclampsia.

Cuando correlacionamos niveles de BNP inicial con Eclampsia, nuevamente haciendo uso del análisis de curvas ROC determinamos que el mejor punto de corte de las concentraciones plasmáticas de BNP tiene que ser  $\geq 28$  pg/ml basándonos en 100% de sensibilidad y 100% de especificidad.

Finalmente, la correlación BNP inicial con la variable sufrimiento fetal tuvo una asociación lineal con valor p de 0.00 y la correlación de BNP con la variable proteinuria también se obtiene relación lineal con p de 0.001. Es de suma importancia resaltar estos últimos resultados estadísticos derivados de nuestro estudio, debido a que ningún estudio con anterioridad ha evaluado la asociación BNP eclampsia obteniendo puntos categóricos de predicción desde etapas tempranas del embarazo y bajo hallazgos subclínicos que lo sugieran.

En los resultados de niveles séricos de BNP medidos en el segundo trimestre se reportaron valores mínimos de 10 pg/ml, máximo de 54 pg/ml, con media de  $27.76 \pm 11.24$  pg/dl. Solo el estudio publicado por Szabó Gábor<sup>4</sup> a la fecha ha realizado mediciones durante el segundo trimestre gestacional que reporta valor medio de 17.9 pg/ml, por lo que nuestros resultados son los primeros registrados en población latinoamericana. Se reporta el estudio publicado en el 2016 por los autores Junus Katja, Wikstrom Anna – Karin et al.<sup>14</sup> la realización de Pro-BNP en el segundo trimestre gestacional que concluyó que los niveles séricos tanto en mujeres que más tarde fueron diagnosticadas con preeclampsia como en aquellas con embarazo fisiológico no hubo diferencias en los niveles séricos de Pro-BNP y, por tanto, su medición en este trimestre no representó ser útil como marcador predictor de Preeclampsia. El estudio efectuado por Gábor Szabó y colaboradores<sup>4</sup> concluyó que los niveles plasmáticos de BNP durante el segundo trimestre de embarazo en pacientes con diagnóstico de preeclampsia de aparición temprana (antes de las 34 semanas de gestación) fueron mayores que en pacientes con diagnóstico preeclampsia de aparición tardía (después de las 34 semanas de gestación). En lo que respecta a los resultados de nuestro estudio, haciendo uso curvas ROC determinamos que el mejor punto de corte de las concentraciones plasmáticas de BNP en este trimestre fue  $\geq 24.5$  pg/ml con 59% de

sensibilidad/especificidad, valor que al ser comparado con los resultados obtenidos en el primer trimestre no son significativos

Los niveles séricos de BNP medidos en el tercer trimestre gestacional fueron valor mínimo de 12 pg/ml, máximo de 60 pg/ml, con media de  $36.64 \pm 12.22$  pg/dl, esto representó en análisis de curva ROC que el mejor punto de corte de las concentraciones plasmáticas de BNP en este trimestre tiene que ser  $\geq 35$  pg/ml basándonos 69% de sensibilidad/especificidad y resultó ser el punto intermedio de predicción positiva para eventos adversos (desarrollo de preeclampsia). No existe ningún estudio en la literatura que soporte que la medición plasmática de BNP en este trimestre gestacional prediga la aparición de preeclampsia. El único estudio que demostró la utilidad de medir el BNP en este trimestre gestacional fue el realizado por el autor Jamie L, Resnick<sup>12</sup> donde se concluyó que niveles plasmáticos  $< 40$  pg/ml medidos en este trimestre representó valor predictivo negativo del 90% para excluir preeclampsia y podría reflejar que en población latinoamericana puntos de corte  $\geq 35.5$  pg/dl sugieren más riesgo de desarrollarla.

## DISCUSION FINAL

Los resultados del análisis estadístico de curvas ROC, finalmente establecieron puntos de cortes precisos de niveles séricos de BNP por trimestre gestacional y a diferencia de los estudios publicados en la literatura internacional se documentó con alta precisión y estadística significativa que niveles séricos de BNP  $\geq 21$  pg/ml obtenidos en el primer trimestre gestacional de mujeres sin patología cardiovascular documentada predice Preeclampsia, todo ello basado en resultados de 76.9% de sensibilidad y especificidad. Lo más enriquecedor del estudio fue que los mismos niveles séricos de BNP ya

mencionados en el primer trimestre gestacional predicen eclampsia con 100% de sensibilidad y especificidad. Es de importancia hacer énfasis que se recomienda ampliar el número de embarazadas y dar seguimiento en estudios prospectivos futuros.



## CONCLUSIONES

El nivel sérico de BNP inicial (medido entre las 11 y 14 semanas de gestación) representa en base a análisis estadístico cuantitativo ser el mejor predictor de eventos adversos cardiovasculares maternos (Preeclampsia y Eclampsia) en pacientes sin antecedente de patología cardiovascular conocida y documentada. Representa mayor valor predictivo positivo cuando se trata de prever eventos de eclampsia y sufrimiento fetal; por lo que es recomendable incluir su toma rutinaria en este trimestre gestacional y dar seguimiento periódico en cada trimestre del embarazo si su nivel plasmático inicial es  $\geq 21$  pg/dl. Es recomendable ampliar la muestra de este estudio a fin de evitar error tipo II.

## REFERENCIAS

1. Yesim Bayoglu Tekin, et al. Alteration of natriuretic peptides amino terminal pro B type natriuretic peptide and and amino-terminal Pro Ctype natriuretic peptide during the pregnancy. *The Journal of Maternofetal and Neonatal Medicine*. 2014. 27(11): 1103-1107.
2. Afshani et al. N. Utility of B- type natriuretic peptides in preeclampsia: a systemic review. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. Volume 22, Issue 2. April 2013. Pages 93-103.
3. Jeremy Seror, et al. B type natriuretic peptide measurement for early diagnosis of acute pulmonary edema during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scand* 2014. 93: 1317-1319.
4. Gábor Szabó, Attila Molvarec, Bálint Nagy and János Rigó Jr. "Increased B – type natriuretic peptide levels in early – onset versus late onset preeclampsia. First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University. Budapest, Hungary Baross. Budapest, 1088 Hungary. *Clin Chem Lab Med* 2014; 281-288
5. Song WJ. Yoon DH, Chong GO. et al. Umbilical cord blood amino terminal pro brain natriuretic peptide levels according to the mode of delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281: 907-12.

6. Maisel as. KRISHNASWAMY. Breathing Not Properlu Multinational Study Investigator. Rapid Measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N. Engl JMed 2002; 347: 161-71.
7. Franz MB. Andreas M, Schiessl B, et al. NT pro BNP is increased in healthy pregnancies compared to non pregnant controls. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009; 88: 234-7.
8. Yureti - KaplanL. Saber S. Zamudio S. Srinivasan D. Brain Natriuretic peptide in term pregnancy. Reprod Sci 2012; 19: 520 – 5.
9. Kucukgoz Gulec U. Ozgunem FT.Buyukkurt S.et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early and late onset preeclampsia. J. Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26: 1228 – 33.
10. Resnik Jamie L. et al. “Evaluation of B type natriuretic peptide (BNP) levels in normal an preeclamptic woman” American Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 193, Issue 2, August 2005, Pages 450-454
11. JO Chouchry, Margaret, Ohara Linda M. Brain Natriuretic Peptide (BNP) as a diagnostic tool in preeclampsia. University of Kansas School of Medicine 2014.
12. Navarro Echevarría, Leyre. “*Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales*”. Universidad

Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología, 2010.

13.N. Afshani, A Moustaquim – Barrete, B. M Biccard et al. “Utility of B type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review” International Journal of Obstetric Anesthesia 22, 96-103 Elsevier 2012.

14.Junus Katja, Wikstrom Anna – Karin, Larsson Aders & Olovsson Matss. “Early second – trimester plasma levels of NT – pro BNP in woman who subsequently develop early – onset preeclampsia. The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine, 2017; 30:18, 2163-2165.

# ANEXOS

### LISTA DE COTEJO

**Nombre del Proyecto**

**Nombre del Investigador Principal**

**Unidad/Servicio al que pertenece**

**No. de Proyecto (Se agregara en la recepción de la Dirección de Investigación)**

	Nombre del Documento	Marcar con una x si está completo.	Marcar por recepción en D.I.
1	Carta de presentación del proyecto por el Investigador Principal	X	
2	Carta de Autorización por el jefe de Servicio/Unidad y Vo.Bo. por Coordinador de Investigación	X	
3	Carta de participación de otro servicio/unidad en el proyecto. (En caso de que aplique)	X	
4	Carta compromiso del investigador principal	X	
5	Proyecto y resumen estructurado en medio impreso y digital.	X	
6	Hoja de Recolección de datos	X	
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentimiento Informado (En caso que el proyecto de investigación lo requiera).                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Membretado con la Unidad o Servicio correspondiente.</li> <li>○ Paginación completa del documento. Título del proyecto en cada hoja.</li> <li>○ Datos completos del Investigador Responsable.</li> <li>○ Datos completos del presidente del Comité de Ética.</li> <li>○ Zona de Firma del Investigador principal, paciente y dos testigos.</li> </ul> </li> <li>• Anexos</li> </ul>	X	
		X	
		X	
		X	
8	Carta de no conflicto de interés / declaración de conflicto de interes		
9	Carta de Información de Requerimientos	X	
	<b>Proyectos patrocinados por la Industria farmacéutica</b>		
10	Carta de información e intención al Director General		
11	Copia de la carta de invitación al investigador o grupo de investigadores		
12	Copia de la carta de aceptación del investigador principal		
13	Copia del recibo de pago para sometimiento de proyectos a Comités		

**Vo.Bo. Sello de Recepción  
De la Dirección de Investigación DR.**

**Nombre de Coordinador de Investigación**

**KARLA ELIZABETH PEREZ MARTINEZ**

**RODOLFO CASTAÑO GUERRA**

**Unidad o Servicio al que pertenece. CARDIOLOGIA**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE  
INVESTIGACION**

**Niveles plasmáticos de BNP como predictor de complicaciones de Preeclampsia  
y Eclampsia en pacientes embarazadas sin patología cardiovascular establecida  
con seguimiento prenatal en el  
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.**

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

No de Expediente (E.C.U.) \_\_\_\_\_ Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

A través del presente documento notifico y autorizo al Dr. Rodolfo Castaño Guerra, Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios y la Dra. Karla Elizabeth Pérez Martínez, residente de Cardiología del Hospital General de México para ser incluida y participar en el estudio de investigación Titulado “Niveles séricos de BNP como predictor de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Alto y Bajo Riesgo Obstétrico” mismo que consiste en tomar de muestra de sangre para cuantificar los niveles de BNP que serán procesados en el laboratorio de esta misma institución. Adicionalmente estoy enterada que durante el transcurso de mi embarazo se me tomarán 3 muestras de sangre en momentos distintos y se me realizará ecocardiograma.

Nombre y Firma de la paciente \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Testigo: \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Médicos Investigadores: \_\_\_\_\_

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### Niveles plasmáticos de BNP como predictor de complicaciones de Preeclampsia y Eclampsia en pacientes embarazadas sin patología cardiovascular establecida con seguimiento prenatal en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Datos Generales de la paciente:

Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_ Procedencia \_\_\_\_\_

Antecedentes Gineco- obstétricos

Gestas: \_\_\_\_\_ PARA \_\_\_\_\_ Aborto \_\_\_\_\_ Cesarias \_\_\_\_\_  
Complicaciones en embarazos previos \_\_\_\_\_

Niveles de BNP primera toma: \_\_\_\_\_

Niveles de BNP segunda toma: \_\_\_\_\_

Niveles de BNP tercera toma: \_\_\_\_\_

Ecocardiograma:

\_\_\_\_\_

FEVI%: \_\_\_\_\_

TA primer trimestre: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ TAM \_\_\_\_\_

TA segundo trimestre: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ TAM \_\_\_\_\_

TA tercer trimestre: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ TAM \_\_\_\_\_

TA final del embarazo: PAS \_\_\_\_\_ PAD \_\_\_\_\_ TAM \_\_\_\_\_

Proteínas en orina \_\_\_\_\_ Edema \_\_\_\_\_ Sufrimiento Fetal \_\_\_\_\_

Desarrollo de Preeclampsia Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_  
Desarrollo de Preeclampsia Si \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_