



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”



**PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO PREDICTOR
DE ARRITMIAS AURICULARES Y CAMBIOS
ESTRUCTURALES DE AURÍCULA IZQUIERDA EN
PACIENTES HIPERTENSOS MAYORES DE 40 AÑOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. OMAR EDUARDO MEDINA CAMPOZANO

ASESOR DE TESIS:

**DR. JAVIER GONZÁLEZ MACIEL
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO**

CIUDAD DE MÉXICO.

ENERO DE 2018



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.

CONTENIDO

SECCIÓN	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPOTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
DISEÑO METODOLOGICO	17
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	19
RESULTADOS	21
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	31
APENDICE Y GÁFICAS	32
BIBLIOGRAFÍA	35

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular tiene una prevalencia en México hasta 2016 de 2% en la población general y un incremento con la edad del 0.5% entre los 40 y los 50 años, y del 5 al 15% a los 80 años. Su incidencia a nivel mundial es de 77 casos por 100,000 personas en hombres y 50 casos por 100,000 personas en mujeres. Sus consecuencias a nivel cardiovascular se relacionan con la insuficiencia cardíaca y el incremento en la mortalidad y es causa del 15% de la enfermedad cerebrovascular, tanto en registros llevados a cabo a nivel mundial como en hospitales de México.

En pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular, se ha demostrado que el aumento del automatismo auricular lleva al desarrollo de fibrilación auricular, pero no se ha descrito si este fenómeno se presenta en pacientes sin historial de ACV. Por otra parte, existe una relación entre los niveles de BNP y la presencia de fibrilación auricular, y hemos encontrado evidencia de que existe una correlación positiva entre la elevación del BNP y el aumento en la frecuencia de las depolarizaciones de los miocitos auriculares, principalmente a nivel de las venas pulmonares, que se traducen en arritmias supraventriculares de cualquier tipo.

2. ANTECEDENTES

Es conocido que los cambios estructurales de las aurículas, en diferentes contextos patológicos, pueden incrementar el automatismo auricular y, eventualmente, conducir a la aparición de arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular, el flutter atrial o las taquicardias atriales. Estas arritmias pueden condicionar un proceso de remodelado eléctrico y mecánico que modificada de manera adversa el pronóstico cardiovascular de los pacientes. Estas arritmias se relacionan con un aumento significativo de la morbimortalidad y con una reducción en la esperanza de vida.

Por estos motivos, es de gran interés Identificar factores que permitan predecir el desarrollo futuro de arritmias auriculares y fibrilación auricular con el fin de prevenir su desarrollo e implementar medidas terapéuticas en forma precoz.

Consideramos que el péptido natriurético tipo B, cuya liberación precede a menudo a los cambios estructurales y remodelativos de las aurículas, puede servir como un marcador temprano de los cambios aurículas incipientes relacionados con el desarrollo de las arritmias auriculares. Constituye además una herramienta costo/efectiva, de obtención rápida y con resultados fácilmente interpretables que,

a nuestro juicio, permitiría detectar oportunamente a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar arritmias atriales.

2.1 Péptidos Natriuréticos

Son tres los péptidos natriuréticos: péptido natriurético auricular (ANP), tipo B (BNP) y tipo C (CNP), los cuales comparten una estructura de anillo compuesta de 17 aminoácidos con acciones dirigidas a proteger el sistema cardiovascular de los efectos de la sobrecarga volumétrica¹. El ANP y el BNP son liberados principalmente por el corazón, pero circulan como hormonas para actuar en diferentes tejidos e inducen vasodilatación, natriuresis y diuresis.

Los péptidos natriuréticos tienen efectos cardiovasculares, incluyendo la habilidad de regular el volumen intravascular y la presión arterial a través de sus efectos natriuréticos y diuréticos a nivel renal y su acción en el tono vascular. Estudios clínicos han sugerido el rol potencial del BNP en la fibrilación auricular con o sin insuficiencia cardiaca. Su valor normal en adultos jóvenes sanos, es de 25 pg/mL. Para pacientes con disnea aguda, el corte es de menos de 100 pg/mL².

Cerca de la mitad de individuos con cualquier grado de disfunción sistólica pueden encontrarse asintomáticos o sin conocimiento de ser portadores de su condición, por esta razón el estudio de los niveles de BNP es de interés, no solo como diagnóstico o pronóstico, sino como un estudio predictivo. Pese a que el ecocardiograma es el estudio de elección para detectar la disfunción sistólica, su

costo y disponibilidad limitada confieren al BNP una ventaja al considerarse como una opción para estudios de detección en forma masiva.

Los niveles séricos de BNP pueden predecir una amplia gama de eventos cardiovasculares y proveer información que se agrega a la que proporcionan los factores de riesgo conocidos. El BNP guarda una fuerte relación con falla cardiaca y con fibrilación auricular, aunque también se ha descrito una relación entre los niveles de BNP y la mortalidad por cualquier causa, eventos cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios³.

Una sola determinación de BNP puede proveer información de tipo pronóstico en sujetos escogidos al azar en una comunidad. Además, sus niveles pueden encontrarse elevados incluso antes de que se establezca una enfermedad cardiovascular específica. Se ha considerado que valores de BNP mayores a 40 pg/ml se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, aunque valores entre 30 y 40 pg/ml, considerados usualmente como normales, pueden estar asociados también con un riesgo elevado de eventos adversos⁴.

Estudios realizados en pacientes con cardiopatía indican que los niveles séricos de péptido natriurético están elevados en casos de distensión auricular o ventricular⁵. También se han reportado niveles elevados de BNP plasmático en pacientes con fibrilación auricular inclusive en ausencia de cardiopatía, y estos niveles de BNP predijeron la incidencia de paroxismos de fibrilación auricular, fibrilación auricular

postoperatoria y la recurrencia de dicha arritmia posterior a ablación exitosa de fibrilación auricular aislada⁶.

2.2 Péptidos natriuréticos y su papel en la arritmogénesis auricular

El BNP puede modular la actividad eléctrica de las venas pulmonares y de las corrientes iónicas, lo que provee nuevas perspectivas en el rol del BNP en la falla cardiaca relacionada a la arritmogénesis auricular. Niveles altos de BNP parecen aumentar la actividad espontánea de las venas pulmonares⁷. En estudios experimentales, los niveles elevados de BNP parecen desempeñar un rol en el aumento de la frecuencia de despolarizaciones en miocitos de animales de laboratorio. El BNP pudiera por sí solo incrementar la conducción a lo largo de la aurícula⁸.

El automatismo supraventricular excesivo se encuentra entre las arritmias más frecuentes en la población. Este trastorno se encuentra presente hasta en el 15% de los adultos de mediana y avanzada edad. A medida que se incrementa el aumento del automatismo supraventricular, aumenta el riesgo de fibrilación auricular, infarto cerebral o muerte⁹.

Un número incrementado de contracciones auriculares prematuras ha demostrado ser un factor predictivo de fibrilación auricular incidental. El automatismo supraventricular excesivo se asoció con un incremento del 60% en las tasas de mortalidad e infarto cerebral⁸.

El origen y el mecanismo de los complejos ectópicos supraventriculares no están claros, pero podrían originarse desde las venas pulmonares y actuar como sustratos perpetuadores de fibrilación auricular. Por otro lado, este automatismo aumentado podría estar determinado genéticamente o podría ser una manifestación temprana de hipertensión arterial o alguna otra cardiopatía estructural subyacente que eleve las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

La fibrilación auricular, el estadio final de dichas alteraciones, es la arritmia sostenida más común. Se asocia con una mortalidad incrementada y es un riesgo mayor para morbilidad cardiovascular, incluyendo falla cardíaca y eventos cerebrovasculares isquémicos. Su presentación es heterogénea, y se asocia siempre a cardiopatía estructural. Debido a que se conoce que la fibrilación auricular conduce a remodelado eléctrico y mecánico, es complicado distinguir los factores que predisponen a la aparición de la arritmia, de los cambios fisiopatológicos que produce la fibrilación auricular en sí misma.

2.3 Relación del péptido natriurético con los cambios estructurales auriculares

El volumen indexado de la aurícula izquierda refleja el valor de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y guarda una fuerte correlación con los valores que se obtienen de manera invasiva¹⁰.

Como es conocido, el volumen auricular izquierdo, junto con las determinaciones de péptido natriurético, son considerados como marcadores de la función miocárdica global y están recomendados para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada¹⁰. El aumento del volumen de la aurícula izquierda traduce disfunción auricular izquierda y se correlaciona con la severidad y el tiempo de evolución de la disfunción diastólica, lo que condiciona un incremento en el riesgo cardiovascular¹¹.

En la disfunción diastólica, los incrementos en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo aumentan la tensión parietal llevando hacia la distensión de la aurícula y al incremento de su volumen. La relación entre los niveles de péptido natriurético y el volumen indexado de la aurícula izquierda en pacientes con función sistólica disminuida está claramente establecida, sin embargo, esta relación no está completamente determinada cuando se han estudiado pacientes con fracción de expulsión conservada¹⁰. Esto se debe a un gran número de factores que distorsionan la correlación que existe entre el BNP y los cambios estructurales de la aurícula izquierda^{10,11}.

Múltiples factores influyen sobre las concentraciones del péptido natriurético: empezando por la edad, que se ha demostrado que impacta de forma significativa e independiente en la concentración del BNP en pacientes con función sistólica conservada¹⁰. Otros factores tales como el índice de masa corporal, la función sistólica del ventrículo izquierdo, el estrés parietal diastólico, la función renal y la hemoglobina sérica^{1,2,10,11,12,13,14} también pueden modificar la secreción y la

concentración del BNP. Incluso pequeñas elevaciones de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo pueden incrementar los niveles de péptido natriurético, sin que esto traduzca cambios en el volumen de la aurícula izquierda¹⁵.

Por lo tanto, el BNP y el volumen de la aurícula izquierda no se afectan de manera similar en pacientes estables con función sistólica conservada, mientras que los niveles de péptido natriurético se ven afectados por diversos factores, el volumen de la aurícula izquierda traduce de manera fidedigna la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, independientemente de la edad y el llenado mitral.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han logrado grandes avances en prevención primaria de patologías cardiovasculares como la aterosclerosis, hipertensión arterial y dislipidemia, sin embargo, consideramos que no nos encontramos en el mismo escenario al hablar de arritmias cardíacas, ya que no disponemos de suficientes marcadores que sirvan como predictores de las arritmias atriales, que tienen un efecto deletéreo en los pacientes, como son el flutter auricular, la taquicardia atrial y la fibrilación auricular. Esta última tiene especial interés por tratarse de la arritmia cardíaca más frecuente. Si bien se conoce a profundidad la relación existente entre los niveles de péptido natriurético y la función cardíaca global, no está totalmente claro si existe una correlación entre los niveles de BNP y los cambios en la arquitectura de la aurícula izquierda que puedan derivar en trastornos arritmogénicos auriculares, que finalmente determinen la presencia de eventos adversos cardiovasculares en pacientes que se encuentran asintomáticos.

De la revisión bibliográfica que hemos efectuado, encontramos que el aumento del volumen indexado de aurícula izquierda nos traduce un aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la existencia de una disfunción auricular establecida, por lo que el ecocardiograma, pese a ser el método de elección para el diagnóstico de la disfunción auricular, sería de utilidad una vez que el padecimiento ha empezado a causar alteraciones cardiovasculares en el paciente.

Dado que la secreción de BNP puede darse antes de que se modifique la arquitectura de la aurícula izquierda, consideramos una oportunidad para determinar si existe una relación entre los cambios en la arquitectura de la aurícula izquierda, traducidos por alteraciones del volumen auricular, aumento de los niveles de BNP y la presencia de arritmias auriculares aparentemente inocuas, que sirvan como sustrato para el desarrollo de otras arritmias auriculares deletéreas para el paciente, como la fibrilación auricular, el flutter auricular o la taquicardia atrial, trastornos que condicionan deterioro de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, y que a su vez, sirven de sustrato eléctrico y mecánico en la progresión y el establecimiento de estos padecimientos.

Consideramos necesario analizar la relación que tienen los niveles de BNP, el volumen de la aurícula izquierda y la presencia o no de arritmias auriculares, para determinar si el BNP puede utilizarse como un marcador predictivo para el desarrollo de arritmias que deterioren el estado cardiovascular de los pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN

La terapéutica de arritmias auriculares como fibrilación auricular, flutter auricular y taquicardia atrial ofrece un amplio espectro de alternativas; desafortunadamente en el momento en que se realiza la intervención terapéutica, el proceso fisiopatológico está bien establecido y se enfoca en evitar la aparición de complicaciones, principalmente cardiovasculares y cardioembólicas, disminuir tasas de mortalidad y detener el deterioro en la calidad de vida, resultando muchas veces costo-efectivo para el paciente y su entorno.

Es necesario considerar un abordaje donde se trate de detectar a aquellos pacientes que se encuentren asintomáticos, tomando como punto de referencia las arritmias auriculares que no causan deterioro estructural o hemodinámico, a fin de que se puedan tomar las medidas para evitar la progresión a padecimientos que comprometan su salud cardiovascular.

Consideramos que, al estudiar la correlación entre los niveles de péptido natriurético, las alteraciones de la morfología auricular y la presencia de arritmias auriculares consideradas no deletéreas para el paciente, se podrá proporcionar un marcador que nos permita realizar prevención primaria. Una herramienta costo-efectiva que permita incrementar la cobertura en prevención primaria y por otro lado el manejo precoz.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Los niveles séricos elevados de BNP pueden predecir la incidencia de arritmias auriculares en pacientes hipertensos mayores de 40 años?

¿Los niveles elevados de BNP pueden predecir aumento del volumen indexado de aurícula izquierda en pacientes con diagnóstico de HAS mayores de 40 años?

6. HIPÓTESIS:

Existe una correlación de tipo predictivo entre los niveles séricos de BNP y la incidencia de arritmias auriculares en el monitoreo electrocardiográfico de 24 horas en pacientes con diagnóstico de HAS mayores de 40 años, independientemente de los cambios en el volumen indexado de la aurícula izquierda

Existe una relación de tipo predictivo entre los niveles séricos de BNP y el volumen indexado de la aurícula izquierda en pacientes con diagnóstico de HAS mayores de 40 años

HIPÓTESIS NULA:

- El BNP no predice la incidencia de arritmias auriculares en pacientes hipertensos mayores de 40 años.
- El BNP no predice la incidencia de valores anormales de volumen indexado de la aurícula izquierda en pacientes con diagnóstico de HAS mayores de 40 años.

7. OBJETIVOS GENERALES:

1. Determinar la correlación entre los niveles séricos de BNP y la incidencia de arritmias auriculares en el estudio Holter de 24 horas, en pacientes hipertensos mayores de 40 años
2. Determinar la correlación entre los niveles séricos de BNP y el volumen indexado de la aurícula izquierda determinado mediante ecocardiografía 2D

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar si la relación entre los niveles elevados de BNP e incidencia de arritmias auriculares es de tipo predictiva
2. Determinar si la relación entre los niveles elevados de BNP y la incidencia de aumento de volumen indexado de aurícula izquierda es de tipo predictiva

8. METODOLOGÍA

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte transversal, observacional y descriptivo

8.2 POBLACIÓN

Pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de hipertensión arterial, asintomáticos, que acudan al servicio de Consulta Externa del Hospital General de México y que cumplan con los criterios de inclusión.

8.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calcula una muestra de 68 pacientes para una población mayor de 600, para un coeficiente de confiabilidad del 90% y un margen de error del 10%.

8.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 40 años o más, con diagnóstico de hipertensión arterial, que se encuentren asintomáticos al momento del estudio
2. Fracción de expulsión mayor al 50% sin alteraciones de la motilidad global o segmentaria
3. No registrar antecedentes de insuficiencia cardiaca

8.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 40 años
2. Pacientes con cardiopatía estructural distinta a la cardiopatía hipertensiva sistémica
3. Pacientes con FEVI menor a 50%
4. Historial de insuficiencia renal crónica
5. Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
6. Enfermedad valvular de moderada a severa
7. Pacientes con historia de insuficiencia cardiaca o que cursen con cuadro de insuficiencia cardiaca al momento del estudio
8. Pacientes con cardiopatía isquémica
9. Pacientes con historia de cáncer o que hayan recibido tratamiento con quimioterapia que requiera evaluación de la función sistólica
10. Cualquier alteración de la conducción intraventricular
11. Calidad insuficiente para medición ecocardiográfica

8.6 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se utilizó el programa estadístico informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), compilación 1.0.0.800 para Mac OS.

9. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

9.1 Variables obtenidas del ecocardiograma^{16,17}

9.1.1 Fracción de Expulsión Ventricular Izquierda: (dependiente, cuantitativa): definida como el porcentaje de volumen telediastólico que se expulsa como gasto sistólico. Valor Normal: 52 – 74%. Obtenida mediante ecocardiograma transtorácico, utilizando el equipo General Electric Vivid i, en las ventanas apicales estándar según las recomendaciones de la guía de cuantificación de cavidades cardíacas y la guía de disfunción diastólica de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se cuantifica mediante método de Simpson en 4 y 2 cámaras.

9.1.2 Volumen indexado de aurícula izquierda (dependiente, cuantitativa): Se obtiene calculando el volumen biplano mediante la fórmula de área-longitud e indexándolo de acuerdo a área de superficie corporal. La medición se realiza según las recomendaciones para la evaluación de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Valor normal: 16 - 34 mL/m²

9.2 Variables obtenidas de los niveles séricos de BNP¹⁸

9.2.1 Péptido natriurético tipo B (independiente, cuantitativa): se determinará en muestra venosa periférica mediante inmunoensayo con equipo Biosite, previo consentimiento informado del motivo de su determinación. Se tomaron 2 ml de sangre total en un tubo con EDTA o plasma congelado conservado con EDTA en aquellos casos en que no sea posible procesar la muestra inmediatamente. Escala de medición: pg/ml. Valores normal < 20 pg/mL

9.3 Variables obtenidas del monitoreo electrocardiográfico de 24 horas (dependientes, cuantitativas)¹⁹

9.3.1 Extrasístoles auriculares: latido prematuro con Intervalo R-R reducido al 25% o menos, precedido de onda p y con QRS menor a 0.12 segundos.

9.3.2 Extrasístoles auriculares infrecuentes: menos de 70 extrasístoles auriculares en 24 hora

9.3.3 Extrasístoles auriculares frecuentes: más de 70 extrasístoles auriculares en 24 horas

9.3.4 Episodio de fibrilación auricular/flutter auricular/taquicardia atrial: cualquier episodio duración de 30 segundos o más

10.RESULTADOS

De un total de 545 pacientes por año que acuden a consulta externa de hipertensión arterial del Hospital General Eduardo Liceaga, se seleccionaron 86 sujetos durante los meses de noviembre y diciembre de 2017. Se excluyeron 18 pacientes, 15 por edad y 3 por encontrarse con datos de falla cardiaca aguda descompensada en el momento del examen (figura 1). La edad promedio fue de 61 ± 12.7 años y un poco más de la mitad de los pacientes fueron de sexo femenino (38, 55%), con un total de 30 pacientes de sexo masculino (30, 45%). Las características generales de la muestra obtenida se resumen en la tabla 1. Todos los pacientes tuvieron historial de hipertensión arterial controlada. El BNP promedio fue de 75.9 ± 143.23 pg/ml (rango normal < 20 pg/ml). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de $61 \pm 17.9\%$, el volumen indexado de la aurícula izquierda fue de 25.3 ± 8.9 ml/m².

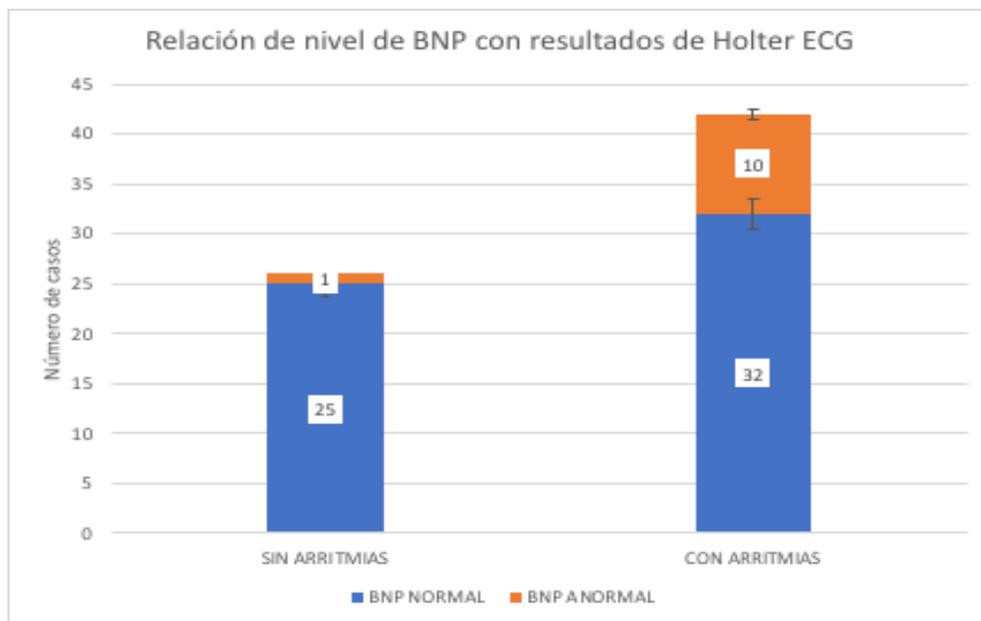
En cuanto a los datos obtenidos del monitoreo electrocardiográfico de 24 horas, 33 pacientes mostraron menos de 70 extrasístoles auriculares en 24 horas, 24 pacientes presentaron más de 70 contracciones auriculares prematuras en 24 horas, y 11 pacientes tuvieron episodios de fibrilación auricular. No se registraron otros eventos de arritmias auriculares en el presente estudio.

Cincuenta y cinco (77%) pacientes se encontraba en tratamiento antihipertensivo a base de monoterapia con inhibidor de la ECA, antagonista de los receptores de ATII,

beta bloqueadores, bloqueantes de los canales de calcio o diuréticos, 13 pacientes estaban recibiendo terapia combinada y 2 pacientes no se encontraban en tratamiento antihipertensivo.

En el análisis del nivel de péptido natriurético cerebral por debajo de los 20 pg/ml, se encontraron 25 pacientes (36%) con holter de 24 horas sin alteraciones (normal o con menos de 70 extrasístoles auriculares), mientras que 1 paciente (1%) presentó alteraciones del holter (más de 70 contracciones auriculares prematuras o fibrilación auricular. EL BNP por encima del valor de corte de 20 pg/ml tuvo 32 pacientes (47%) con monitoreo de ECG sin alteraciones y 10 pacientes (14%) con holter con alteraciones significativas (tabla 2, figura 2).

Figura 2. Relación de los niveles de BNP y presencia de arritmias auriculares



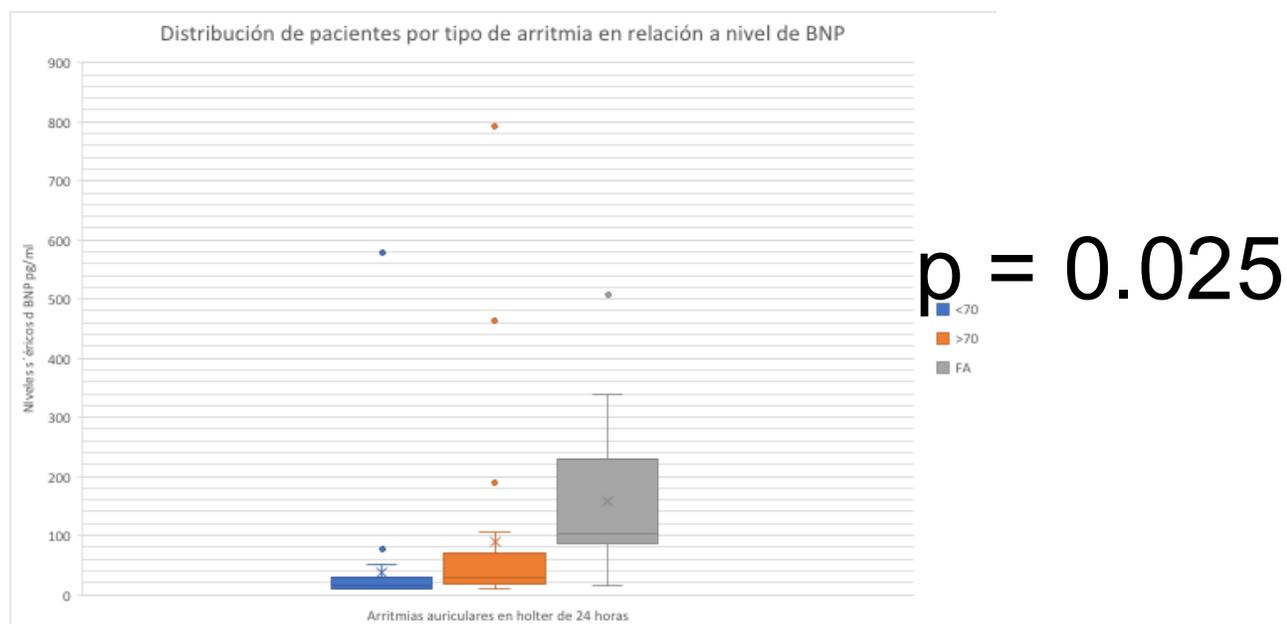
$p = 0.02$

En el análisis de la relación de péptido natriurético cerebral y el volumen indexado de aurícula izquierda, se encontró 24 pacientes (35%) con BNP menor a 20 pg/ml, con estructura auricular normal, 2 pacientes (2%) presentaron volumen indexado mayor a 34 ml/m². Treinta y tres pacientes (49%) tuvieron BNP y volumen indexado aurícula izquierda por debajo de los valores de corte. Diez pacientes (14%) tuvieron valores por encima del punto de corte de BNP y volumen indexado auricular izquierdo.

Al realizar el análisis descriptivo de las variables, se encontró una asociación significativa ($p=0.028$) entre los pacientes con más de 70 extrasístoles auriculares en el monitoreo de ECG de 24 horas (figura 2), así como los que tuvieron episodios de fibrilación auricular con niveles incrementados de BNP. Al realizar el análisis según el resultado obtenido en el monitoreo electrocardiográfico, se puede observar que la presencia de fibrilación auricular se relaciona con valores más altos de BNP, como también la presencia de más de 70 contracciones auriculares prematuras, en menor medida (figura 3).

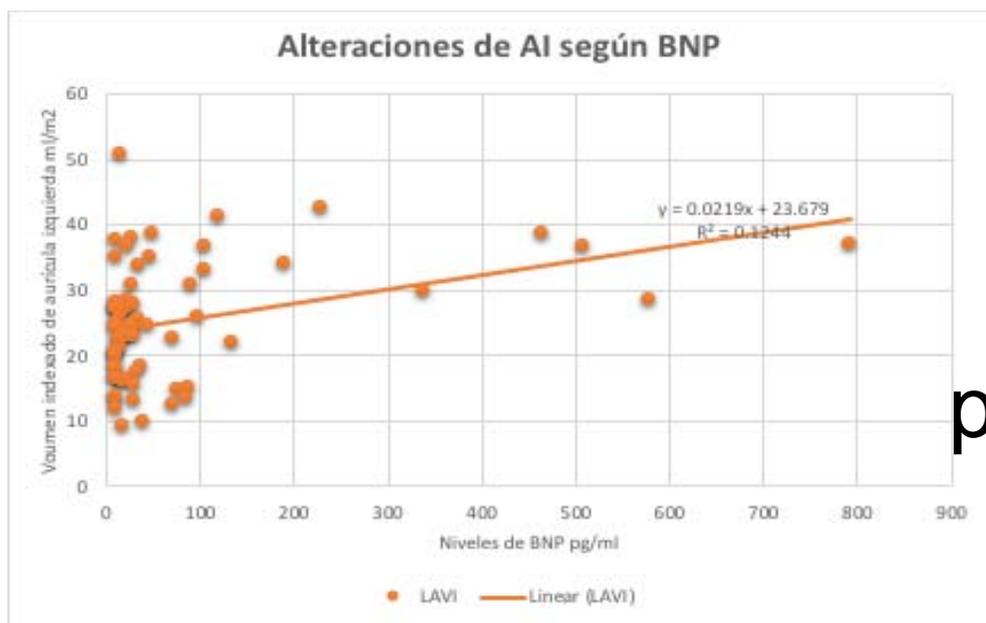
No se demostró una asociación significativa con los niveles de BNP con el volumen indexado de aurícula izquierda ($p=0.122$), sin embargo, se pudo observar que la distribución de las arritmias auriculares guarda una relación lineal con valores incrementados de BNP (figura 4, figura 5).

Figura 3. Distribución de casos por tipo de arritmia encontrada, en relación con niveles séricos de BNP



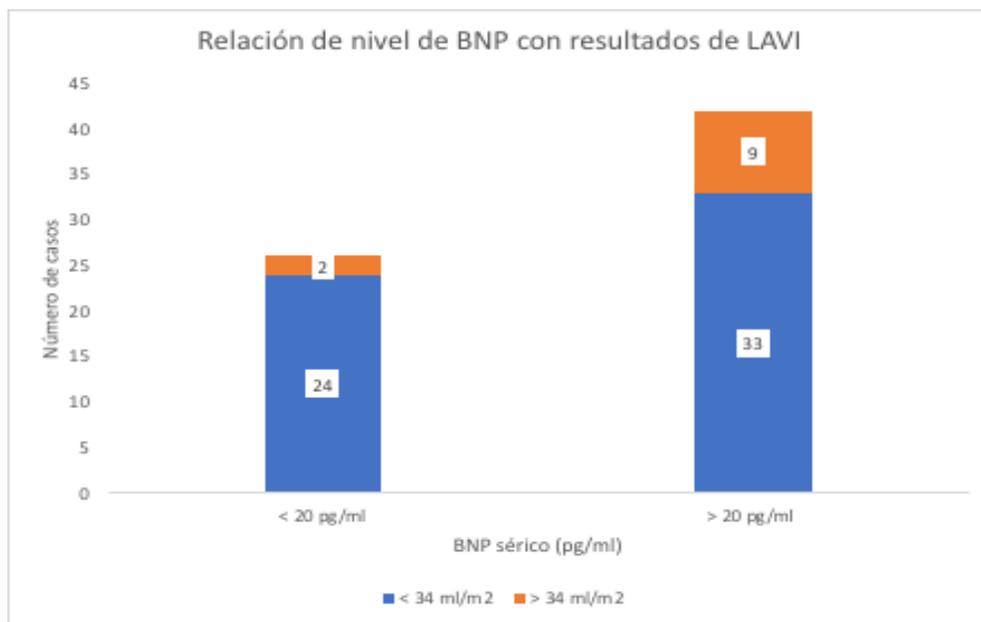
En el análisis de regresión lineal (tabla 4), se encontró una correlación significativa entre los niveles de péptido natriurético cerebral y la presencia de arritmias auriculares ($p=0.011$). De igual manera, la dilatación de la aurícula izquierda, traducida en el incremento de su volumen indexado, se relaciona de forma significativa con la elevación del BNP ($p=0.003$), siendo este el factor que más se ve correlacionado con la elevación del péptido natriurético. La fracción de expulsión no tuvo correlación lineal con los niveles de BNP ($p=0.558$).

Figura 4. Distribución del tamaño de aurícula izquierda según niveles de BNP



p = 0.122

Figura 5. Distribución del nivel de BNP con resultados de LAVI



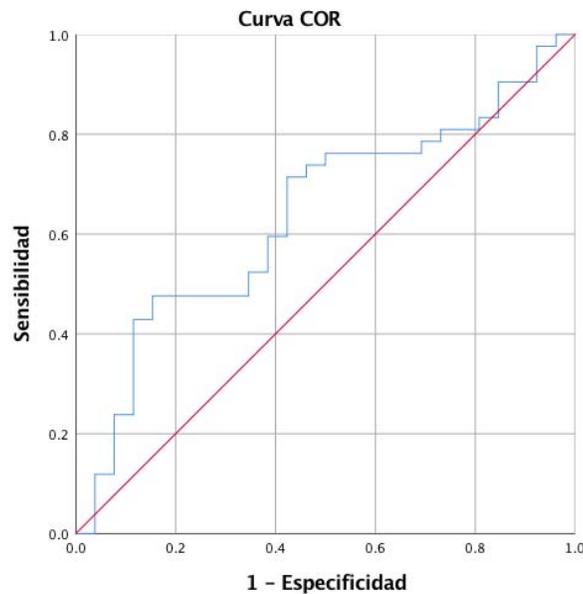
p = 0.12

Finalmente, se realizó un análisis con curva ROC (Característica Operativa del Receptor) en ambas variables para determinar la habilidad predictiva del BNP para detectar la ocurrencia de arritmias auriculares o dilatación de aurícula izquierda,

mediante el área bajo la curva (AUC), presentado con un 95% de intervalo de confianza.

El análisis de la curva ROC mostró utilidad predictiva del BNP para arritmias auriculares (AUC = 0.718, 95% CI 0.595 - 0.841, $p = 0.003$) (figura 6), mientras que la utilidad predictiva del BNP para dilatación auricular izquierda no fue significativa (AUC = 0.637, 95% CI 0.058 - 0.502, $p = 0.058$) (figura 7).

Figura 6. Análisis de curva ROC para el BNP vs LAVI



Área bajo la curva

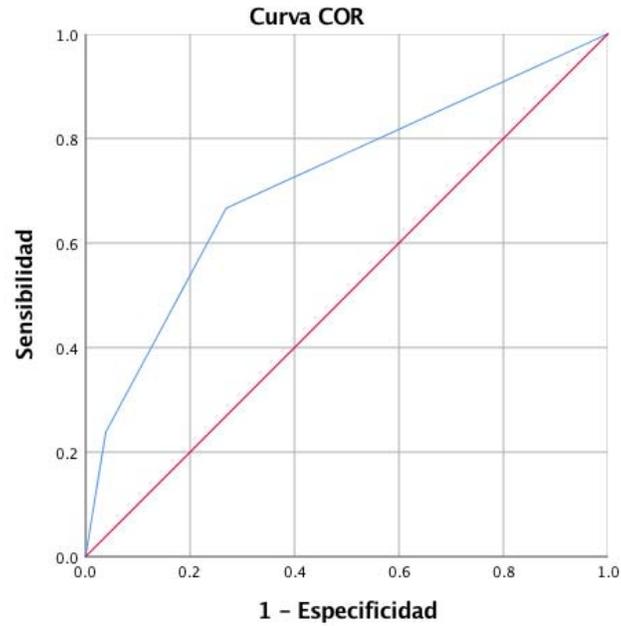
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: LAVI

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.637	.069	.058	.502	.772

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 7. Análisis de curva ROC para el BNP vs Holter



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva

VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: HOLTER

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.718	.063	.003	.595	.841

Las variables de resultado de prueba: HOLTER tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una fuerte correlación entre los niveles de BNP y la incidencia de arritmias auriculares, siendo estadísticamente significativa, y que al análisis de regresión lineal mostró una correlación significativa entre el nivel de BNP y la presencia de alteraciones significativas en el holter de 24 horas. La evidencia encontrada confirma que la relación entre los niveles de BNP y las arritmias auriculares es de tipo predictiva.

Estos resultados corroboran la información existente sobre la relación entre los valores incrementados de BNP y la incidencia de fibrilación auricular. El estudio Framingham reportó riesgo elevado de fibrilación auricular asociado con niveles altos de BNP, basándose en el hallazgo de 68 casos de fibrilación auricular en un periodo de seguimiento de 5 años (4).

La evidencia obtenida del estudio Framingham revela que los niveles elevados de BNP predijeron el diagnóstico de fibrilación auricular incluso hasta 16 años después de seguimiento, lo que sugiere que las elevaciones del péptido podrían preceder al inicio de la arritmia. Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman esa información, adicionalmente podemos sostener que el BNP puede ser utilizado para predecir otras arritmias auriculares, no solamente fibrilación auricular.

Los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio revelan que los niveles de BNP se encuentran elevados antes del inicio de enfermedad sintomática, y puede utilizarse como predictor de arritmias auriculares. Además, podría ser utilizado como marcador de predisposición de una enfermedad de fondo y jugar un rol en su patogénesis.

Conocidos la carga médica e inclusive financiera que representa la fibrilación auricular, el enfoque en la prevención primaria, dirigida en especial contra las arritmias auriculares, consideradas inocuas para el individuo, es una meta que aún no se ha explorado lo suficiente. La determinación de los niveles de BNP podría proveer una manera efectiva de estratificar a individuos en riesgo que se beneficiarían de monitoreo más cercano o de recibir terapia farmacológica de forma más temprana.

Este estudio tuvo como segundo objetivo determinar si había algún signo detectable de cambios estructurales de la aurícula izquierda en el grupo estudiado. Al buscar la asociación entre el BNP elevado y la dilatación de la aurícula, no se encontró una relación significativa entre las dos variables. Sin embargo, existe una fuerte correlación con significancia estadística entre los niveles de BNP elevados y los cambios estructurales en la aurícula, esto debido a que gran parte de los pacientes con valores normales de volumen auricular tienen niveles elevados de BNP. Este

hallazgo puede explicarse porque el incremento del volumen auricular y las alteraciones en la contracción, incluso durante el ritmo sinusal, se relacionan más a las arritmias auriculares que a las elevaciones de los niveles de BNP, afirmación que se pudo confirmar al analizar el área bajo la curva del volumen de aurícula izquierda con péptido natriurético.

Los hallazgos respaldan la hipótesis de que los valores de BNP se encuentran elevados en los sujetos con dilatación de la aurícula izquierda incluso antes del inicio de los síntomas, pero no permiten confirmar que el nivel elevado de BNP tenga relación de tipo predictivo con la dilatación de la aurícula izquierda.

12. CONCLUSIONES

1. Se encontró una correlación significativa entre los niveles séricos de BNP y la incidencia de arritmias auriculares en los sujetos estudiados
2. No se encontró una correlación significativa entre los niveles de BNP y las alteraciones estructurales de la aurícula izquierda
3. La asociación entre los niveles elevados de BNP y la incidencia de arritmias auriculares es de tipo predictiva, se requieren estudios adicionales para determinar si el BNP es sólo un marcador de alteraciones auriculares o si está directamente involucrado en la patogénesis
4. Pese a que se encontró una relación lineal significativa, la evidencia encontrada en nuestra investigación no encontró una relación predictiva entre los valores de BNP y el volumen indexado auricular
5. En pacientes hipertensos mayores de 40 años, podría incluirse el BNP como marcador para detección de pacientes en riesgo de incidencia de arritmias auriculares
6. El holter electrocardiográfico de 24 horas puede utilizarse en pacientes hipertensos mayores de 40 años con alteraciones de BNP para detección temprana de arritmias auriculares
7. El rastreo ecocardiográfico puede ser de alto beneficio y el primer paso como tamizaje de arritmias auriculares para la prevención primaria

13. APENDICE Y GRÁFICAS

Figura 1. Selección de pacientes para la muestra

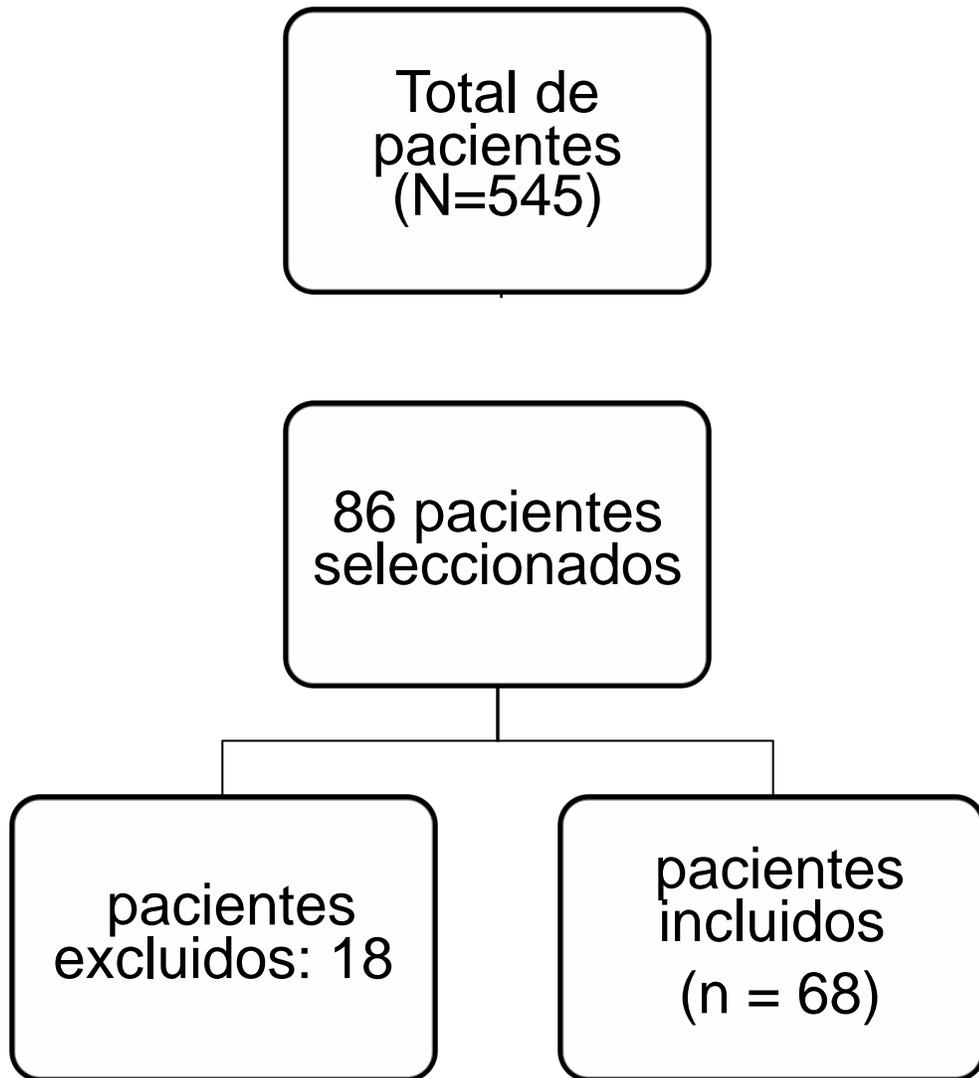


Tabla 1. Características clínicas de los pacientes del estudio

Variable	Pacientes (N=68)	Valor de p
Características básicas		
Edad (años)	61 ± 12.7	
Masculino/femenino	30/38	
Área de superficie corporal	1.7 ± 0.13	
Ecocardiograma transtorácico		
Fracción de expulsión VI %	61 ± 7.9	
Volumen indexado de AI	25.3 ± 8.9	0.122
Bioquímicos		
Péptido natriurético tipo B (pg/ml)	75.9 ± 143.23	
Arritmias detectadas en holter ECG 24 horas		
Menos de 70 extrasístoles auriculares/24 horas	33 (49%)	
Más de 70 extrasístoles auriculares/24 horas	24 (35%)	0.028
Fibrilación auricular	11 (16%)	0.028
Flutter auricular	0	
Tratamiento		
Monoterapia	55 (77%)	
Inhibidor de la ECA	41 (60%)	
ARA II	16 (25%)	
Bloqueador beta	5 (7%)	
Bloqueante canales Ca ²	3 (4%)	
Diurético	1 (1%)	
Combinación	13 (20%)	
Ninguno	2 (3%)	

Tabla 2. Relación de resultados de holter de 24 horas según niveles séricos de BNP

	Holter sin alteraciones	Holter con alteraciones	Total
BNP < 20 pg/ml	25 (36%)	1 (1%)	26
BNP > 20 pg/ml	32 (47%)	10 (14%)	42
Total	57	11	68

Tabla 3. Relación de resultados de volumen aurícula izquierda según niveles séricos de BNP

	LAVI < 34 ml/m ²	LAVI > 34 m/m ²	Total
BNP < 20 pg/ml	24 (35%)	2 (2%)	26
BNP > 20 pg/ml	33 (49%)	9 (14%)	42
Total	57	11	68

Tabla 4. Regresión univariada y multivariada para cada variable para BNP como predictor de arritmias auriculares e incremento del volumen indexado de aurícula izquierda

Variables	Análisis Univariado		Análisis multivariado	
	Coefficiente R	p	Coefficiente B	p
Fracción de expulsión VI	0.072	0.558	-.004	0.558
Volumen indexado de AI	0.353	0.003	0.022	0.003
Alteraciones Holter ECG	0.508	0.01	0.555	0.01

14. REFERENCIAS

1. Vincent E. Friedewald, John C. Burnett, James L. Januzzi, William C. Roberts and Clyde W. Yancy, "The Editor's Roundtable: B-Type Natriuretic Peptide", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 101, no. 12, 2008, pp. 1733-1740.
2. Lori B. Daniels and Alan S. Maisel, "Natriuretic Peptides", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 50, no. 25, 2007, pp. 2357-2368.
3. K. K. Patton, P. T. Ellinor, S. R. Heckbert, R. H. Christenson, C. DeFilippi, J. S. Gottdiener and R. A. Kronmal, "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study", *Circulation*, Vol. 120, no. 18, 2009, pp. 1768-1774.
4. T.J Wang, M.G Larson and D Levy, "Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death", *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 39, no. 6, 2004, p. 1357.
5. G. S. Francis, C. Benedict, D. E. Johnstone, P. C. Kirlin, J. Nicklas, C. S. Liang, S. H. Kubo, E. Rudin-Toretsky and S. Yusuf, "Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)", *Circulation*, Vol. 82, no. 5, 1990, pp. 1724-1729.
6. K. Yamamoto, J. C. Burnett, M. Jougasaki, R. A. Nishimura, K. R. Bailey, Y. Saito, K. Nakao and M. M. Redfield, "Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy", *Hypertension*, Vol. 28, no. 6, 1996, pp. 988-994.
7. YUNG-KUO LIN, YAO-CHANG CHEN, YI-ANN CHEN, YUNG-HSIN YEH, SHIH-ANN CHEN and YI-JEN CHEN, "B-Type Natriuretic Peptide Modulates Pulmonary Vein Arrhythmogenesis: A Novel Potential Contributor to the Genesis of Atrial Tachyarrhythmia in Heart Failure", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 27, no. 12, 2016, pp. 1462-1471.
8. Z. Binici, T. Intzilakis, O. W. Nielsen, L. Kober and A. Sajadieh, "Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Increased Risk of Atrial Fibrillation and Stroke", *Circulation*, Vol. 121, no. 17, 2010, pp. 1904-1911.
9. Jeremy Springer, John Azer, Rui Hua, Courtney Robbins, Andrew Adamczyk, Sarah McBoyle, Mary Beth Bissell and Robert A. Rose, "The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors", *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, Vol. 52, no. 5, 2012, pp. 1122-1134.
10. Marie-Perrine Jaubert, Sébastien Armero, Laurent Bonello, Alexane Nicoud, Pascal Sbragia, Franck Paganelli and Stéphane Arques, "Predictors of B-type

- natriuretic peptide and left atrial volume index in patients with preserved left ventricular systolic function: An echocardiographic-catheterization study", *Archives of Cardiovascular Diseases*, Vol. 103, no. 1, 2010, pp. 3-9
11. Hyungseop Kim, Dong-Whan Jun, Yun-Kyeong Cho, Chang-Wook Nam, Seong-Wook Han, Seung-Ho Hur, Yoon-Nyun Kim and Kwon-Bae Kim, "The Correlation of Left Atrial Volume Index to the Level of N-Terminal Pro-BNP in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction", *Echocardiography*, Vol. 25, no. 9, 2008, pp. 961-967.
 12. Yoshitaka Iwanaga, Isao Nishi, Shinichi Furuichi, Teruo Noguchi, Kazuhiro Sase, Yasuki Kihara, Yoichi Goto and Hiroshi Nonogi, "B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 47, no. 4, 2006, pp. 742-748.
 13. Hisham Dokainish, Rafael Gonzalez, W. Bryan Hartley, Angel Caldera, Santhosh Koshy, Ranjita Sengupta and Nasser M. Lakkis, "Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide Levels to Predict Left Ventricular Filling Pressures in Patients With Body Mass Index >35, 31 to 35, and ≤30 kg/m²", *The American Journal of Cardiology*, Vol. 100, no. 7, 2007, pp. 1166-1171.
 14. Boyoung Joung, Jong-Won Ha, Young Guk Ko, Seok-Min Kang, Se-Joong Rim, Yangsoo Jang, Namsik Chung, Won-Heum Shim and Seung-Yun Cho, "Can pro-brain natriuretic peptide be used as a noninvasive predictor of elevated left ventricular diastolic pressures in patients with normal systolic function?", *American Heart Journal*, Vol. 150, no. 6, 2005, pp. 1213-1219.
 15. Christopher P. Appleton, James M. Galloway, Mark S. Gonzalez, Mohammed Gaballa and Michael A. Basnight, "Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 22, no. 7, 1993, pp. 1972-1982.
 16. Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton, Benjamin F. Byrd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A. Flachskampf, Thierry C. Gillebert, Allan L. Klein, Patrizio Lancellotti, Paolo Marino, Jae K. Oh, Bogdan Alexandru Popescu and Alan D. Waggoner, "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *Journal of the American Society of Echocardiography*, Vol. 29, no. 4, 2016, pp. 277-314.
 17. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Steven A. Goldstein, Tatiana Kuznetsova, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Michael H. Picard, Ernst R. Rietzschel, Lawrence Rudski, Kirk T. Spencer, Wendy Tsang and Jens-Uwe Voigt, "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging", *Journal of the American Society of Echocardiography*, Vol. 28, no. 1, 2015, pp. 1-39.e14.
 18. H.-N. Kim and J. L. Januzzi, "Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure", *Circulation*, Vol. 123, no. 18, 2011, pp. 2015-2019.

19. D. Wallmann, D. Tuller, K. Wustmann, P. Meier, J. Isenegger, M. Arnold, H. P. Mattle and E. Delacretaz, "Frequent Atrial Premature Beats Predict Paroxysmal Atrial Fibrillation in Stroke Patients: An Opportunity for a New Diagnostic Strategy", *Stroke*, Vol. 38, no. 8, 2007, pp. 2292-2294.