



**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

**CARDIOLOGIA**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
“DR.EDUARDO LICEAGA”**

**“CORRELACION CLINICA, ECOCARDIOGRAFICA Y BNP EN  
PACIENTES CON ESTENOSIS AORTICA DEGENERATIVA  
SEGUIMIENTO EN UN AÑO”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

CAROLINA GASCA BELMAN

**Asesores:**

DR.RUBEN ARGÜERO SANCHEZ .

Asesor teórico.

DR.JOSE ARTURO MALDONADO VILLALÓN.

Asesor metodológico.

México, D. F. Julio del 2012



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**

**AGRADECIMIENTOS**

**ABREVIATURAS**

**RESUMEN4**

**INTRODUCCIÓN**

**MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES**

**JUSTIFICACION**

**OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL**

**OBJETIVOS ESPECIFICOS**

**HIPOTESIS**

## **MATERIAL Y METODOS**

**TIPO DE ESTUDIO**

**POBLACION EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

**CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

**VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION**

**RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS**

**IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO**

## **RESULTADOS**

## **DISCUSION**

## **CONCLUSIONES**

## **REFERENCIAS**

## ***ABREVIATURAS***

EA.- Estenosis Aórtica.

LDL.- lipoproteínas de baja densidad.

V I.-Ventrículo izquierdo

ECG.- electrocardiograma

ACC.- Colegio Americano de Cardiología.

AHA.- Asociación Americana del Corazón.

BNP.- Péptido natriurético cerebral. (Brayn Natriuretic peptid)

CFNYHA.-Clase funcional de insuficiencia cardiaca .Escala NYHA (New York Heart Association).

I.C.- Insuficiencia cardiaca

HVI.-Hipertrofia del ventrículo Izquierdo

SIV.- septum interventricular.

PP.- Pared posterior del Ventrículo izquierdo.

HAS.-Hipertensión arterial sistémica.

AVA.- área valvular aórtica

FEVI.- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

## ***RESUMEN***

Mientras el incremento en la esperanza de vida se relaciona en parte con el incremento de la incidencia de enfermedades valvulares degenerativas en los países industrializados, es decir en estrecha relación con la transición demográfica y epidemiológica. Las dos enfermedades valvulares más frecuentes en la actualidad son la estenosis aórtica calcificada y la insuficiencia mitral, mientras que se ha disminuido la incidencia de insuficiencia aórtica y la estenosis mitral. La edad avanzada se asocia con una frecuencia mayor de comorbilidades, que contribuyen al aumento del riesgo operatorio y hacen que la toma de decisiones para la intervención sea más compleja. La cuantificación del péptido natriurético cerebral (BNP) se correlaciona con la presión diastólica final ventricular izquierda y predice eventos cardiovasculares, en particular el conocimiento de su concentración sanguínea, determina en forma cuantitativa la severidad de la falla cardiaca. La cuantificación del BNP mostrará el valor predictivo para insuficiencia cardiaca en pacientes con Valvulopatía aórtica degenerativa.

Los niveles plasmáticos de BNP han mostrado relación directa con la gravedad de la estenosis aórtica, predictor de síntomas y sobrevida además de predecir pronóstico postoperatorio en pacientes con EA. Un estudio multicéntrico que utilizó en BNP como factor predictivo de insuficiencia cardiaca en pacientes con estenosis aórtica degenerativa además de relacionarlo con la sintomatología clínica y la evolución ecocardiográfica, donde se utilizó los niveles plasmáticos de BNP como predictor de riesgo antes de la cirugía de sustitución valvular aórtica y para optimizar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca y estenosis aórtica.

En este estudio en pacientes que acuden a la consulta externa de cardiología, en el Hospital General de México, el objetivo al igual que en el estudio anterior, se estudió la relación clínica, ecocardiográfica y los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con estenosis aórtica degenerativa y su valor predictivo para insuficiencia cardiaca y muerte de etiología cardiovascular.

# INTRODUCCIÓN

## *MARCO TEORICO.*

### **ESTENOSIS VALVULAR AORTICA DEGENERATIVA.**

Las cardiopatías valvulares son la causa de 10 a 20 % de todas las intervenciones de cirugía cardíaca. Aunque la prevalencia de enfermedad valvular reumática es muy baja en la actualidad en E.E. U.U. y Europa gracias a la prevención primaria de fiebre reumática, esta creciendo el número de adultos mayores con valvulopatía calcificada asociada a la edad. Aproximadamente dos tercios de todas las intervenciones de cirugía cardíaca consisten en una sustitución de la válvula aórtica, con más frecuencia por estenosis aórtica. Estudios recientes señalan que la disfunción valvular por calcificación asociada a la edad es la consecuencia final de una enfermedad activa y no del envejecimiento. <sup>(1)</sup>

La válvula aórtica separa el ventrículo izquierdo de la aorta y su función principal es evitar que la sangre expelida del ventrículo izquierdo regrese a éste. Se le conoce como semilunar debido a la forma de sus valvas. Está compuesta de tres elementos : el anillo, las valvas y las comisuras ; carecen de aparato subvalvular como lo tienen la mitral y la tricúspide .Las valvas son tres colgajos de tejido avascular que vistas desde el lado aórtico parecen bolsillos; están implantadas en las comisuras que es donde una valva se une con otra, a nivel de la unión sinotubular aórtica y son dos anteriores y una posterior, las anteriores tienen en su seno al ostium de la coronaria derecha por lo que a la posterior también se le llama no coronaria. A la mitad del borde del cierre de las valvas está un nódulo fibroso llamado de Arancio, que divide a la valva en dos segmentos de aspecto de luna creciente llamadas lúnulas; estas son los sitios de oposición de las valvas y como es de esperarse el área de los bordes libres de las valvas es redundante con respecto al orificio aórtico lo que permite la adecuada apertura y el cierre competente de la válvula. <sup>(1)</sup>

La estenosis valvular aórtica se ubica dentro de las patologías que condicionan obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

La obstrucción del flujo de salida del ventricular izquierdo se localiza con más frecuencia en la válvula aórtica. No obstante la obstrucción puede estar por encima de ella (estenosis supra valvular) o por debajo (estenosis subvalvular aislada), o por una miocardiopatía hipertrófica. La estenosis aórtica valvular tiene tres causas principales: una válvula bicúspide congénita con calcificación agregada, calcificación de una válvula tricúspide normal (estenosis aórtica degenerativa) y valvulopatía reumática. <sup>(1)</sup>

La estenosis aórtica calcificada relacionada con la edad, antes llamada senil o degenerativa es la causa más frecuente en la actualidad de estenosis aórtica en adultos. En un estudio poblacional ecocardiográfico 2% de las personas mayores de 65 años tenían estenosis aórtica calcificada franca, mientras que el 29% de la población presentaban una esclerosis valvular aórtica relacionada con la edad, sin estenosis, definida como engrosamiento irregular de los velos de la válvula aórtica detectado mediante ecocardiografía sin obstrucción relevante que representa un trastorno mas leve y o temprano. La valvulopatía calcificada, incluso en ausencia de obstrucción valvular, se asocia a un riesgo mayor de muerte cardiovascular e infarto al miocardio. Aunque en algún momento se creyó que era la consecuencia de años de esfuerzo mecánico normal en una válvula normal por lo demás ahora se piensa que este trastorno provoca cambios proliferativos e inflamatorios con acumulación de lípidos, activación de la enzima convertidora de angiotensina e infiltración de macrófagos y linfocitos T, que conduce a la formación de hueso de modo similar a la calcificación vascular. La calcificación progresiva, al principio en la base de las líneas de flexión, conduce a una inmovilización de las cúspides. La prevalencia de la estenosis aórtica calcificada también se eleva en pacientes con enfermedad ósea de Paget y enfermedad renal terminal. <sup>(1)</sup>

La estenosis aórtica calcificada relacionada con la edad comparte factores de riesgo con la calcificación anular mitral y ambos trastornos coexisten a menudo. Se han relacionado los polimorfismos genéticos con la presencia de EA calcificada como el receptor de vitamina D, alelos de interleucina 10 y alelo de la apolipoproteína E4. También se ha descrito una acumulación familiar de EA calcificada que hace sospechar una probable predisposición genética a la calcificación valvular. Los factores de riesgo de EA calcificada son similares a los de la aterosclerosis: colesterol LDL alto, Diabetes Mellitus, tabaquismo, Hipertensión arterial sistémica, también se ha relacionado la EA calcificada con marcadores inflamatorios y componentes del Síndrome metabólico. <sup>(1)</sup>

Todos los tipos de Estenosis aórtica se caracterizan por un estrechamiento progresivo el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Para mantener el gasto cardiaco ante un aumento de la poscarga, el ventrículo izquierdo ha de aumentar la presión sistólica, lo que incrementa la tensión de la pared del ventrículo izquierdo. En respuesta a esta sobrecarga de presión con aumento de la tensión de la pared el VI experimenta una hipertrofia concéntrica compensadora. El aumento del grosor de la pared del VI permite que se normalice la tensión de la pared de acuerdo a la ley de Laplace: tensión de la pared = (presión X radio)/ (2xgrosor). Sin embargo el aumento de la masa celular miocárdica y la fibrosis intersticial provoca disfunción diastólica. La función diastólica del VI viene determinada por las propiedades de relajación y distensibilidad, por lo tanto el aumento de la poscarga y la hipertrofia del ventrículo izquierdo reducen la distensibilidad disminuyen el llenado diastólico y el mantenimiento de una precarga del VI adecuada se hace más dependiente de la contracción activa de la aurícula izquierda. La contracción auricular izquierda cumple función especialmente importante en el llenado del VI sin una elevación concomitante de la presión Auricular izquierda media, esta función de bomba de refuerzo de la AI evita una subida de presiones venosa pulmonar y capilar pulmonar a cifras que podrían provocar congestión pulmonar, al mismo tiempo que mantiene la presión telediastólica del VI a nivel alto necesaria para una contracción efectiva del VI hipertrófico. La resistencia vascular sistémica contribuye también a la poscarga del VI total en adultos con EA. Una Hipertensión arterial sistémica asociada aumenta la carga ventricular total y puede afectar la evolución del grado de EA. Alrededor de un tercio de los adultos con EA presentan un grado de hipertensión pulmonar leve por elevación de la presión telediastólica del VI, mientras que aproximadamente 15% de los pacientes con EA presentan una Hipertensión Pulmonar más severa. Aunque el gasto cardiaco es normal en reposo, aumenta poco durante el ejercicio gracias a un aumento de la frecuencia cardiaca sin cambio en el volumen latido. A pesar de que el volumen latido no cambia, el flujo transvalvular aumenta por el acortamiento del periodo de eyección sistólico, de modo que la velocidad del chorro aórtico y el gradiente transvalvular aumentan de forma proporcional. <sup>(1)</sup>



Las manifestaciones cardinales de la estenosis aórtica adquirida son: angina de pecho, síncope, la disnea de esfuerzo e insuficiencia cardiaca.

En pacientes asintomáticos el curso de la EA se caracteriza por una fase de latencia durante la cual el paciente no presenta síntomas. Este periodo se asocia con una supervivencia casi normal. El riesgo de muerte súbita de causa cardiaca en los pacientes asintomáticos con EA crítica es inferior al 2% anual.

Aunque la causa subyacente ayuda a predecir la edad del comienzo de los síntomas, hay grandes variaciones individuales en la duración del periodo de latencia y en el ritmo subsiguiente de progresión de la enfermedad. <sup>(2)</sup>

Tras la aparición de síntomas de EA, la tasa de supervivencia disminuye notablemente a menos que se efectúe la sustitución valvular aórtica. Los pacientes con A) Angina tienen una tasa de supervivencia de 50% a los 5 años sin intervención quirúrgica, los pacientes con

B).-Síncope tienen una tasa de supervivencia de 50% a los 3 años, cuando hay

C).- Insuficiencia cardiaca la supervivencia es menos de 2 años si el tratamiento es médico. En los pacientes con EA grave sintomática puede ocurrir muerte súbita cardiaca en el contexto de hipotensión o arritmia por isquemia, Hipertrofia ventricular izquierda o trastorno funcional grave del ventrículo izquierdo. <sup>(2)</sup>

El comienzo de los síntomas indica que la afección ha progresado hasta una estenosis grave y anuncia la necesidad de proceder a la valoración quirúrgica. La manifestación clínica más frecuente en pacientes con estenosis aórtica en que se realiza seguimiento prospectivo es un descenso gradual de la tolerancia al ejercicio, cansancio o disnea de esfuerzo. El mecanismo de la disnea de esfuerzo puede ser la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con un ascenso excesivo de la presión telediastólica final que provoca congestión pulmonar. Otra posibilidad es que la disnea de esfuerzo se deba a la capacidad limitada para aumentar el gasto cardiaco durante el ejercicio. Una disnea de esfuerzo más pronunciada con ortopnea y disnea paroxística nocturna, reflejan distintos grados de Hipertensión venosa pulmonar. <sup>(2)</sup>

La angina afecta dos tercios aproximadamente de los pacientes con EA severa, la mitad de ellos con obstrucción coronaria relevante. En general imita la angina observada en los pacientes con enfermedad arterial coronaria porque suele estar provocada por el ejercicio y mejora en reposo. En los pacientes sin enfermedad arterial coronaria la angina se debe a una combinación de aumento de la demanda de oxígeno del miocardio hipertrofiado y reducción de la oferta de oxígeno secundaria a la compresión excesiva de los vasos coronarios, por aumento de las presiones diastólicas del VI, disminución de la perfusión miocárdica y aumento de la tensión de la pared. <sup>(2)</sup>

En pacientes con enfermedad arterial coronaria, la angina se debe a una combinación de ambos factores obstrucción arterial coronaria epicárdica con el desequilibrio de oxígeno característico de la EA.

El síncope se debe con más frecuencia a la reducción de la perfusión cerebral que ocurre durante el esfuerzo cuando la presión arterial desciende por la vasodilatación sistémica en presencia de un gasto cardíaco fijo. El síncope también se atribuye a función anormal del mecanismo barorreceptor en la EA severa, así como una respuesta vasopresora a una presión sistólica VI muy elevada durante el ejercicio. Los síntomas premonitorios de síncope son frecuentes. El síncope en reposo puede estar causado por fibrilación ventricular transitoria de la que el paciente se recupera en forma espontánea, por fibrilación auricular transitoria con pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular que disminuye bruscamente el gasto cardíaco o por bloqueo auriculo ventricular transitorio por extensión de la calcificación al sistema de conducción. <sup>(2)</sup>

Las maniobras esenciales para el diagnóstico clínico a la exploración física consisten en primer lugar en la palpación del pulso carotideo, el cual tiene las siguientes características: Amplitud baja con ascenso retrasado y elevación lenta llamado parvus et tardus. Sin embargo muchos adultos de edad avanzada con vasos no distensibles o con insuficiencia aórtica agregada no tienen este pulso característico. Si hay Hipertrofia ventricular izquierda y las dimensiones del VI son normales, el impulso apical no suele estar desplazado, es difuso y sostenido. Sin embargo se puede desplazar más tarde cuando hay disfunción sistólica del VI. La palpación de un impulso apical doble corresponde a falta de la distensibilidad del VI. Se puede palpar un frémito sistólico en el segundo espacio intercostal derecho. <sup>(2)</sup>

A la auscultación el soplo típico de la EA es un soplo sistólico expulsivo que tiene epicentro en el borde esternal superior derecho a nivel del segundo espacio, tiene su irradiación a cuello. Cuando las valvas son móviles puede haber chasquido de apertura aórtico que precede al soplo. A medida que aumenta la gravedad de la estenosis se alarga el soplo y alcanza su máximo más tardíamente en la sístole. <sup>(2)</sup>

El electrocardiograma típico de un paciente con EA grave aislada suele mostrar una anomalía auricular izquierda (80 % de los casos) e HVI (85% de los casos). La ausencia de HVI no excluye la presencia de EA crítica y la correlación entre los voltajes absolutos del ECG. Son frecuentes la inversión de la onda T y el descenso del segmento ST en las derivaciones con complejo QRS positivos. La fibrilación atrial afecta 10- 15% de los pacientes. Bloqueos AV están presentes solo en 5% de los pacientes. <sup>(2)</sup>

En la radiografía de Tórax el corazón suele tener tamaño normal o ligeramente aumentado con redondeo en el borde y la punta del ventrículo izquierdo, al menos que haya insuficiencia aortica agregada se observa cardiomegalia. La dilatación de la aorta ascendente es un hallazgo frecuente sobre todo el paciente con válvula aórtica bicúspide. En casi todos los adultos con EA con repercusión hemodinámica existe calcificación de la válvula aórtica pero no suele verse en la radiografía, se detecta por tomografía computarizada. La aurícula izquierda puede estar ligeramente aumentada de tamaño en pacientes con EA severa y puede haber signos radiológicos de hipertensión venosa pulmonar. <sup>(2)</sup>

La ecocardiografía doppler transtorácica es el método de elección recomendado por las directrices <sup>(3)</sup> del ACC/ AHA para establecer el diagnóstico, dar seguimiento, tratamiento de la EA. Con este método diagnóstico se logra obtener la morfología valvular, etiología del padecimiento, hacer mediciones en cuanto a el área valvular, flujo a través de la válvula, gradiente transvalvular, tamaño y función ventricular izquierda.

El cateterismo cardiaco tiene indicación clase I <sup>(3)</sup> para valorar más a fondo la gravedad de la EA cuando haya discrepancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. A los pacientes mayores de 50 años con angina y factores de riesgo importantes para enfermedad arterial coronaria se les practicara coronariografía como protocolo para sustitución valvular para descartar enfermedad arterial coronaria y necesidad de revascularización coronaria conjunta.

La base para el tratamiento de la EA grave es la sustitución quirúrgica de la válvula aórtica. Durante la fase asintomática el tratamiento se dirige a la prevención primaria de la enfermedad coronaria, a mantener el ritmo sinusal y controlar la presión arterial. <sup>(2)</sup>

El tratamiento médico en los pacientes sintomáticos esta dirigido sobre todo en la insuficiencia cardiaca para aliviar la congestión pulmonar, la cual se consigue con uso prudente de diuréticos, teniendo en cuenta que la diuresis excesiva puede producir hipotensión, y alterar el gasto cardiaco. Los nitratos pueden causar hipoperfusión cerebral y síncope. Los betabloqueadores pueden disminuir la función miocárdica y provocar insuficiencia cardiaca por lo que deben emplearse con precaución. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debe usarse también con cuidado de no producir hipotensión, solo son beneficiosos en pacientes con disfunción del VI. <sup>(2)</sup>

Las Estatinas no han demostrado efecto sobre la progresión de la estenosis aortica degenerativa, la administración de atorvastatina en un periodo de 2 años no tuvo efectos sobre la progresión de la EA, aunque disminuye los niveles de LDL del colesterol solo estaría indicado en pacientes con cardiopatía isquémica, en pacientes con hiperlipidemia familiar grave. <sup>(4)(5)</sup>

## Clasificación de la gravedad de la estenosis aórtica<sup>(2)</sup>

1.- Estenosis Leve: área valvular de 1.5 a 2 cm<sup>2</sup>, gradiente medio menor de 25 mmHg o velocidad del chorro menor de 3 m/s.

2.- Estenosis moderada: área valvular de 1 a 1.5 cm<sup>2</sup>, gradiente medio de 25 a 40 mmHg o velocidad del chorro de 3 a 4 m/s.

3.- Estenosis Grave: área valvular menor de 1 cm<sup>2</sup>, gradiente medio mayor de 40 mmHg, velocidad mayor de 4 m/s.

El péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP), constituyen una familia de péptidos vasoactivos con importantes efectos en la función cardiovascular y renal. En el corazón normal el péptido natriurético atrial es producido principalmente por miocitos auriculares, mientras que el péptido natriurético cerebral es originado en ambos ventrículos y tejido auricular. El péptido natriurético tipo C es producido en células endoteliales<sup>(8)</sup>

El BNP un péptido de 32 aminoácidos, que muestra acciones vasodilatadoras, renoinhbitorios, natriuréticos, y supresión del crecimiento a través de la activación de la guanilato ciclasa vía receptor péptido natriurético tipo A.

En consecuencia a la presión venosa elevada, los estímulos para la liberación del BNP incluyen stress de la pared ventricular e isquemia o necrosis miocárdica.

Los niveles plasmáticos elevados de BNP, predicen eventos cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca, y la administración de BNP exógeno resulta en una mejoría en natriuresis, diuresis, inhibición del renina/aldosterona, vasodilatación y reducción de la precarga.<sup>(9)</sup>

Los niveles elevados de BNP predicen mal pronóstico en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica, así como están ligados y bien relacionados con la mortalidad en pacientes sintomáticos con cardiopatías congénitas, cardiomiopatías dilatadas, así como sometidos a trasplante cardíaco, cuyo resultado elevado, puede constituir un indicador temprano de rechazo.<sup>(10)</sup> En pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por deterioro de la clase funcional, los niveles de BNP por arriba de 1500 pg/dl mostraron tasas de hospitalización mayores que aquellos pacientes con cifras menores y se correlacionaron con alta mortalidad.<sup>(10)</sup> No obstante aunque en la mayoría se mostraba con tratamiento médico una reducción importante en los valores de este péptido, la cuantificación alrededor de 500 pg/dl, mostraban una mortalidad de aproximadamente 29.2% en relación con el 2.3% cuando las cifras eran menores de 500 pg/ml. Se han comparado diversos biomarcadores con el BNP en la predicción de mortalidad en esta población entre ellos la troponina I, demostrándose que solo el BNP predecía de manera precisa tasas de mortalidad con valores al ingreso entre 500 y 1500 pg/ml.<sup>(11)</sup> Los resultados en cuanto a la troponina I fueron no significativos, no habiendo diferencias en días de hospitalización, reincidencia de falla cardíaca o riesgo de muerte con niveles diversos en la cuantificación de esta.<sup>(11)</sup>

Otro estudio multicéntrico <sup>(12)</sup> encontró que el nivel de BNP es un predictor independiente de muerte, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus y AIT, aunque solo el 2% de los varones y el 1.5% de las mujeres tuvieron niveles de BNP superiores a 80 pg/mL. Los individuos que tenían niveles de BNP por encima de 20 pg/mL tenían una probabilidad de muerte un 60% superior a la de los individuos con niveles inferiores a 20 pg/mL.

Estos hallazgos son importantes ya que hasta ahora se consideraba que los niveles de BNP por debajo de 100 pg/mL eran normales e indicaban la ausencia de insuficiencia cardíaca. Por éste estudio sabemos que elevaciones ligeras del BNP (que antes se consideraban dentro de la normalidad) pueden reflejar estadios tempranos de enfermedad cardiovascular o disfunción diastólica precoz. <sup>(12)</sup>

Los niveles plasmáticos de BNP han mostrado relación directa con la gravedad de la estenosis aórtica, predictor de síntomas y sobrevida además de predecir pronóstico postoperatorio en pacientes con EA. Un estudio multicéntrico <sup>(13)</sup> que utilizó en BNP como factor predictivo de insuficiencia cardíaca en pacientes con estenosis aórtica degenerativa además de relacionarlo con la sintomatología clínica y la evolución ecocardiográfica, se utilizó los niveles plasmáticos de BNP como predictor de riesgo antes de la cirugía de sustitución valvular aórtica y para optimizar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca y estenosis aórtica. El seguimiento de estos paciente fue a 2 años, en el primer año, los controles de medición de los niveles plasmáticos de BNP reportaron elevación del BNP hasta más de 400 pg /ML, relacionado con disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en la evaluación ecocardiográfica. La evolución clínica de los pacientes, los que estaban en clase funcional II, con estenosis aórtica severa, se deterioraron a clase III/VI de la NYHA de la insuficiencia cardíaca persé tratamiento médico óptimo para insuficiencia cardíaca, así mismo los pacientes que se midieron niveles mayores de 500 pg/ML de BNP la sobrevida a un año fue del 7 %, mientras que los que tuvieron niveles de BNP mayores de 550 pg / ML, murieron en un porcentaje de 98% al año. Todas las muertes fueron por etiología cardiovascular. Insuficiencia cardíaca predominantemente. <sup>(13)</sup>

## ***Justificación***

Las dos enfermedades valvulares más frecuentes en la actualidad son en la actualidad la estenosis aórtica calcificada y la insuficiencia mitral. La estenosis aórtica degenerativa se asocia a Insuficiencia cardiaca, siendo esta previsible ó aplazada en su presentación reconociendo datos clínicos en forma precoz como disnea, la medición de los niveles plasmáticos de BNP, y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

## ***Objetivos***

### **Objetivo General**

Relación entre los niveles plasmáticos de BNP con la clase funcional de la NYHA, la hipertrofia ventricular izquierda, internamientos por insuficiencia cardiaca y muerte de etiología cardiovascular en pacientes con estenosis aórtica degenerativa.

### **Objetivos Específicos**

- 1.- Relacionar los niveles elevados de BNP más de 100 pg/ml con las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con estenosis aórtica.
- 2.- Factor predictivo sumatorio del BNP para insuficiencia cardiaca en pacientes con estenosis aórtica degenerativa

## ***Hipótesis***

¿Tienen relación los niveles plasmáticos de BNP con la clase funcional de la insuficiencia cardiaca y las alteraciones ecocardiográficas en los pacientes con estenosis aórtica degenerativa?

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Tipo de estudio***

Estudio epidemiológico, de no intervención, observacional, longitudinal y prospectivo.

### ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

Pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica degenerativa que acuden a la consulta externa de cardiología en la clínica de valvulopatías, la muestra es por conveniencia. 30 pacientes.

### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica degenerativa entre 50 y 87 años de edad, que acuden a consulta al Hospital General de México, a la clínica de valvulopatías, y que acepten participar en el estudio.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1) Pacientes diagnosticados con estenosis aórtica degenerativa entre 50 y 87 años de edad, pertenecientes a la clínica de valvulopatías y no aceptan participar en el estudio.
- 2) Pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica degenerativa entre 50 y 87 años de edad, con antecedente de cardiopatía isquémica.
- 3) Pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica degenerativa entre 50 y 87 años de edad que además sean portadores de comorbilidades como, cáncer, enfermedad renal terminal, hepatopatías.

## ***Variables y escalas de medición***

### **VARIABLES DEPENDIENTES:**

BNP. Medición de los niveles plasmáticos de BNP

### **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- a) Edad.
- b) Diabetes Mellitus.
- c) Hipertensión Arterial Sistémica.
- d) Dislipidemia.
- e) Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo. FEVI
- f) Área valvular aórtica
- g) Clase funcional de la NYHA
- h) Angina
- i) Síncope
- j) Internamientos por insuficiencia cardiaca.
- k) Muerte por causas cardiovasculares.

## ***Recolección de datos y análisis de los resultados.***

Para nuestro estudio la recolección de datos se realizó de manera personal con la entrevista al paciente, elaboración de Historia clínica, expediente completo, ordenado con Estudios básicos de laboratorio Biometría Hemática, Química sanguínea con perfil de lípidos, tiempos de coagulación, además de solicitar niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral, se realizó ecocardiograma, electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones.

En la consulta a la clínica de valvulopatías se realizó Historia clínica completa, con factores de riesgo cardiovascular, y propios de la valvulopatía, además interrogatorio dirigido hacia sintomatología cardiovascular, disnea, angina, síncope, evaluar la clase funcional de la Insuficiencia cardiaca según la NYHA, para estadificar al paciente, antecedentes de hospitalizaciones previas y seguimiento de las mismas sobre todo si es por insuficiencia cardiaca o etiología cardiovascular, antecedentes de enfermedad coronaria.

La toma de electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, se realizó en la primera consulta, se eliminó pacientes con alteraciones ECG sugestivas de necrosis miocárdica y que tuvieran antecedente de cardiopatía isquémica.



El ecocardiograma transtorácico, se realizó también al ingreso al protocolo de estudio. Se tomaron como variables importantes la medición del septum interventricular, la pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole, medición del gradiente medio valvular aórtico en mmHg, medición del área valvular aórtica por ecuación de continuidad, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

La medición de los niveles de BNP se realizó en un laboratorio externo, previamente aceptado por el comité de ética del Hospital, y con aceptación del paciente para participar en el estudio, la toma de muestra fue de sangre venosa periférica, con método de inmunoanálisis.

Los datos se recolectaron y analizaron en el programa de Excel clasificando las variables dependiente, independientes, los pacientes excluidos y se analizaron con métodos estadísticos expresados en porcentajes, Se utilizó el programa ssps para obtener los porcentajes.

### *Implicaciones Éticas del Estudio*

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital General de México y fue aceptado por el Comité Científico de la misma institución. Se trató de investigación sin riesgo.

Sólo se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental prospectivos y revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identificó al paciente ni se trataron aspectos sensibles de su conducta, además de estudios de diagnóstico con riesgo mínimo como realización de electrocardiograma en reposo, ecocardiograma transtorácico y medición de los niveles de BNP en un laboratorio externo.

## **RESULTADOS**

Los resultados del estudio muestran: de los 30 pacientes estudiados, con estenosis aórtica degenerativa. El 60 % corresponde a pacientes del género masculino, 40 % al género femenino. El porcentaje de edad más elevado fue 13.3 % tenían 74 años. El 96.7% padece Hipertensión arterial sistémica, <sup>tabla 1</sup>. La DM2 esta presente en un porcentaje del 20 %, <sup>tabla 2</sup>, mientras que más de la mitad de los pacientes 53.3% padecen algún tipo de dislipidemia. <sup>Tabla 3</sup>. Las variables ecocardiográficas de importancia en este estudio fueron la Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo la cual se encontró menor al 55 % en un porcentaje de 62.9 % <sup>Tabla 4</sup> de los pacientes. En 86.1% se midió un gradiente medio mayor a 40 mmHg <sup>tabla 5</sup> El área valvular aortica en promedio menor a 1 cm<sup>2</sup> en 66.6% de los 30 pacientes estudiados <sup>tabla 6</sup>. En cuanto al comportamiento clínico: 66.7 % manifestaciones de insuficiencia cardiaca, <sup>tabla 7</sup> 90 % de los pacientes presentaron angina, <sup>tabla 8</sup> 36.7% síncope. <sup>Tabla 9</sup> Hubo internamientos por insuficiencia cardiaca en un 56.7 %. <sup>Tabla 10</sup>, más del 60 % tienen clase funcional III de la NYHA. <sup>tabla 11</sup> Los niveles de BNP el 63.3% estaba entre 100-300, <sup>tabla 12</sup> y la Mortalidad del 10% <sup>tabla 13</sup> fue por causa cardiovascular.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100-200	200-300	300-400		
HAS	NO	Frecuencia	1			1	
		% del total	3.3%			3.3%	
	SI	Frecuencia	7	8	10	4	29
		% del total	23.3%	26.7%	33.3%	13.3%	96.7%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.414 <sup>a</sup>	3	.491
Razón de verosimilitudes	2.490	3	.477
Asociación lineal por lineal	.139	1	.709
N de casos válidos	30		

a. 5 casillas (62.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .13.

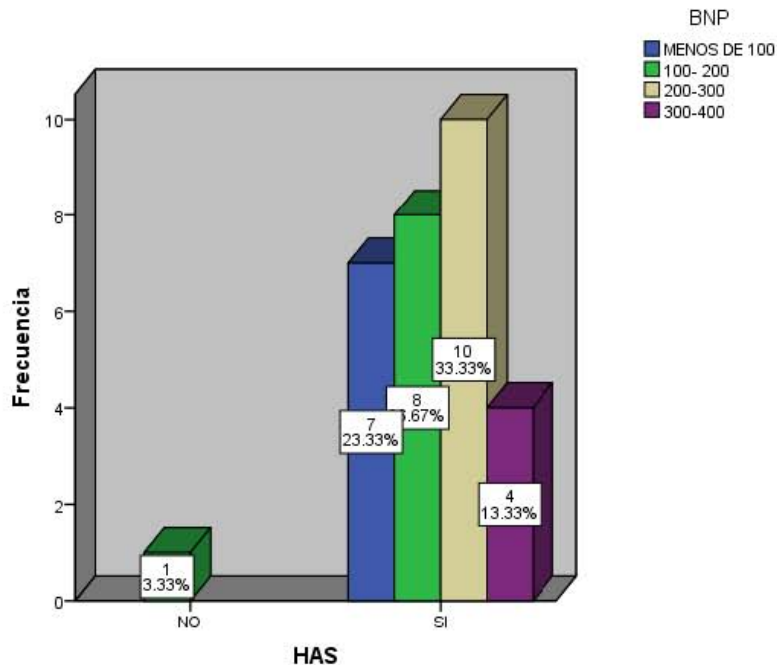


Tabla 1.-Porcentaje de los 30 pacientes incluidos en el estudio que padecen HAS.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400		
DM2	NO	Frecuencia	6	8	7	3	24
		% del total	20.0%	26.7%	23.3%	10.0%	80.0%
	SI	Frecuencia	1	1	3	1	6
		% del total	3.3%	3.3%	10.0%	3.3%	20.0%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.275 <sup>a</sup>	3	.735
Razón de verosimilitudes	1.288	3	.732
Asociación lineal por lineal	.676	1	.411
N de casos válidos	30		

a. 5 casillas (62.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .80.

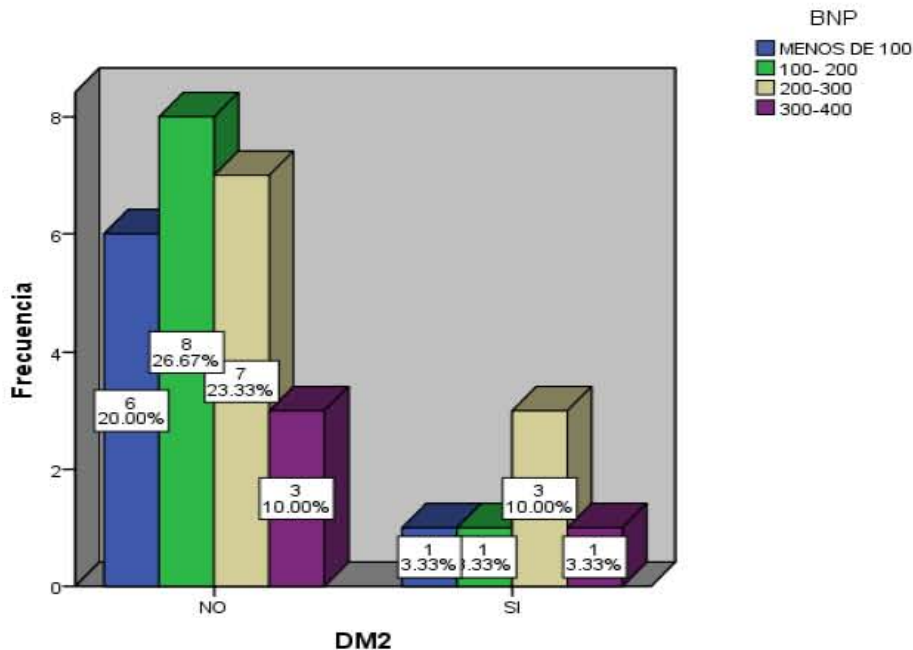


TABLA 2.- Porcentaje de pacientes con EA, que además padecen Diabetes Mellitus tipo 2.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400		
DISLIPIDEMIA	NO	Frecuencia	3	5	5	1	14
		% del total	10.0%	16.7%	16.7%	3.3%	46.7%
	SI	Frecuencia	4	4	5	3	16
		% del total	13.3%	13.3%	16.7%	10.0%	53.3%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.126 <sup>a</sup>	3	.771
Razón de verosimilitudes	1.168	3	.761
Asociación lineal por lineal	.172	1	.678
N de casos válidos	30		

a. 7 casillas (87.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.87.

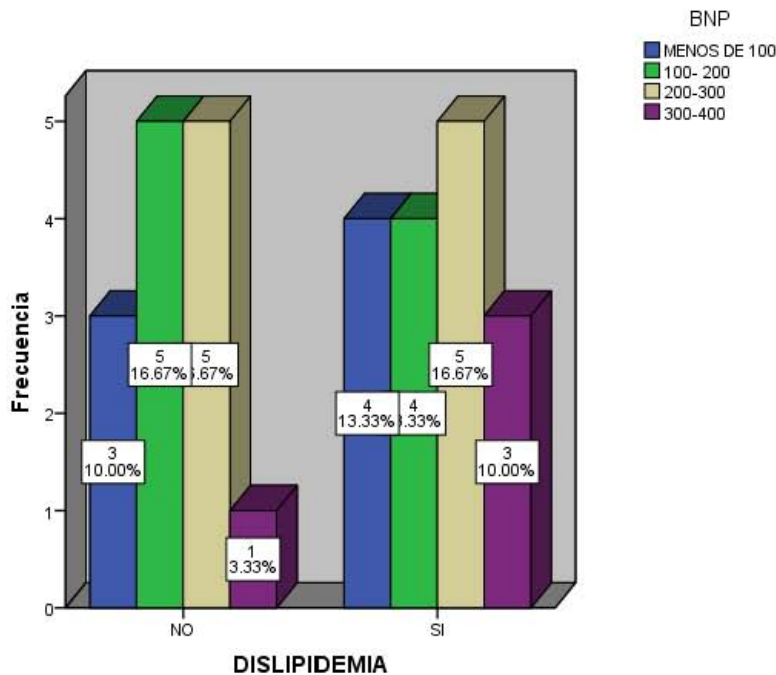


TABLA 3.- Más del 50 % de los pacientes con EA degenerativa tienen dislipidemia.

### FEVI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	43.00	1	3.3	3.3	3.3
	45.00	4	13.3	13.3	16.7
	48.00	1	3.3	3.3	20.0
	50.00	7	23.3	23.3	43.3
	51.00	1	3.3	3.3	46.7
	52.00	3	10.0	10.0	56.7
	55.00	3	10.0	10.0	66.7
	56.00	1	3.3	3.3	70.0
	65.00	1	3.3	3.3	73.3
	70.00	2	6.7	6.7	80.0
	71.00	1	3.3	3.3	83.3
	73.00	1	3.3	3.3	86.7
	75.00	1	3.3	3.3	90.0
	77.00	1	3.3	3.3	93.3
	78.00	2	6.7	6.7	100.0
Total		30	100.0	100.0	

TABLA 4.- Muestra la relación en porcentajes de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo 62.9% de los pacientes tienen FEVI menor de 55 %.

**GRADIENTE (mmHg)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	30.00	1	3.3	3.3	3.3
	35.00	2	6.7	6.7	10.0
	38.00	1	3.3	3.3	13.3
	40.00	3	10.0	10.0	23.3
	43.00	1	3.3	3.3	26.7
	45.00	1	3.3	3.3	30.0
	50.00	1	3.3	3.3	33.3
	54.00	1	3.3	3.3	36.7
	55.00	1	3.3	3.3	40.0
	60.00	1	3.3	3.3	43.3
	62.00	1	3.3	3.3	46.7
	64.00	1	3.3	3.3	50.0
	65.00	6	20.0	20.0	70.0
	69.00	1	3.3	3.3	73.3
	70.00	1	3.3	3.3	76.7
	72.00	1	3.3	3.3	80.0
	75.00	1	3.3	3.3	83.3
	78.00	1	3.3	3.3	86.7
	84.00	1	3.3	3.3	90.0
	89.00	1	3.3	3.3	93.3
	100.00	1	3.3	3.3	96.7
	104.00	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Tabla 5.- Gradiente medio entre la válvula aórtica y ventrículo izquierdo medido por ecocardiograma transtorácico en sístole. El porcentaje más alto fue de 86.1% relacionado con un gradiente mayor de 40 mmHg.

**AVA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.30	1	3.3	3.3	3.3
	.40	1	3.3	3.3	6.7
	.50	1	3.3	3.3	10.0
	.60	6	20.0	20.0	30.0
	.80	5	16.7	16.7	46.7
	.90	6	20.0	20.0	66.7
	1.00	1	3.3	3.3	70.0
	1.10	7	23.3	23.3	93.3
	1.20	1	3.3	3.3	96.7
	1.30	1	3.3	3.3	100.0
Total		30	100.0	100.0	

TABLA 6.- Medición del área valvular aórtica. El porcentaje mayor fue 66.6% de los pacientes con área valvular menor del 1 cm<sup>2</sup>.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400		
I.C.	NO	Frecuencia	7	3		10	
		% del total	23.3%	10.0%		33.3%	
	SI	Frecuencia		6	10	4	20
		% del total		20.0%	33.3%	13.3%	66.7%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.000 <sup>a</sup>	3	.000
Razón de verosimilitudes	26.734	3	.000
Asociación lineal por lineal	17.086	1	.000
N de casos válidos	30		

a. 6 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.33.

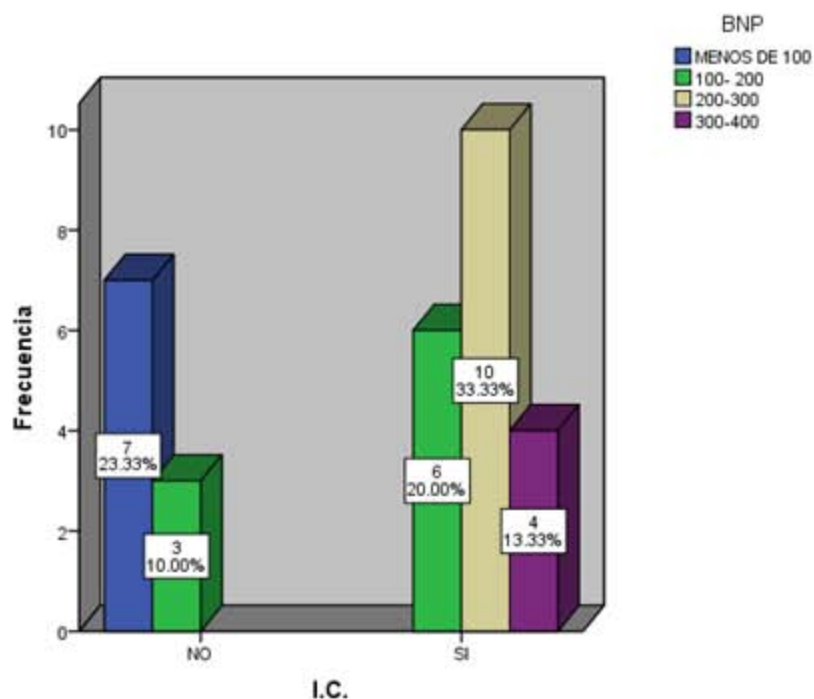


Tabla 7.- Porcentaje de pacientes con Insuficiencia Cardíaca.



**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400		
ANGINA	NO	Frecuencia			3	3	
		% del total			10.0%	10.0%	
	SI	Frecuencia	7	9	7	4	27
		% del total	23.3%	30.0%	23.3%	13.3%	90.0%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.667 <sup>a</sup>	3	.083
Razón de verosimilitudes	7.288	3	.063
Asociación lineal por lineal	1.339	1	.247
N de casos válidos	30		

a. 5 casillas (62.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .40.

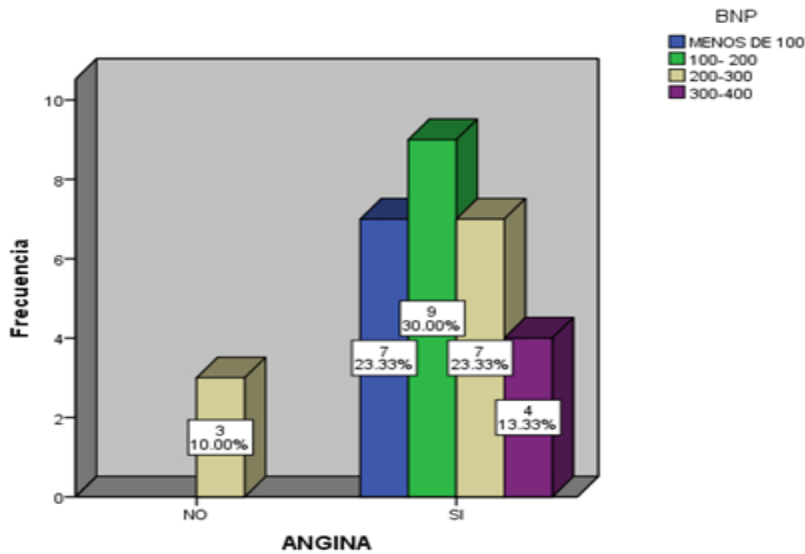


Tabla 8.- Manifestaciones clínicas el 90% de los pacientes estudiados presentaron angina.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400		
SINCOPE	NO	Frecuencia	7	5	8	1	19
		% del total	23.3%	16.7%	20.0%	3.3%	63.3%
	SI	Frecuencia		4	4	3	11
		% del total		13.3%	13.3%	10.0%	36.7%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.866 <sup>a</sup>	3	.076
Razón de verosimilitudes	8.105	3	.028
Asociación lineal por lineal	5.116	1	.024
N de casos válidos	30		

a. 8 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.47.

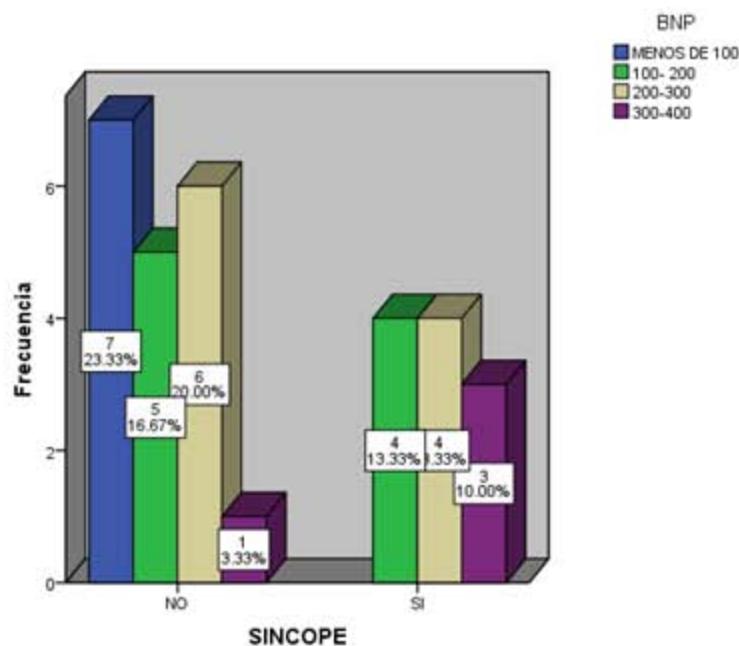


Tabla 9.- Manifestaciones clínicas. El síncope se presentó en un porcentaje de 36.7% de los pacientes diagnosticados con EA.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100-200	200-300	300-400		
INT.POR IC.	NO	Frecuencia	7	7	4	18	
		% del total	23.3%	23.3%	13.3%	60.0%	
	SI	Frecuencia		2	6	4	12
		% del total		6.7%	20.0%	13.3%	40.0%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.519 <sup>a</sup>	3	.004
Razón de verosimilitudes	17.388	3	.001
Asociación lineal por lineal	12.816	1	.000
N de casos válidos	30		

a. 8 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.60.

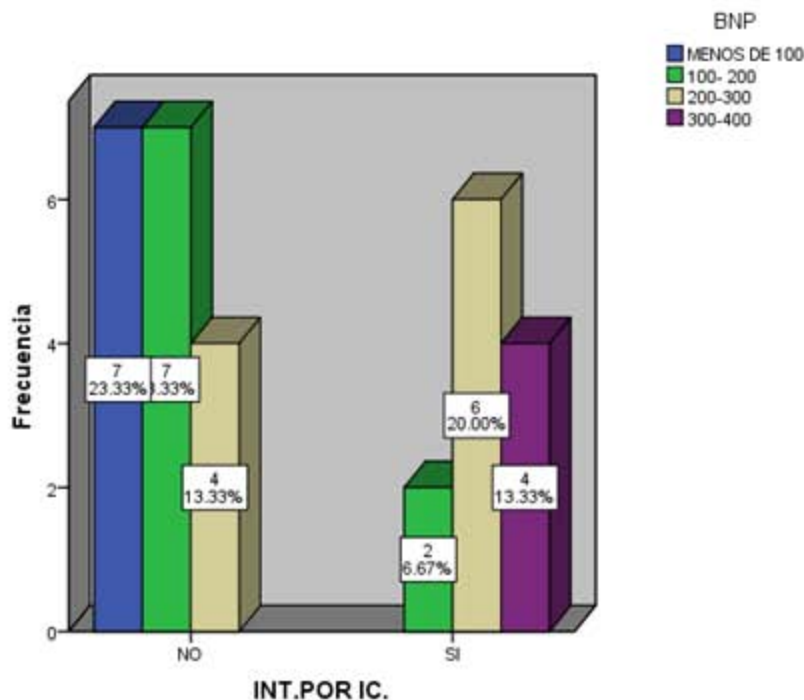


Tabla 10.- Los internamientos por insuficiencia cardiaca se presentaron en un porcentaje del 56.7%.

**Tabla de contingencia**

		BNP				Total	
		MENOS DE 100	100-200	200-300	300-400		
CFNYHA	II	Frecuencia	5	6	1	12	
		% del total	16.7%	20.0%	3.3%	40.0%	
	III	Frecuencia	2	3	9	4	18
		% del total	6.7%	10.0%	30.0%	13.3%	60.0%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11.964 <sup>a</sup>	3	.008
Razón de verosimilitudes	14.048	3	.003
N de casos válidos	30		

a. 8 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.60.

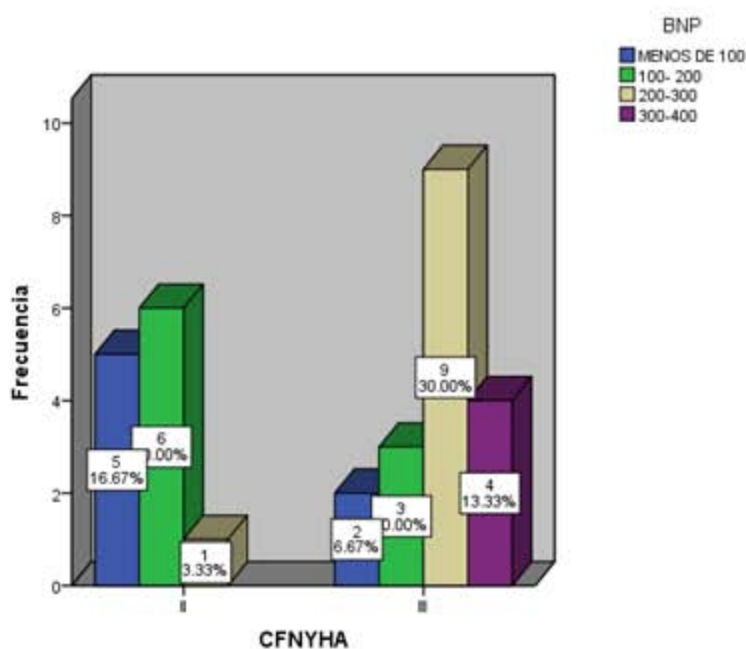


Tabla 11.- Prevalencia del estadio de la CF de la NYHA 60 % de los pacientes estudiados persistieron en clase III.

### BNP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 100	7	23.3	23.3	23.3
	100- 200	9	30.0	30.0	53.3
	200-300	10	33.3	33.3	86.7
	300-400	4	13.3	13.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

12.-Los niveles de BNP más elevados fuera de rangos normales entre 100 y 300 pg/mL representó un porcentaje de 63.3%.

**Tabla de contingencia**

		BNP					
		MENOS DE 100	100- 200	200-300	300-400	Total	
MUERTE	NO	Frecuencia	7	9	10	1	27
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	3.3%	90.0%
	SI	Frecuencia				3	3
		% del total				10.0%	10.0%
Total		Frecuencia	7	9	10	4	30
		% del total	23.3%	30.0%	33.3%	13.3%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	21.667 <sup>a</sup>	3	.000
Razón de verosimilitudes	15.006	3	.002
Asociación lineal por lineal	8.903	1	.003
N de casos válidos	30		

a. 5 casillas (62.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .40.

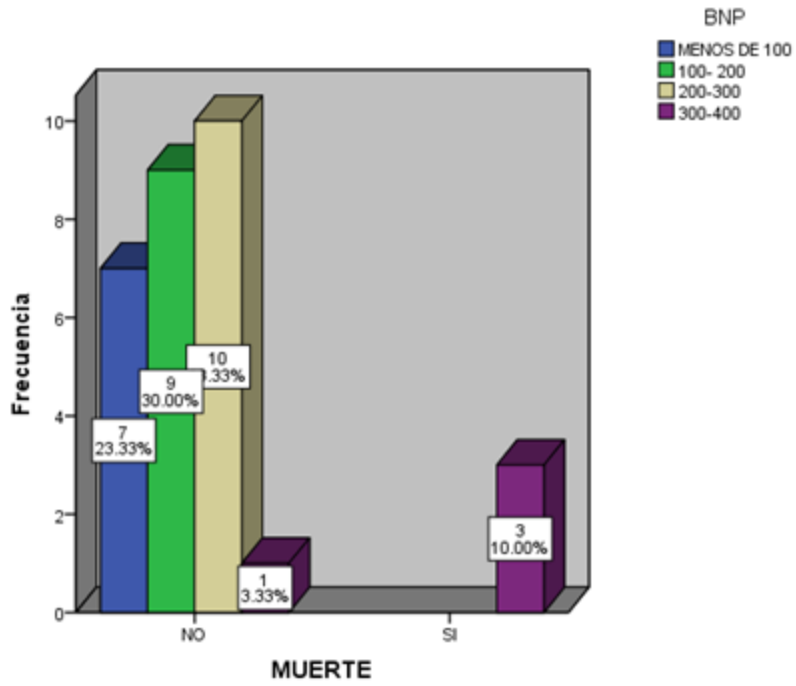


TABLA 13.- Se reporto un porcentaje del 10% de las muertes por causa cardiovascular en el grupo.

## CONCLUSIONES

En éste estudio encontramos que existe correlación directa del BNP con las variables: angina de pecho en un mayor porcentaje seguido de la insuficiencia cardiaca y menos con síncope. Existe correlación de la propia estenosis aórtica degenerativa con Hipertensión Arterial en un alto porcentaje, seguido de dislipidemia y mínimo con la diabetes Mellitus tipo 2. Hubo correlación de la severidad de la propia estenosis aórtica con un gradiente mayor de 40 mmHg y el área valvular aortica menor a 1 cm<sup>2</sup>.

El BNP se relacionó de manera muy significativa con el área valvular aórtica a menor área valvular mayor niveles plasmáticos de BNP. Al igual que con el estadio clínico de la insuficiencia cardiaca y los internamientos por la misma, con lo anterior se demuestra su factor predictivo de insuficiencia cardiaca en pacientes con Estenosis aórtica degenerativa.

El BNP es marcador de riesgo en el preoperatorio y marcador pronóstico en el postoperatorio de cirugía de sustitución valvular aórtica. Los niveles de BNP están relacionados directamente con la severidad de la estenosis aórtica.

## REFERENCIAS

1. **TRATADO DE CARDIOLOGIA.** BRAUNWALD. 8a. Edición. Editorial Elsevier. Cardiopatías valvulares. Capítulo 62. Págs. 1625-1635
- 2.- **MANUAL DE MEDICINA CARDIOVASCULAR.** BRIAN P. GRIFFIN. ERIC J. TOPOL. 3a. Edición. Págs. 225-238
3. - **ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart disease.**
- 4.-**Effects of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial .***Kwan Leung Chan, Koon Teo, Jean G Dumesnil, Andy Ni, James Tam.*Circulation 2010, ; 121: 306-314
5. - **A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. (SALITRE TRIAL)** *N Engl J Med 2005; 352:2389-97. Cowell SJ et al*
- 6.-**Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis.** Jutta Bergler-Klein, MD; Ursula Klaar, MD; Maria Heger, MD; Raphael Rosenhek, MD;Gerald Mundigler, MD; Harald Gabriel, MD; Thomas Binder, MD; Richard Pacher, MD;Gerald Maurer, MD; Helmut Baumgartner, MD. (***Circulation. 2004;109:2302-2308.***)
- 7.- **Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis.** Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, et al *Am Heart J.* 1997;133:307–314.
- 8.-**N-Terminal Pro–Brain Natriuretic Peptide and Outcomes in Patients Undergoing Surgical Ventricular Restoration**  
Andrea Ballotta, MDa,\* , Marco Ranucci, MDa, Alessia Kunkl, MDa, Hisham El Baghdady, MDa, Eduardo Bossone,
9. **Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis.**  
Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. *Eur J Heart Fail.* 2001, 1519.
- 10.-**Biomarkers of Aortic Stenosis Severity**  
Blackshear, Joseph L<sup>1</sup>; Safford, Robert E<sup>1</sup>; Ung, Steven<sup>1</sup>; Misiri, Juna<sup>1</sup>; Johns, Gretchen S<sup>2</sup>; Mufuka, Gabriel B<sup>1</sup>; Parikh, Pragadesh P<sup>1</sup>; Al-Omari, Malik A<sup>1</sup>; Chen, Dong<sup>3</sup> *Circulation: Volume 124. November 2011.*
11. **Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis**  
Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. *Am Heart J.* 2001; 1 42:725–732.
12. - **Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death.**  
Thomas J. Wang, M.D., Martin G. Larson, Sc.D., Daniel Levy, M.D., Emelia J. Benjamin, M.D., Eric P. Leip, M.S., Torbjorn Omland, M.D., Philip A. Wolf, M.D., S. Vasan, M.D. *N Engl J Med 2004;*
- 13.- **B-Type Natriuretic Peptide in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Relationship to Hemodynamics and Clinical Outcome: Results From the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) Study.**  
.Jutta Bergler-Klein, MD; Gerald Mundigler, MD; Philippe Pibarot, DVM, PhD; Ian G. Burwash, MD;Jean G. Dumesnil, MD; Claudia Blais, MSc; Christina Fuchs, MD; Dania Mohty, MD, MSc;Rob S. Beanlands, MD; Zeineb Hachicha, MD; Nicole Walter-Publig, MD;Florian Rader, MD; Helmut Baumgartner, MD. (***Circulation. 2007;115:2848-***