

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FUNDACION CLINICA MEDICA SUR

**"Importancia del péptido natriurético tipo B (PNB)
en la evolución hospitalaria de los pacientes con
infarto agudo al miocardio sin elevación del
segmento ST"**

T E S I S

Para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. Marco Alejandro Chacón Mercado

ASESOR DE TESIS

DR. OCTAVIO GONZALEZ CHON

REVISION METODOLOGICA

DR. NORBERTO CHAVEZ TAPIA

MEXICO. D. F.

2004



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.

HOJA de Vos.Bos.





Dr. Misael Uribe Esquivel

Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Luis Guevara González

Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera

Subdirector de enseñanza
Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Octavio González Chon

Director de Cardiología
Profesor Asesor de Tesis
Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

**Médica
Sur**
Fundación Clínica

2 0 SET 2004

DIRECCION ACADEMICA
PUENTE DE PIEDRA No. 150
COL. TORIELLO GUERRA
C.P. 14050

A Reyna, por su amor, impulso e inspiración

A Regina, por traer nueva fuerza y luz

A mis padres y hermanos por hacerme lo que soy

A Octavio González, mi maestro y amigo

A Sandra García, consejera y amiga

Índice

1. Introducción	1
1.1 Marco Histórico	1
1.2 Estructura bioquímica y propiedades	2
1.3 Efectos farmacológicos	4
1.4 Patogenia de las neuro-hormonas en la falla cardiaca	6
1.5 Implicaciones Clínicas	8
1.6 PNB en los síndromes coronarios agudos	9
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	16
4. Objetivo	18
5.1 Objetivo General	18
5.2 Objetivos secundarios	18
5. Hipótesis	20

6. Material y Métodos	21
6.1 Tipo de Estudio	21
6.2 Criterios de Inclusión	21
6.3 Criterios de Exclusión	22
6.4 Variables de interés	22
6.5 Clase funcional de la NYHA	23
7. Análisis Estadístico	24
8. Resultados	26
9. Discusión	32
10. Bibliografía	35

1. Introducción

1.1 Marco Histórico

La historia de la investigación de los péptidos natriuréticos se puede encontrar hacia 1956 cuando los primeros estudios usando microscopía electrónica mostraron pequeños gránulos en las aurículas similares a aquellos que se podían observar en las glándulas endocrinas.¹ Al mismo tiempo, la vasopresina, el sistema renina-angiotensina-aldosterona eran reconocidos como reguladores de la natriuresis, y se pensaba que había otra sustancia que jugaba un papel importante en esta regulación, ante el desconocimiento de esta, se le denominaba como “tercer factor”. También se sabía, desde le punto de vista clínico, que la natriuresis ocurría después de ataques supraventriculares por lo que se ligo al “tercer factor” con el corazón.²

En 1981 Bold³ encuentra que inyectando un extracto de miocardio atrial se puede causar una respuesta rápida y potente de natriuresis. La hipótesis para este estudio fue basada en el hecho de que el número de gránulos fluctuaba con el volumen intravascular, por lo tanto se pensó que esto gránulos tenían influencia en la regulación de la volemia. Posteriormente Currie⁴ hace el descubrimiento de que esta propiedad natriurética se correlacionaba con la relajación intestinal, lo que llevó a montar un modelo experimental usando células de intestino que permitió

purificar y caracterizar las sustancias y evaluar su actividad; de esta manera, se identifica y se le da nombre a la primera de esta familia: el *péptido natriurético atrial*.²

En los siguientes años se llevaron a cabo múltiples estudios con el objetivo de identificar otras sustancias de acción similar logrando aislar otras dos diferentes: el péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide, BNP*) y el péptido natriurético tipo C (*PNC*). Estudios subsecuentes demostraron que el BNP a pesar de haber sido aislado inicialmente del cerebro se encontraba de forma primordial en los ventrículos del corazón, por lo que a partir de esta información se decidió renombrar al *péptido natriurético atrial* como *péptido natriurético tipo A* (PNA) y al *péptido natriurético cerebral* como *péptido natriurético tipo B* (PNB) para evitar confusiones en la naturaleza y papel de cada una de estas sustancias; además de esto, hoy sabemos que tanto el PNA como el PNB se secretan tanto en aurículas como en ventrículos por lo que se les conoce en conjunto como péptidos natriuréticos cardíacos.

1.2 Estructura Bioquímica y propiedades

Cada péptido natriurético es codificado por un gen diferente pero muestran propiedades exon-intron similares que sugieren un ancestro evolutivo común. En los humanos, los genes del PNA y el PNB están colocados a 8 kilobases de distancia en el cromosoma 1 mientras que el

péptido natriurético tipo C (PNC) se codifica en el cromosoma 2 lo que marca una conservación evolutiva entre los péptidos de origen cardíaco y el de origen cerebro-vascular.

Cada gen produce una pro-hormona o proteína precursora. El PNA es sintetizado como un proteína de 126 amino-ácidos que produce después una fracción amino-terminal de 96 amino-ácidos y una carboxi-terminal de 28 amino-ácidos, esta última, es el péptido biológicamente activo y tiene una vida media menor que el fragmento amino-terminal. De forma similar el PNB es producido por una proteína precursora de 108 amino-ácidos que es fraccionada a una porción biológicamente activa de 32 amino-ácidos carboxi-terminal y un fragmento amino-terminal de 76 amino-ácidos (Tabla 1).⁵

Gen (pro-hormona)	Péptido Maduro	Cromosoma	Distribución	Fenotipo
NPPA	PNA 28 aa	1p36.2	Aurícula Ventriculos	Hipertensión
NPPB	PNB 32 aa	1p36.2	Cerebro Ventriculos	Fibrosis miocárdica
NPPC	PNC 22 aa, 53 aa	2	Cerebro, ovario, útero, testículos, epidídimo	No reportado

Tabla 1: Características de los péptidos natriuréticos. PNA (péptido natriurético tipo A) NPB (péptido natriurético tipo B), PNC (péptido natriurético tipo C), NPPA (pro-hormona de PNA, NPPB (pro-hormona de PNB), NPPC (pro-hormona de PNC).

Los péptidos tienen como propiedad en común una unión bisulfuro que les da una forma de anillo (Figura 1). Los amino-ácidos en la estructura en anillo están altamente conservados y es necesaria para la unión a su receptor, mientras que las porciones terminales tanto amino

ADH (hormona antidiurética) y ACTH (hormona liberadora de corticotropina). Hormonas como la vasopresina, endotelina y las catecolaminas promueven la liberación de PNA y PNB que junto con el eje RAA comprenden el sistema de control neuro-humoral del aparato cardiovascular.

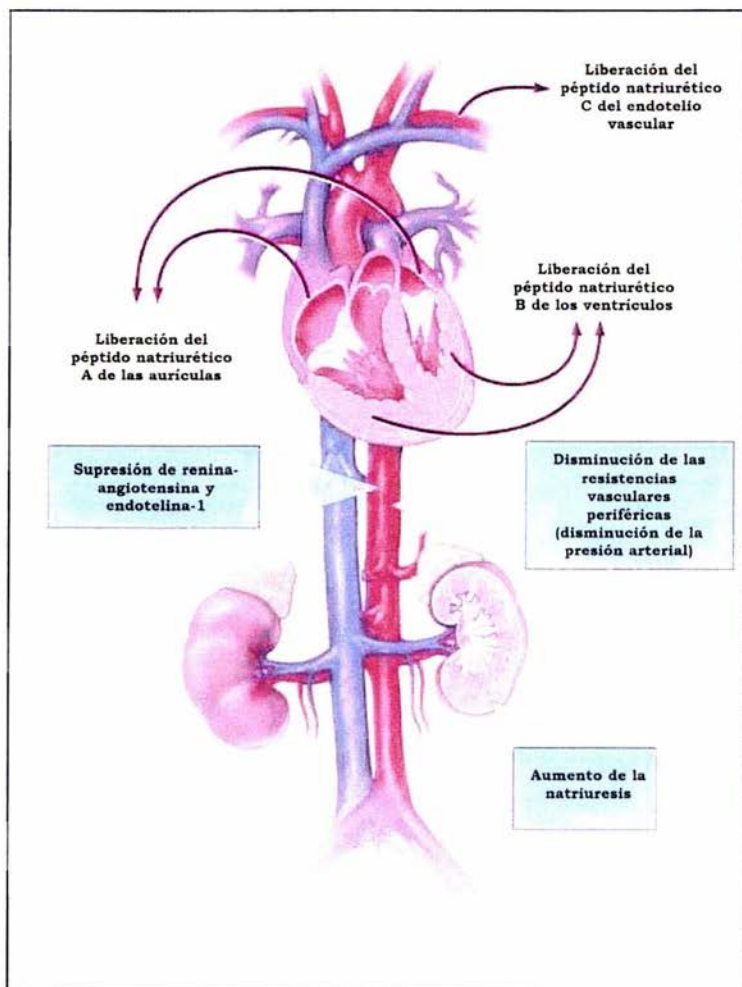


Figura 2: Liberación y acción de los péptidos natriuréticos
NEJM 2002;347:158

El PNA y el PNB son antagonistas importantes del eje RAA, en la falla cardiaca, el PNA reduce la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares periféricas mientras que aumenta el volumen-latido, aumenta las respuestas natriurética y diurética inhibiendo a la vez la producción de renina, aldosterona y norepinefrina. El PNA contribuye a la vasorelajación y la natriuresis sin activar otras neuro-hormonas vasoconstrictoras ni tampoco vías nerviosas simpáticas. El PNB muestra un patrón farmacológico similar pero sin reducir los niveles de norepinefrina, y con otros efectos benéficos indirectos como la mejoría en el consumo de oxígeno del corazón debido a la vasodilatación coronaria sin aumentar el trabajo miocárdico.

1.4 Patogenia de las neurohormonas en la falla cardiaca

El papel patogénico del eje RAA y el sistema nervioso simpático ha despertado gran atención debido a sus efectos deletéreos en la adaptación neuro-humoral en la falla cardiaca. Estos sistemas hormonales contribuyen a los síntomas y la progresión de la enfermedad y su bloqueo produce marcada mejoría clínica y pronóstica; signos y síntomas como la taquicardia, vasoconstricción periférica y la sobrecarga de volumen son el resultado de la activación tanto del sistema nervioso simpático como del eje RAA. La activación β -adrenérgica crónica por la norepinefrina lleva a una regulación a la baja de los receptores adrenérgicos β -1, lo que reduce la contractilidad y promueve la disfunción y pérdida de los cardiomiocitos

estimulando apoptosis y taquicardia que llevan posteriormente a cardiomiopatía.⁸

Aunque el efecto patológico de las neuro-hormonas esta ya bien establecido, el concepto de que todas las hormonas activadas en la falla cardiaca son deletéreas ha sido modificado. Claramente, los péptidos natriuréticos, incluyendo el PNB, son una respuesta benéfica como lo demostró un modelo experimental en el que la función cardiovascular se deterioró de forma importante con la administración de un antagonista de los receptores de los péptidos natriuréticos. La administración de este tratamiento en este modelo tuvo diferentes efectos patológicos incluyendo: retención de sodio prematura, repuesta natriurética inadecuada, expansión de volumen, activación del eje RAA y aumento de las presiones de llenado de las cavidades cardiacas.⁹

Además de los efectos benéficos directos, también se sabe que los péptidos natriuréticos ejercen una acción antagónica sobre neuro-hormonas tóxicas. Esta acción contra-reguladora del PNA y PNB tienen gran relevancia clínica. Estudios básicos demostraron que los péptidos natriuréticos disminuyen la liberación de renina e inhiben la secreción de endotelina-1 (potente vasoconstrictor), así como inhibición o regulación de la respuesta del sistema nervioso simpático.^{10, 11}

1.5 Implicaciones Clínicas

Una de las facetas más importantes del perfil fisiopatológico de los péptidos natriuréticos es la magnitud de su fluctuación en sus concentraciones plasmáticas en diversos estados patológicos. Para el PNB, los niveles circulantes pueden llegar a incrementarse hasta en 1000 veces de su valor basal. Un aspecto importante de los péptidos natriuréticos cardiacos en pacientes con disfunción cardiaca es que induce una respuesta natriurética, dicha propiedad ha sido explotada de forma terapéutica. El PNA recombinante ha sido usado en Japón como parte del tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).^{2,12}

Por otro lado se ha encontrado que la medición cuantitativa de los péptidos natriuréticos puede ser de uso importante para evaluar el grado de disfunción cardiaca.^{13,14} Los niveles plasmáticos de PNA y PNB están elevados en pacientes con ICC, pero los niveles de PNB correlacionan mejor con la severidad de la falla ventricular izquierda, incluso, la secreción y los niveles de este péptido se han logrado asociar con componentes individuales de la función cardiaca (contracción sistólica, disfunción diastólica), sin embargo, dadas sus propiedades de ser una hormona cardiovascular secretada principalmente en el corazón en respuesta a una serie de estímulos tanto neuro-hormonales como hemodinámicos; se reconocen los niveles circulantes de PNB como un marcador que sirve para valorar la función cardiaca de forma global.^{15,16}

La marcada activación de los péptidos cardíacos en estados de falla cardíaca sobrepasa lo visto en otros estados patológicos. Además, el PNB correlaciona directamente con la clase funcional según la escala de la *New York Heart Association (NYHA)*; con mediciones hemodinámicas (presión diastólica final del ventrículo izquierdo) y de forma inversamente proporcional con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ante esto, no es difícil entender que se puede correlacionar también con tasas de mortalidad en esta población.¹⁷ Así, el seguimiento de los niveles de PNB correlaciona de forma estrecha con el deterioro de la función cardíaca, sin embargo, a pesar de tener efectos fisiológicos favorables, el PNB no está presente en concentraciones lo suficientemente adecuadas o no existe un efecto lo suficientemente benéfico para proveer una compensación adecuada.

1.6 PNB en los síndromes coronarios agudos

Después de la descripción del PNB en pacientes con falla cardíaca crónica, muchas investigaciones se enfocaron en las implicaciones clínicas de esta activación neuro-humoral en el infarto agudo del miocardio (IAM). Las concentraciones de PNB se elevan rápidamente en las primeras 24 horas después de un IAM y luego tiende a estabilizarse. Los pacientes con infartos extensos, tienen un segundo pico de elevación aproximadamente 5 días después reflejando probablemente el proceso de remodelamiento.¹⁸ Cuando se mide de 1 a 7 días post-infarto, puede identificar pacientes con

riesgo de presentar disfunción del ventrículo izquierdo, falla cardiaca y muerte súbita.^{14, 19}

Estos estudios iniciales del PNB en los síndromes coronarios agudos (SICA); eran pequeñas series de casos y controles limitados principalmente a pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SCAST), en los que parece haber menos disfunción ventricular izquierda. Más recientemente, el valor pronóstico del PNB se ha extendido para incluir pacientes con angina inestable y síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASESST), como es el caso de un estudio publicado por Omland²⁰ en el que demostró que los pacientes que murieron por esta última causa tenían niveles más altos de PNB que aquellos que sobrevivieron.

En un estudio piloto en el que se dio seguimiento a 2525 pacientes del estudio OPUS-TIMI 16 (*Orbofiban in Patients with Unstable coronary Síndromes*) en los que el PNB fue medido aproximadamente 40 horas después de la aparición de los síntomas, las tasas de muerte y falla cardiaca después de 10 meses aumentaron de forma directamente proporcional con los niveles plasmáticos medidos de esta neurohormona.²¹ Esta asociación se observó a través de todo el espectro de los SICA incluyendo los que eran con o sin elevación del segmento ST, angina inestable, con o sin elevación de troponinas y con o sin datos clínicos de

insuficiencia cardiaca. En un análisis multivariado la asociación entre PNB y mortalidad fue independiente de la edad, la función renal, la evidencia de falla cardiaca, la elevación del ST, y los niveles de troponina I (TrI) y proteína C-reactiva (PCR).²²

El PNB difiere de otros biomarcadores usados para la estratificación de riesgo en los SICA como las troponinas y la CPK-MB (*creatininfosfocinasa fracción MB*), en que esta es una hormona contrarreguladora que puede jugar un papel activo en la lesión isquémica. Los niveles de PNB pueden reflejar el tamaño o la severidad de la isquemia cuando todavía no ha ocurrido necrosis. Algunas teorías apoyan esta hipótesis: 1) en un infarto provocado de forma experimental, el PNB está aumentado no solo en el sitio del infarto, si no en todo el tejido miocárdico,²³ 2) los niveles de PNB se han encontrado elevados de forma transitoria durante una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) no complicada, aun cuando no hubiera cambio de las presiones de llenado²⁴ y 3) los niveles de PNB aumentan durante el ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria, y la magnitud de la elevación aumenta de forma proporcional con el tamaño del territorio afectado.²⁵

En un estudio de Sadanandan²⁶ y colaboradores a partir del TACTICS-TIMI 18, describen una correlación entre los niveles de PNB y la severidad de las lesiones coronarias por angiografía en pacientes con

angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De 276 pacientes 43 tuvieron unos niveles de PNB > de 80 pg/dl (cifra especificada como valor de cohorte en estudios previos²⁷), y estos tuvieron una mayor estenosis (76% vs 68% p 0.004), un menor flujo en la arteria responsable (p 0.018) y lesiones mas proximales en la arteria descendente anterior como responsables de la isquemia (44% vs 30% p 0.06). Estos resultados sugieren que los niveles elevados de PNB pueden asociarse a mayor severidad y extensión del territorio isquémico.

De esta forma, la pregunta que surge es si el PNB debe medirse de forma rutinaria; pero para que un biomarcador entre a la practica clínica diaria debe cumplir algunos criterios. Primero, que pueda ser medido de forma inmediata, de buena calidad a un precio razonable, segundo, que mejore el valor diagnóstico y pronóstico de otras pruebas ya establecidas y finalmente, que el resultado ayude a guiar las decisiones terapéuticas en los pacientes. Las troponinas son un ejemplo de biomarcadores que cumplen con estos criterios en pacientes con SICA: pueden ser medidos de forma rápida y precisa, facilitan el diagnóstico de IAM y puede ayudar a tomar decisiones terapéuticas (intensidad de terapia anti-agregante, anti-trombótica, intervencionismo, etc.).^{28, 29}

En pacientes con SICA, el PNB añade importante información pronóstica, pero hasta la fecha no sabemos como esta información debe

ser utilizada para modificar las decisiones clínicas. Sabiendo que los niveles del PNB se asocian a la disfunción del ventrículo izquierdo y por lo tanto a la extensión de la enfermedad coronaria; podemos deducir que un paciente que se presenta con SICA sin elevación del ST y con niveles altos de PNB, será beneficiado por la terapia de reperfusión temprana, aunque en el estudio TACTICS (*Treat Angina with Agrpastat and determine Costs of Therapy with Invasive or Conservative Strategies*)- TIMI 18, esta hipótesis se descarta al no encontrar diferencias significativas de la intervención temprana en los pacientes con niveles altos de PNB.³⁰

2. Planteamiento del Problema

La evaluación adecuada del paciente que acude con dolor precordial en un proceso intensivo y costoso³¹. Para el tratamiento efectivo de estos pacientes es indispensable un diagnóstico temprano y preciso³². En las últimas tres décadas, la definición diagnóstica para el infarto agudo del miocardio ha evolucionado y hoy día se reconocen los criterios propuestos por la *Organización Mundial de la Salud*: 1) historia de dolor agudo, severo y prolongado en la zona precordial, 2) presencia de cambios significativos en el electrocardiograma y 3) elevación de las enzimas cardíacas. De estas últimas, las troponinas son las que con mayor especificidad y sensibilidad ayudan a establecer el diagnóstico del IAM y de acuerdo a sus concentraciones dan una visión de la extensión del daño miocárdico; así también estudios como el GUSTO III³³ le han dado valor pronóstico a las troponinas encontrando una relación directamente proporcional entre sus niveles y la mortalidad a los 30 días.

Después de un infarto agudo al miocardio se ha observado también que hay una elevación en las concentraciones séricas del PNB en relación directa con la extensión del tejido afectado y lo coloca como marcador de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, también su aumento correlaciona de forma inversamente proporcional con la fracción de eyección.

¿El PNB puede ser un marcador de isquemia miocárdica?, ¿El PNB puede predecir el desarrollo de falla ventricular?, ¿El PNB esta en relación con los niveles de troponinas?, ¿Los niveles séricos de PNB tienen implicaciones pronosticas en la evolución del IAM?

3. Justificación

La consecuencia hemodinámica inmediata del infarto agudo al miocardio incluye disfunción sistólica y diastólica, la disfunción sistólica es secundaria a la pérdida de la función contráctil del miocardio infartado o isquémico.³⁴ De forma experimental en un periodo de 1 a 3 minutos, la alteración contráctil progresa de la asincronía (pérdida temporal de la secuencia de contracción) hacia la hipocinesia (disminución del movimiento) y la acinesia (ausencia total de movimiento).³⁵ Esta pérdida de la función contráctil resulta en una disminución de la eyección sistólica, un volumen tele-sistólico alto, aumento en el volumen tele-diastólico con un aumento secundario de la presiones de llenado. La disfunción diastólica generalmente precede a la sistólica la cual es caracterizada por un aumento transitorio de la distensibilidad diastólica para después caer debido en parte a la depleción de adenosin-trifosfato y la infiltración de fluido inflamatorio.³⁶

La falla cardíaca se desarrolla cuando se pierde la función del ventrículo izquierdo en 30% o más de lo normal lo cual ocurre generalmente en minutos u horas dentro de la evolución de un infarto extenso. Aun con la oclusión completa de una arteria coronaria, solo el 60 a 70% de la región isquémica llega a la necrosis comprometiendo la función cardíaca solo de forma transitoria (24 a 72 h).³⁷

Las enzimas cardíacas han sido utilizadas para el diagnóstico del infarto agudo al miocardio demostrando que existe un daño estructural del corazón de tal manera que libera estas sustancias a la circulación, pero no permiten evaluar las consecuencias hemodinámicas que dicha lesión puede ocasionar en el paciente y es difícil predecir las posibles complicaciones del evento. El péptido natriurético tipo B es una sustancia que se eleva de forma importante y responde ante los cambios hemodinámicos en las cavidades cardíacas. Al correlacionarse los niveles sanguíneos de PNB con la disfunción cardíaca y la facilidad de su medición a la cabecera del paciente, lo hacen un método que puede resultar útil para predecir la evolución funcional y hemodinámica de un enfermo que sufre un infarto agudo al miocardio.

4. Objetivo

Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST en la estancia hospitalaria y clase funcional al egreso.

4.1 Objetivos Secundarios

1. Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y el tiempo de estancia en la unidad de cuidados coronarios.
2. Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y el tiempo de estancia hospitalaria
3. Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y la clase funcional de egreso hospitalario.
4. Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y los niveles séricos de CPK masa.
5. Determinar la correlación entre los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y los niveles séricos de Troponina I.

6. Determinar la correlación entre los niveles séricos de CPK masa y Troponina I a las 6, 12 y 24 h con los niveles séricos de PNB a las 48 h, 5 y 7 días.

5. Hipótesis

5.1 Hipótesis Nula

Los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST no se correlacionan con el tiempo de estancia hospitalaria y la clase funcional de egreso.

5.2 Hipótesis Alternativa

Los niveles séricos de PNB en pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST se correlacionan con el tiempo de estancia hospitalaria y la clase funcional al egreso.

6. Material y Métodos

El estudio se realizó en la Ciudad de México en la Fundación Clínica Médica Sur, hospital privado localizado al sur de la ciudad.

6.1 Tipo de Estudio

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional de la evolución hospitalaria de pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST.

Estudio que incluyó a 42 pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST en el periodo comprendido entre Octubre de 2003 y Enero de 2004.

6.2 Criterios de Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST que cumplieran con los siguientes criterios:
 - a. Clínicos: dolor característico o equivalentes anginosos (dolor atípico, disnea, síncope).
 - b. Bioquímicos: enzimas cardíacas elevadas
 - i. CPK total.
 - ii. CPK MB > 10% de la CPK total.

iii. Troponina I > 0.1 ng/ml.

c. Electrocardiográfico:

i. Normal.

ii. Lesión subendocárdica (desnivel negativo del segmento ST mayor a 1 mm en más de dos derivaciones contiguas).

iii. Isquemia subepicárdica (onda T invertida en más de dos derivaciones contiguas).

6.3 Criterios de Exclusión

1. Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
2. Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST clasificado como angina inestable.
3. Pacientes que se negaran a participar en el estudio.
4. Pacientes que fallecieron antes de su ingreso a la unidad coronaria.

6.4 Variables de Interés

1. Variables demográficas
 - a. Edad y sexo
 - b. Factores de riesgo coronario
2. Clase funcional de acuerdo a la *New York Heart Association*

3. Días de estancia en la Unidad de Cuidados Coronarios
4. Días de estancia hospitalaria
5. Niveles séricos de Péptido Natriurético tipo B
6. Niveles séricos de CPK masa
7. Niveles séricos de Troponina I

6.5 Clase funcional de la New York Heart Association³⁸

Clase I

No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea o palpitaciones.

Clase II

Limitación ligera de la actividad física. El enfermo no presenta síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea o palpitaciones.

Clase III

Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, estos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.

Clase IV

Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad en ausencia de síntomas. Estos pueden estar presentes incluso en reposo.

7. Análisis Estadístico

- ∞ Las características generales de la población se expresaron con medidas de tendencia central (media, desviación estándar, valor mínimo y máximo).
- ∞ Los valores de Péptido Natriurético tipo B, Troponina I, CPK masa y tiempos de estancia hospitalaria se dividieron por cuartiles.
- ∞ Se realizó un modelo multivariado de regresión logística ajustado para factores de mal pronóstico hospitalario y clase funcional (hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, Diabetes Mellitus, dislipidemia, edad e insuficiencia renal crónica), donde se correlacionaron los valores de PNB a las 24 y 48 h, 5 y 7 días con el cuartil mayor de estancia hospitalaria en unidad de cuidados coronarios y hospitalización, así como de la clase funcional grado IV (NYHA) considerando un nivel de significancia estadística < 0.05 .
- ∞ Por medio del análisis de riesgo relativo se determinó el incremento en la probabilidad de permanecer de forma prolongada en la unidad de cuidados coronarios y hospitalización, la presencia de clase funcional grado IV entre los sujetos con niveles de PNB el cuarto

cuartil en comparación con los del primer cuartil con intervalos de confianza de 95% con una significancia estadística < 0.05 ajustado para hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, dislipidemia, tabaquismo, edad e insuficiencia renal crónica.

- ∞ Por medio de un análisis de regresión lineal se determinó la correlación entre los niveles de PNB a las 24 h con los valores de Troponina I a las 6, 12 y 24 h con un valor de significancia estadística < 0.05 .

- ∞ Por medio de un análisis de regresión lineal se determinó la correlación entre los niveles de Troponina I a las 6, 12 y 24 h con los niveles de PNB a las 48 h, 5 y 7 días con un valor de significancia estadística < 0.05 .

8. Resultados

Se incluyeron un total de 42 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, de los cuales 33 (78.5%) fueron hombres y 9 (21.4%) fueron mujeres; la edad media del grupo fue de 62.93 años (± 12.52) con una edad mínima de 39 años y una edad máxima de 88 años (*Tabla 2*).

Edad (media \pm DE); [min-max]	62.93 \pm 12.52; [39-88]
Género	n (%)
Masculino	33 (78.57)
Femenino	9 (21.43)
Antecedentes	n (%)
Tabaquismo	3 (7.14)
Cardiopatía Isquémica previa	14 (33.33)
Diabetes mellitus	16 (38.09)
Hipertensión arterial	15 (35.71)
Dislipidemia	6 (14.28)
Insuficiencia renal crónica	4 (9.52)

Tabla 2: Características demográficas de la población.

Se midieron los niveles de Troponina I y CPK masa al ingreso y a las 6, 12 y 24 h. El péptido natriurético tipo B se midió de forma cuantitativa a las 24 y 48 h y a los 5 y 7 días, en la *Tabla 3* se especifican las medias con desviación estándar, mínimos y máximos del grupo.

Péptido natriurético B		<i>(media ± DE). [min-max]</i>
24 h		349.97 ± 335.37; [5-1180]
48 h		434.97 ± 414.86; [11-1300]
5 días		383.17 ± 419.170; [11-1300]
7 días		493.47 ± 422.98; [17-1300]
Troponina I		<i>(media ± DE). [min-max]</i>
Ingreso		1.29 ± 4.38; [0-26]
6 h		9.23 ± 19.62; [0-95]
12 h		10.22 ± 21.91; [0-109]
24 h		9.76 ± 20.32; [0-113]
CPK masa		<i>(media ± DE). [min-max]</i>
Ingreso		11.92 ± 26.17; [1-115]
6 h		33.58 ± 61.20; [0-239]
12 h		41.20 ± 97.53; [0-502]
24 h		24.37 ± 48.17; [1-245]

Tabla 3: Niveles séricos de Troponina I, CPK masa y Péptido natriurético tipo B.

Se midió el tiempo de estancia en la unidad de cuidados coronarios con una media del grupo de 3.7 días (\pm 2.68) y de estancia hospitalaria con una media de 6.2 días (\pm 3.49) (Tabla 4).

Estancia hospitalaria	<i>(media ± DE). [min-max]</i>
Unidad Coronaria	3.79 ± 2.68; [0-15]
Hospitalización	6.29 ± 3.49; [2-23]

Tabla 4: Tiempo de estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados coronarios

Así también se valoró la clase funcional al egreso de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* encontrando que 17 pacientes (40.4%) se egresaron con clase funcional I, 14 (33.3%) en clase funcional II, 7 (16.6%) en clase funcional III y 4 (9.5%) en clase funcional IV (Tabla 5).

<i>Evolución</i>	
Clase funcional NYHA	n (%)
I	17 (40.48)
II	14 (33.33)
III	7 (16.67)
IV	4 (9.52)

Tabla 5: Clase funcional al egreso

Posteriormente con estos datos, se realizó un análisis de regresión logística multivariado para correlacionar los niveles séricos de PNB a las 24 y 48 h con el tiempo de estancia hospitalaria y unidad de cuidados coronarios, así como con la clase funcional al egreso, ajustado a los factores de riesgo cardiovascular medidos (hipertensión arterial sistémica, edad, tabaquismo, dislipidemia e insuficiencia renal crónica) encontrando que niveles elevados de PNB se correlacionan con estancias mas prolongadas tanto en la UCC como en el hospital y con clases funcionales peores al egreso con cifras estadísticamente significativas (*Tabla 6, Figuras 3 y 4*).

<i>Variable</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PNB a las 24 h		
Estancia en piso	0.4577	0.006
Estancia en UCC	0.4846	0.003
Clase funcional	0.4820	0.003
PNB a las 48 h		
Estancia en piso	0.5693	0.001
Estancia en UCC	0.6031	0.001
Clase funcional	0.5387	0.001

Tabla 6: Análisis multivariado de la correlación entre los niveles de PNB, estancia hospitalaria y clase funcional (*PNB = péptido natriurético tipo B, UCC = unidad de cuidados coronarios*)

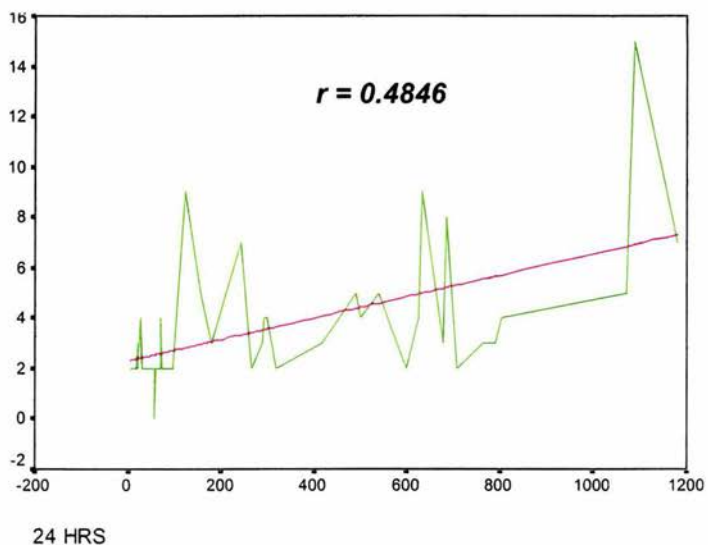


Figura 3: Correlación entre los niveles de PNB a las 24 h y el tiempo de estancia en UCC.

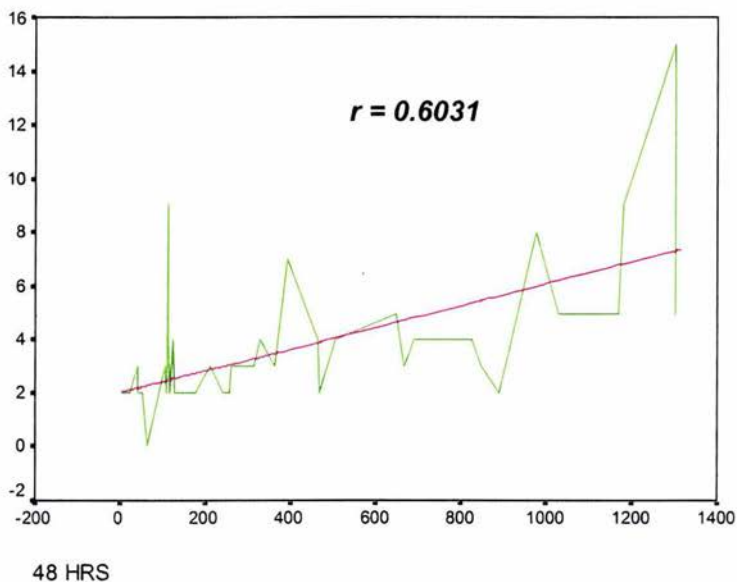


Figura 4: Correlación entre los niveles de PNB a las 48 h y el tiempo de estancia en la UCC.

Se analizó el riesgo de estancia hospitalaria prolongada comparando el primer cuartil de los niveles de PNB con los del cuarto cuartil encontrando un riesgo 36 veces mayor e estancia prolongada en la unidad de cuidados coronarios ($p < 0.05$) y en hospitalización de 6 veces en el cuarto cuartil ($p < 0.05$) a las 24 hrs y de 36 y 9 veces respectivamente a las 48 hrs ($p < 0,05$) (Tabla 7).

PNB	RR: [IC95%]	p
24 h		
UCC	36; [2.72-467.29]	0.001
Piso	6; [0.53-67.65]	0.05
48 h		
UCC	36; [2.72-367.29]	0.001
Piso	9; [0.80-100.14]	0.05

Tabla 7: Riesgo de estancia hospitalaria prolongada (estancia prolongada = Piso \geq 5 días, UCC \geq 3 días)

En el análisis de regresión lineal observamos que existe una correlación intermedia entre el valor PNB a las 24 h con los valores de CPK masa y Troponina I al ingreso, sin embargo no se observa ninguna correlación con los valores de CPK masa y Troponina I a las 6, 12 y 24 h (Tabla 8).

	CPK-MASA ingreso	CPK-MASA 6 h	CPK-MASA 12 h	CPK-MASA 24 h
PNB 24 h [r (valor p)]	0.416 (0.006)	0.057 (0.720)	-0.085 (0.598)	0.046 (0.779)
	Troponina I ingreso	Troponina I 6h	Troponina I 12h	Troponina I 24h
PNB 24 h [r (valor p)]	0.427 (0.05)	0.142 (0.369)	-0.016 (0.919)	0.025 (0.878)

Tabla 8: Correlación entre los niveles PNB a las 24 horas y con los niveles de troponina I y CPK-MASA al ingreso, 6 h, 12h y 24h.

Se observa una correlación moderada entre los valores de la Troponina I a las 6 y 24 h con los valores de PNB a los 7 días (Tabla 9). Teniendo significancia clínica dado que los niveles de PNB a los 7 días se correlacionan con la clase funcional al egreso de forma importante (r 0.6172; p 0.008).

	PNB-48h	PNB-5d	PNB-7d
CPK 6h	0.032	0.139	0.215
[r (valor de p)]	(0.840)	(0.571)	(0.323)
CPK 12h	-0.050	-0.024	0.130
[r (valor de p)]	(0.758)	(0.924)	(0.565)
CPK 24h	0.099	0.189	0.116
[r (valor de p)]	(0.543)	(0.452)	(0.608)
Troponina I 6h	0.106	0.093	0.461
[r (valor de p)]	(0.503)	(0.703)	(0.027)
Troponina I 12h	0.069	0.17	0.268
[r (valor de p)]	(0.667)	(0.946)	(0.228)
Troponina I 24h	0.146	0.019	0.473
[r (valor de p)]	(0.368)	(0.940)	(0.026)

Tabla 9: Correlación entre los niveles de CPK-MASA y troponina I a las 6h, 12h y 24 h, con los niveles de PNB a las 48h, 5d y 7d.

9. Discusión

Los síndromes coronarios agudos enmarcan una serie de eventos isquémicos continuos que van desde la angina de pecho sin elevación de marcadores séricos, hasta el infarto del miocardio. El común denominador de los síndromes coronarios agudos es el proceso fisiopatológico caracterizado por la ruptura de la placa aterosclerótica, alteraciones del tono vaso-motor arterial coronario, agregación plaquetaria y trombosis.³⁹ El pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos varía ampliamente y se han usado elementos como la clínica, el electrocardiograma y marcadores bioquímicos como predictores de la evolución de estos pacientes.

En estudios publicados recientemente se ha mostrado que el PNB puede proveer información pronóstica útil en este tipo de pacientes, sobre todo acerca de mortalidad a largo plazo⁴⁰, y como marcador de disfunción ventricular en pacientes sin síntomas de insuficiencia cardiaca.

En este estudio se demuestra la utilidad que puede tener la medición del péptido natriurético tipo B en los pacientes con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST y ser utilizado como factor pronóstico al corto plazo.

En el análisis de los resultados se puede observar una relación directamente proporcional de los niveles de PNB y el tiempo de estancia tanto en la unidad de cuidados coronarios como en la hospitalización total con cifras que resultan estadísticamente significativas. De la misma forma, niveles séricos altos de la hormona pueden predecir el nivel de clase funcional al egreso de los enfermos, independientemente de los factores de mal pronóstico por lo que se puede considerar como un marcador independiente de estancia prolongada y de deterioro clínico evaluado por medio de la escala funcional de la NYHA.

A pesar de el tamaño limitado de la muestra estudiada, el incremento tan importante del riesgo relativo de estancia prolongada tanto en la UCC como en hospitalización es importante tanto como los valores de PNB a las 24 y 48 h (*Tabla 7*), lo que nos indica que este riesgo se puede observar en la población en general particularmente para el periodo de estancia prolongada en la unidad de cuidados coronarios donde los intervalos de confianza son superiores a 2.

En cuanto a las enzimas cardiacas, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Troponina I a las 6 y 24 h con los niveles de PNB a los 7 días lo que puede resultar relevante desde el punto de vista clínico ya que son los tiempos en que cada uno encuentra su pico sérico y demuestra la relación entre el tejido dañado y la

repercusión hemodinámica que esta tiene independientemente de la terapéutica aplicada y de los factores de riesgo de mal pronóstico.

Cuando es evidente clínicamente, la falla cardiaca es factor de mal pronóstico en los pacientes con SICA y es signo de una falla ventricular significativa. El PNB se encuentra elevado tanto en pacientes con falla cardiaca franca y, como se ha demostrado, en pacientes en los que todavía las manifestaciones clínicas no son evidentes. La elevación del PNB puede marcar de forma temprana los cambios hemodinámicos derivados del daño celular miocárdico de tal manera de poder predecir que pacientes pueden desarrollar una peor evolución tanto en la estancia hospitalaria como en su estado clínico al egreso.

Aun así, queda por demostrar como estos datos y la información que surge de estudios como este, pueden modificar decisiones terapéuticas y conductas tanto durante el internamiento como en el seguimiento subsiguiente de estos pacientes en la consulta externa.

10. Bibliografia

- ¹ Kirsh B. Electron microscopy of the atrium of the Heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-111.
- ² Suzuki T, Yamasaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001;51:489-494.
- ³ De Bold AJ, Borenstein B, Veress AT. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;89-94.
- ⁴ Currie MG, S  ller DM, Cole BR. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria, *Science* 1983;221:71-73.
- ⁵ Kone B. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardio Res* 2001;51:429-441.
- ⁶ Nakagawa O, Ogawa Y, Itoch H. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence fro brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-1287.
- ⁷ Laragh JH. Atrial natriuretic hormona, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985;313:1330-1340.
- ⁸ Shinbane J, Wood M, Hensen D. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review pf animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-715
- ⁹ Chen HH, Lainchbury JG, Matsuda Y. Endogenous natriuretic peptides participate in renal and humoral actions of acute vasopeptidase inhibition in experimental mild heart failure. *Hypertension* 2001;38:187-191.
- ¹⁰ Akabane S, Matsushima Y, Matsuo H. Effects of brain natriuretic peptide on renin secretion in normal and hypertonic saline-infused kidney. *Eur J Pharmacology* 1991;70:241-247.

-
- ¹¹ Abramson BL, Ando S, Notarius CF. Effect of atrial natriuretic peptide on muscle sympathetic activity and its reflex control in human heart failure. *Circulation* 1999;99:1810-1815.
- ¹² Saito Y, Nakao K, Nishimura K. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987;76:115-124.
- ¹³ Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-469.
- ¹⁴ Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1963-1969.
- ¹⁵ Cowie MR, Struthers AD, Word DA. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
- ¹⁶ McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
- ¹⁷ Hobbs RE, Mills RM, Young JB. An update on nesiritide for treatment of decompensated heart failure. *Exp Opin Investig Drugs* 2001;10:935-942.
- ¹⁸ Morita E, Yasue H, Yoshimura M. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
- ¹⁹ Richards A, Nicholls M, Yandle T. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-1929.

-
- ²⁰ Omland T, de Lemos J, Morrow D. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-465.
- ²¹ de Lemos J, Morrow D, Bentley J. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
- ²² Sabatine M, Morrow D, de Lemos J, Gibson M. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-Type Natriuretic Peptide. *Circulation* 2002;105:1760-1763.
- ²³ Hama N, Itoh H, Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-1564.
- ²⁴ Tateishi J, Msutani M, Ohyanagi M. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-780.
- ²⁵ Maremoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptide during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995;88:551-556.
- ²⁶ Sadanandan S, Cannon C, Chekuri K, Murphy S, DiBattiste P. Association of elevated B-Type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and Non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:584-588.
- ²⁷ Morrow DA, de Lemos JA, Cannon CP, Sabatine MS. Evaluation of B-Type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-1272.

-
- ²⁸ Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-1220.
- ²⁹ Ottani F, Galvani M, Nicolini FA. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-927.
- ³⁰ Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS. Detection of cardiac neurohormonal activation complements cardiac troponin for predicting recurrent events in UA/NSTEMI: prognostic utility of BNP in TACTICS-TIMI18. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:304A
- ³¹ Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-1195.
- ³² Kahn SE. The challenge of evaluating the patients with chest pain. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1418-1419.
- ³³ Ohman EM, Armstrong PW, White HD. Risk stratification with a point of care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84:1281.
- ³⁴ McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left Ventricular remodeling after myocardial infarction : A corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;63:693.
- ³⁵ Forrester JS, Wyatt HL, da Luz PL. Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities. *Circulation* 1976;54:64.
- ³⁶ Tyberg JV, Forrester JS, Wyatt HL. An analysis of segmental ischemic dysfunction utilizing the pressure-length loop. *Circulation* 1974;49:748.
- ³⁷ Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972;46:640.
- ³⁸ Francis GS. Pathophysiology of the Heart failure clinical syndrome. EJ Topol, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.

³⁹ Shah PK. New insights in the patogénesis and prevention of acute coronary syndromes. Am J Cardiol 1997;79:17-23.

⁴⁰ Omland T, Persson A, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary síndromes. Circulation 2002;106:2913-2018.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**