



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**



**NIVELES DE NT-PROBNP AL INGRESO AL SERVICIO DE URGENCIAS
COMO FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA
EN PACIENTES CON SINDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO
SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST.**

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. JORGE GARCÍA BONILLA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

TUTOR: DR. CARLOS R. MARTINEZ SANCHEZ.

México, Distrito Federal. Agosto
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.

DR. CARLOS RODOLFO MARTÍNEZ SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS BRISEÑO DE LA CRUZ
ASESOR DE TESIS.

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JORGE GARCÍA BONILLA
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

Para mis padres, Heriberto García Frontana y Martha Bonilla Sosa, que me guiaron y apoyaron en este camino.

A mis hermanos, Martha y Heriberto, que me enseñaron la perseverancia para llegar hasta aquí.

A mis maestros Dr. Carlos Martínez Sánchez y Dr. José Luis Briseño de la Cruz por sus altos conocimientos su paciencia y su capacidad de enseñar.

Al Dr. Héctor González Pacheco por el apoyo con la base de datos de la Unidad Coronaria.

A Cintya por hacer posible el equilibrio de las cosas.

A Dios por permitirme conocer y compartir mi vida con estas personas.

INDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
MARCO TEORICO	8
PERFUSION DEL MIOCARDIO	8
ISQUEMIA MIOCARDICA.....	9
EPIDEMIOLOGIA.....	10
PEPTIDOS NATRIURETICOS.....	11
ESTRATIFICACION DE RIESGO.....	13
PEPTIDOS NATRIURETICOS EN SICA.....	14
VALOR PRONOSTICO EN ENFERMEDA CORONARIA.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	17
MATERIALES Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

ABREVIATURAS

ACC/AHA = Colegio Americano de Cardiólogos

AHA = American Heart Association (Asociación Americana de Corazón)

AI = Angina Inestable.

BNP = Péptido Natriurético de tipo B.

CKMB = Creatinincinasa fracción MB.

DM = Diabetes Mellitus.

EAC = Enfermedad Arterial Coronaria

EVC = Enfermedad Cerebrovascular.

FA = Fibrilación Auricular.

FEVI= Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo

IAM = Infarto Agudo del Miocardio

ICC = Insuficiencia Cardíaca Congestiva

IM = Infarto del Miocardio

MVO₂ = Consumo de Oxígeno Cardíaco.

NT ProBNP = N terminal Péptido Natriurético Tipo B.

RENASICA = Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos.

SCA= Síndrome Coronario Agudo

SICACEST= Síndrome Isquémico Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST

SICASEST= Síndrome Isquémico Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST

TV/FV= Taquicardia Ventricular / Fibrilación Ventricular

UCC = Unidad de Cuidados Coronarios.

RESUMEN.

Los biomarcadores cardiacos desempeñan un papel importante para la evaluación del riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En particular las troponinas cardiacas son reconocidas como importantes indicadores de riesgo. También se ha observado que los marcadores del desempeño de la función del Ventrículo Izquierdo en este caso el NT ProBNP proveen información pronostica valiosa de mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica en este estudio específicamente en pacientes con SICASEST.

MATERIAL Y METODOS. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo. Se incluyo a todos los pacientes adultos mexicanos de ambos géneros ingresados a la UCC en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2009 y el 30 de abril del 2012. Se incluyo a aquellos pacientes que contaban con estudio de NT-ProBNP al ingreso al Servicio de Urgencias. Se analizo sus características demográficas y se realizo un seguimiento intrahospitalario en cuanto a complicaciones y desenlace.

RESULTADOS. De los 913 pacientes con diagnostico de SICASEST; 224 presentaron niveles de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios. La edad promedio fue de 62 ± 11 años, con un predominio del sexo masculino (73.8%). El 57.5% eran hipertensos. El 40.5% eran diabéticos, 46.9% dislipidemicos, 48.3% fumadores y 52% presentaban obesidad. La mediana de días de estancia hospitalaria era de 11 días. La población en general presentaba una mediana de NT-proBNP de 1367. Se observó una mortalidad intrahospitalaria de 5.3% en general. Se realizo una curva ROC donde se encontró como punto de corte 2301.5 con una sensibilidad de 77% y una especificidad de 61%. Con una mortalidad estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en el grupo >2301.5 Las complicaciones desarrolladas fueron: insuficiencia renal aguda

(7.8%), arritmias (4%), choque cardiogénico (3.5%), ICC (3.5%) y valvulopatía (1.2%) con significancia estadística

CONCLUSIONES. El estudio demuestra que hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un punto de corte de 2301.5 en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, número de días de estancia intrahospitalaria y que estos pacientes presentan mayor prevalencia en cuanto a las características demográficas como diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo, las complicaciones se relacionan con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda, arritmias, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca y valvulopatía durante su estancia intrahospitalaria.

MARCO TEORICO.

PERFUSION DEL MIOCARDIO.

El miocardio es un tejido eminentemente aeróbico ya que su función depende de la oxigenación de los substratos para producir energía. El metabolismo intrínseco del corazón representa solo una mínima proporción del consumo de oxígeno (0.5%) y es similar al necesario para que el corazón realice su actividad eléctrica (0.5% del consumo total de energía). Por el contrario la actividad mecánica de la contracción, la frecuencia con que se realiza dicha contracción y la fuerza que tiene que vencer para contraerse son los determinantes más importantes de consumo de oxígeno cardíaco (MVO₂) ya que consumen el 99% del oxígeno disponible. Estos factores se traducen en el corazón intacto a través de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la poscarga.

La red vascular coronaria posee un mecanismo de autorregulación que puede definirse como la capacidad del lecho vascular para ajustar su resistencia con el objeto de mantener el flujo sanguíneo constante a pesar de que haya cambios en la presión de perfusión y ello es manifestación del tono vascular miogénico. Esta autorregulación es directamente dependiente del MVO; así hay diferentes influencias neurohormonales y metabólicas que incrementan o disminuyen la resistencia vascular coronaria como el sistema adrenérgico a través de los receptores alfa o beta, el sistema colinérgico, o la producción de metabolitos vasodilatadores que aparecen cuando por cualquier motivo se produce isquemia miocárdica.

ISQUEMIA MIOCARDICA.

Se denomina isquemia miocárdica al proceso mediante el cual se reduce la presión de perfusión sanguínea en un área del musculo cardiaco que condiciona una privación de oxígeno tisular y evita la remoción de sus productos catabólicos. El miocardio para su funcionamiento requiere de suficiente oxígeno a través de la sangre arterial que le permita obtener fosfatos de alta energía provenientes de la fosforilación oxidativa. Cuando la cantidad de oxígeno que llega al miocardio es insuficiente para mantener los requerimientos de la respiración mitocondrial se inhibe la producción aeróbica de fosfatos de alta energía, por lo que ello se obtiene solo por la vía anaeróbica, que da lugar a la producción aumentada de lactato dentro del tejido. El miocardio consecuentemente sufre reducción de su función contráctil en presencia de anerobiosis.

(1)

El termino SICA describe un continuo de síndromes clínicos que va de la angina inestable al infarto al miocardio agudo, SESST y CESST. A su ingreso hospitalario los pacientes que acuden con SICA pueden clasificarse en CESST, o bloqueo de rama izquierda de novo, SESST que incluye la angina inestable y el SICA SESST.

El termino angina inestable describe a un síndrome clínico heterogéneo que es intermedio entre la angina inestable y el infarto. Su diagnostico se basa en la historia del dolor torácico isquémico y la exclusión del diagnostico de infarto mediante el electrocardiograma o los marcadores séricos cardiacos. Los pacientes con SICA SESST son diagnosticados como angina inestable o como SICA SESST, según estén o no presentes elevaciones en troponinas o CK-MB . (2)

EPIDEMIOLOGIA.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa número uno de muerte en todos los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo como el nuestro. En 1998 la tasa de mortalidad por cardiopatías en nuestro país fue de 70.2/100,000 habitantes, de estos el 63.4% se atribuyeron a cardiopatía isquémica. En Estados Unidos ha sido patente una disminución progresiva de los infartos con onda Q. En contraste, los SICA SESST han aumentado, con 12% de mortalidad intrahospitalaria. Cada año acuden a los servicios de urgencias 8 millones de personas con síndromes sugestivos de SICA y 5 millones de ellos son hospitalizados. En el 13-15% de ellos se demuestra un SICA CESST y los 85% restantes desarrollan angina inestable, SICA SESST o dolor torácico no isquémico. En alrededor del 2% de los pacientes no se hace el diagnóstico de SICA y ello tiene importantes consecuencias. La mortalidad a corto plazo de los pacientes con infarto agudo al miocardio que son dados de alta erróneamente en la sala de urgencias es el doble que la esperable si hubieran sido ingresados. ⁽³⁾

En nuestro país la gran importancia de la angina inestable ha sido demostrada en el estudio de cohortes RENASICA que encontró que el 65.2% de los pacientes con SICA tenían dicho diagnóstico al ingreso hospitalario. La angina inestable y el SICA SESST tienen un riesgo de importancia. ⁽⁴⁾ En el año 2005 se llevó a cabo el RENASICA II que incluyó 8,098 pacientes con diagnóstico final de síndrome coronario agudo 3,543 tuvieron angina inestable o SICA SESST, considerándose de alto riesgo al 36%, realizándose angiografía en el 62% de estos pacientes, angioplastia coronaria en el 30% y cirugía de revascularización en el 8%. La mortalidad en la angina inestable o SICA SESST fue del 4%. ⁽⁵⁾

En el seguimiento a 6 meses de los 10,948 pacientes del estudio PURSUIT⁽⁶⁾ el 20% fallecieron o tuvieron un nuevo infarto. Incluso en el informe GUSTO-IIIb⁽⁷⁾ los

pacientes con depresión del segmento ST, algunos de los cuales tenían SICASESST tuvieron mayor mortalidad (8.9%) que aquellos con SICA CESST (6.8%).

Varios avances en los últimos años han aumentado la precisión y eficiencia de la evaluación del paciente con dolor torácico agudo. Estos avances consisten en mejores marcadores séricos de lesión miocárdica; ayudas de decisión para estratificar a los pacientes según su riesgo de complicaciones, la realización mas precoz y regular de una prueba de esfuerzo, la gammagrafía en subgrupos de pacientes con riesgo bajo y el uso emergente de la tomografía computarizada multicorte para la valoración anatómica de la enfermedad arterial coronaria, la creación de unidades de dolor torácico y de vías críticas para una evaluación eficiente y rápida de los pacientes con menos riesgo. ⁽⁸⁾

PEPTIDOS NATRIURETICOS.

Los péptidos natriuréticos son hormonas contrareguladoras con efectos pleiotrópicos. El BNP junto a su resto de escisión nt-pro-BNP, lo sintetiza y secreta el miocardio ventricular en respuesta a incrementos de volumen o de presión. El BNP se elimina de la circulación mediante una endocitosis mediada por receptores del péptido natriurético de tipo C, así como por degradación enzimática mediante endopeptidasas. En los datos de ADHERE ⁽⁹⁾ al 81% de los pacientes se les evaluó el BNP y tanto el BNP (mediana de 843) como el NT-ProBNP (media de 3385) estaban muy elevados en el ingreso. Las guías sobre SICA dicen que los análisis del BNP son un complemento muy útil a la evaluación clínica. ⁽¹⁰⁾.

Los primeros estudios demostraron que las concentraciones de BNP eran factores pronósticos excelentes de la insuficiencia cardiaca en los pacientes que acudían con disnea. El Breathing Not Properly Multinational Study ⁽¹¹⁾ demostró que el BNP era capaz de distinguir la disnea causada de la insuficiencia cardiaca de la causada por

enfermedades pulmonares. Además este estudio fue capaz de demostrar usando un punto de corte de 100 mg/dl que la prueba del BNP tenía una precisión diagnóstica del 81.2% comparada con la del 74% del juicio clínico. Este estudio estableció la importancia de las pruebas del BNP en la evaluación de la disnea en urgencias, en general un BNP menor de 100 pg/ml se considera un valor pronóstico negativo alto, mientras que concentraciones mayores de 400 pg/ml tienen un valor pronóstico positivo alto.

Se han obtenido análisis de medida de nt-Pro-BNP también ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en el contexto de una presentación con disnea. Los estudios con nt-Pro-BNP demuestran que un punto de corte dependiente de la edad menor de 300mg/ml tiene un valor pronóstico negativo del 98%, y que valores de 450, 900 y 1800 pg/ml en pacientes >50, de 50 a 75 y >75 años respectivamente tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 84% de Insuficiencia Cardíaca Aguda. ⁽¹²⁾

Como la Angina inestable y el SICA SEST afecta a un grupo muy heterogéneo de pacientes, los esquemas de clasificación contruidos sobre las manifestaciones clínicas son de gran utilidad. Se ha propuesto también un enfoque etiológico y son cinco los procesos fisiopatológicos que pueden contribuir al desarrollo. La rotura o la erosión de una placa con un trombo suboclusivo interpuesto, la obstrucción dinámica, una obstrucción mecánica progresiva, la inflamación, la angina inestable secundaria relacionada con el aumento de la demanda o la disminución del aporte de oxígeno. Varios marcadores pueden ser de gran ayuda para identificar estos procesos fisiopatológicos y predecir la evolución.

La fisiopatología de la angina estable y el SICA SEST abarca un intervalo de tiempo amplio dividido en tres fases, en lugar de un episodio isquémico aislado. Se enfoca en la fase aguda pero el proceso fisiopatológico puede haber empezado varios decenios antes de la presentación del episodio clínico agudo, y después extenderse durante un periodo superior a los 20 años. ⁽¹³⁾

ESTRATIFICACION DEL RIESGO.

Como ya mencionamos los pacientes con angina inestable o SICASEST constituyen un grupo heterogéneo, con un pronóstico que oscila entre una evolución excelente con un modesto ajuste en su tratamiento y un riesgo elevado de muerte o de infarto al miocardio que requiere un tratamiento intensivo. El mayor riesgo de una evolución adversa lo corren determinados subgrupos de pacientes que se identifican por las características clínicas, las manifestaciones electrocardiográficas y los marcadores cardiacos El BNP posee muchas acciones entre ellas la natriuresis, la vasodilatación, la inhibición de la actividad nerviosa simpática y la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona. Es útil como marcador diagnóstico y pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e infarto agudo del miocardio. También posee valor pronóstico en todo el espectro de pacientes con SICA. En el estudio OPUS TIMI 16 en los enfermos con elevación de las concentraciones de BNP mayor de 80 pg/ml o NT- ProBNP terminal, el riesgo de muerte a los 10 meses fue dos o tres veces mayor. Esta información se confirmó en los estudios TIMI 11 y TACTICS TIMI 18. ⁽¹⁴⁾

NT Pro BNP es la forma inactiva del BNP y la podemos encontrar en el plasma circulante aun en estados fisiológicos, durante cardiopatías con el aumento de sistemas neuroendocrinos niveles de plasmas del NT Pro BNP se encuentran elevados. Los

niveles circulantes de BNP y de NT Pro BNP recomendados que proveen una información pronóstica son respectivamente 80 pg/ ml y 400 pg /ml. Esto probablemente refleje el metabolismo de los dos biomarcadores. Cuando es medido entre el primero y el cuarto día después de un infarto transmural, una concentración elevada de BNP esta asociada a un incremento del riesgo de la mortalidad, independientemente de la función ventricular. ⁽¹⁵⁾

En pacientes con angina inestable o SICA SEST niveles elevados de BNP han demostrado que están fuertemente asociados con un riesgo elevado de eventos adversos. Ha sido reportado que niveles de NT Pro BNP están a la par de la severidad de la isquemia miocárdica. Morrow y colaboradores demostraron una variación en la capacidad predictiva relativa del BNP y la troponina con respecto a los puntos finales, con niveles de BNP demostrando una relación mas fuerte con riesgo de muerte y falla cardiaca y las troponinas siendo predictores de mortalidad y eventos isquémicos recurrentes. ⁽¹⁶⁾

PEPTIDOS NATRIURETICOS EN SINDROMES CORONARIOS AGUDOS.

Cuando se mide entre uno y cuatro días posterior a un infarto transmural, elevaciones de concentraciones de BNP en plasma se han asociado con incremento en el riesgo de mortalidad, independientemente de la función ventricular. ⁽¹⁷⁾.

En pacientes con SICASEST niveles elevados de BNP han demostrado estar fuertemente asociados con incrementos en complicaciones. Debido a su liberación en respuesta a un incremento en la presión y tensión de la cámara ventricular, en pacientes con SICASEST que manifiestan baja fracción de expulsión del ventrículo niveles

elevados de BNP reflejan un alto grado de disfunción miocárdica con un gran riesgo de muerte o insuficiencia cardiaca congestiva recurrente. ⁽¹⁸⁾

Particularmente la fuerte asociación entre los niveles de BNP y NT-ProBNP y la mortalidad incluso en pacientes sin necrosis de los miocitos nos indican que los niveles de BNP pueden reflejar la extensión y severidad de la isquemia, aun en ausencia de daño irreversible. ⁽¹⁹⁾

VALOR PRONOSTICO DE BNP Y NT-PROBNP EN ENFERMEDAD CORONARIA.

Ambos péptidos demostraron independientemente un fuerte valor pronostico arriba de herramientas diagnosticas tradicionales y marcadores de riesgo convencionales como el ECG y marcadores bioquímicos como la troponina. Han comprobado un alto valor en pronostico a largo y corto plazo, en evaluación de primera vez de un pacientes, en SICASEST y SICACEST. Poseen muchas características de “marcadores ideales” ⁽²⁰⁾

Es interesante evaluar los patrones de tiempo del NT-ProBNP, el tiempo que se libera en el plasma y el tiempo de máxima circulación. Se ha observado que en el infarto anterior hay un patrón bifásico de liberación a plasma del NT-ProBNP y esto esta fuertemente correlacionado con la función ventricular. Pocos estudios han evaluado este patrón en las primeras horas de los síntomas. ⁽²¹⁾

JUSTIFICACIÓN.

Determinar el valor predictivo del NT ProBNP en el infarto al miocardio sin elevación del segmento ST. Se ha demostrado que en pacientes con SICASEST niveles elevados de NT ProBNP están fuertemente relacionados con eventos adversos. En México, hay pocos estudios que hayan demostrado lo anteriormente descrito. Con este trabajo realizado se pretende comprobar que los niveles de NT ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios son un factor pronóstico importante en los pacientes con SICASEST en la población del Instituto Nacional de Cardiología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Un nivel elevado de NT ProBNP al ingreso al servicio de Urgencias aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y se puede utilizar como factor pronóstico?

OBJETIVOS.

Primario.

Describir el potencial de la aplicación clínica y pronóstico del NT-ProBNP en pacientes con SICASEST que ingresan al Servicio de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología.

Secundarios.

Describir las características demográficas de los pacientes con SICASEST y niveles elevados de NT- ProBNP al ingreso a urgencias en la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología.

Conocer las complicaciones que se presentan en pacientes con SICASEST y niveles elevados de NT-ProBNP al ingreso a urgencias en la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología.

MATERIAL Y METODOS.

LUGAR DE ESTUDIO.

Se llevo a cabo en la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo descriptivo

CRITERIOS DE INCLUSION

Todo paciente adulto mexicano de ambos géneros ingresado a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnostico de SICASEST al cual se le realiza un estudio de NT-ProBNP al ingreso a Urgencias en el periodo comprendido del 1 enero de 2009 al 30 de abril de 2012.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Aquel paciente ingresado a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnostico diferente a SICASEST.

Todo paciente al cual no se le realizo estudio de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizo una análisis de la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional Ignacio Chávez el cual incluye a todos los pacientes con diagnostico de SICASEST durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y abril de 2012. Basándose en los niveles de NT-ProBNP al ingreso de la Unidad, se realizo una descripción clínica, demográfica así como valor pronóstico y porcentaje de la mortalidad intrahospitalaria de cada uno de estos pacientes.

Se toma muestra de NT-ProBNP al ingreso del paciente a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios. Se excluyo a pacientes con otro tipo de diagnostico o que no tuvieran NT-ProBNP al ingreso al servicio de Urgencias. La definición operacional de SICASEST es todo aquel paciente con dolor precordial y que clínicamente se haya llegado al diagnostico, se incluyeron a pacientes con diagnostico de Infarto al Miocardio y Angina Inestable diferenciados por los niveles de Troponina I y CKMB. Se determino el valor del NT-ProBNP con el reactivo Inmulite® 2000 NT proBNP, que tiene como valor de referencia <125 pg/mL para menores de 75 años y <450 pg/mL para mayores de 75 años. Cada laboratorio cuenta con su valor de referencia. Con limites de detección de 20 a 35,000 pg/mL, con correlación intraensayo de $r=0.996$ y $r= 0.999$ Al inicio de la muestra contábamos con 913 que se tenia registro de SICASEST de estos pacientes se descarto 489 pacientes ya que no contaban con estudio de NT-ProBNP al ingreso en el Servicio de Urgencias. En total quedaron 424 pacientes. De estos pacientes se tomaran datos como HAS, DM, tabaquismo, IMC > 25, y se dividirán en grupos según el punto de Corte del NT-ProBNP . Posteriormente en cada uno de estos pacientes se registro el numero de días hospitalizados, si fueron dados de alta o defunción. Se registro de igual manera complicaciones como choque cardiogénico, reinfarto, Arritmias (TV, FV, FA), Falla Renal Aguda definida como elevación de elevación de creatinina >0.3 mg/dl respecto al valor basal, EVC, ICC, Valvulopatía,

Aneurisma o disección. Las variables anteriormente se midieron como variables cualitativas.

Se midió también como complicaciones no directamente relacionadas al infarto a la presencia de sepsis, sangrado de tubo digestivo alto, hematológicas de igual forma medidas como variables cualitativas.

El número de días de hospitalización se midió como variables numéricas discretas.

Defunción fue medida como variable categórica.

RESULTADOS.

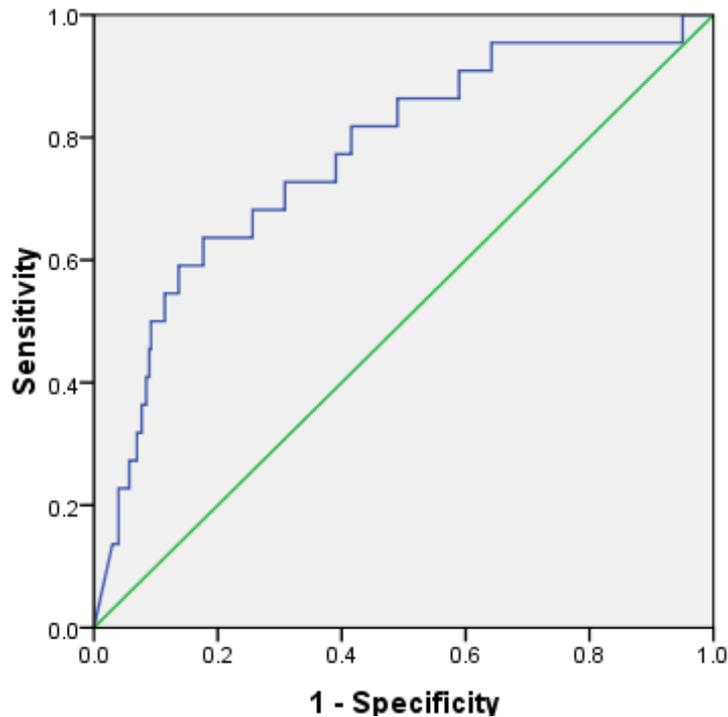
En la tabla 1 se presentan las características demográficas de la población estudiada. En total, se incluyeron 424 pacientes, que presentaban una edad promedio de 62 ±11 años, con un predominio del sexo masculino (73.8%). Entre los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes, se encontró que el 57.5% eran hipertensos, siendo este el factor de riesgo mas prevalente. El 40.5% eran diabéticos, 46.9% dislipidemicos, 48.3% fumadores y 52% presentaban obesidad. La mediana de días de estancia hospitalaria era de 11 días. La población en general presentaba una mediana de NT-proBNP de 1367 pg/mL. Se observó una mortalidad de 5.3% en general.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION

CARACTERISTICAS	N=424
Edad	62.11 ±11.5
Sexo masculino	73.8%
Diabetes mellitus	40.5%
Hipertensión arterial	57.5%
Dislipidemia	46.9%
Tabaquismo	48.3%
Obesidad (IMC>25Kg/m²)	52%
Dias de estancia (mediana)	11 dias
NT –proBNP (mediana)	1367
Mortalidad	5.3%

Se realizó una curva ROC con los niveles de NT-proBNP encontrando un área bajo la curva de 0.77 (ESM:0.054, p0.000, IC95:0.665,0.875), lo cual le da validez aceptable para predecir mortalidad en la población estudiada. Teniendo en cuenta que es primordial la detección de todos los pacientes con riesgo de mortalidad y

complicaciones, se escogió el punto de corte de 2301.5, con S: 77% y E:61% para predecir mortalidad. En la figura 1 se muestra la curva ROC.



Tomando en cuenta el punto de corte seleccionado, se dividió a la población en dos grupos: los pacientes con niveles ≤ 2301.5 pg/mL y los pacientes con niveles mayores a este corte. En cuanto a las características demográficas de ambos grupos se observó que la edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo eran más prevalentes en el grupo de NT-proBNP > 2301 pg/mL, con diferencias de medias o proporciones estadísticamente significativas. No se encontró significancia estadística en las características de obesidad o dislipidemia. La mortalidad fue notablemente mayor en el grupo de NT-proBNP más elevado. La razón de probabilidades del NT-proBNP > 2301 pg/mL para detectar mortalidad es de 12.6. Es de mencionar que aunque el riesgo de muerte está notablemente incrementado en el grupo de pacientes con NT-proBNP más elevado, no se puede determinar si esta mortalidad es debida a la presencia de otros factores. El grupo de NT-proBNP más elevado tiene una proporción mayor de mujeres,

mas diabéticos e hipertensos, y en general, con mayor edad. Seria recomendable realizar estudio multivariado para esclarecer la influencia de estos factores en la mortalidad, pero no es posible por el número de desenlaces encontrados.

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION SEGÚN NIVEL DE NT-proBNP

CARACTERISTICA	NT-proBNP ≤2301.5 (n = 250)	NT-proBNP >2301.5 (n = 174)	Valor de p
Edad	59.6±11.4	65.6±10.7	0.000
Sexo masculino	202 (80.8%)	119 (68.3%)	0.003
Diabetes mellitus	84 (33.6%)	92 (52.8%)	0.000
Hipertensión arterial	133 (53.2%)	117 (67.2%)	0.004
Dislipidemia	116 (46.4%)	88 (50.5%)	0.397
Tabaquismo	135 (54%)	75 (43.1%)	0.048
Obesidad (IMC>25Kg/m ²)	129 (51,6%)	97 (55.7%)	0.400
Dias de estancia (Md)	10	13	0.001
Mortalidad	5 / 2%	17 / 9.77%	0.001

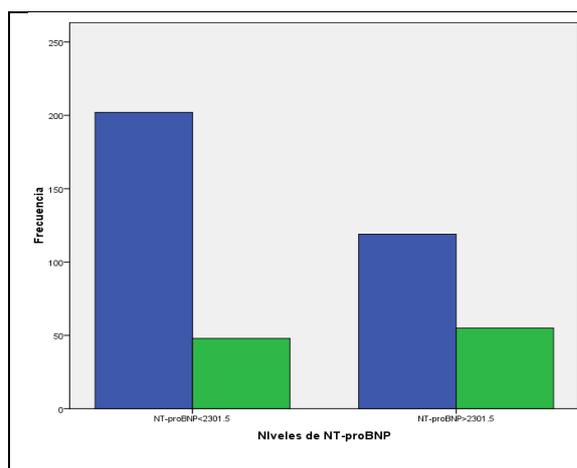


FIGURA 2: Observamos en barras azules los pacientes masculinos y en barras verdes, los femeninos.

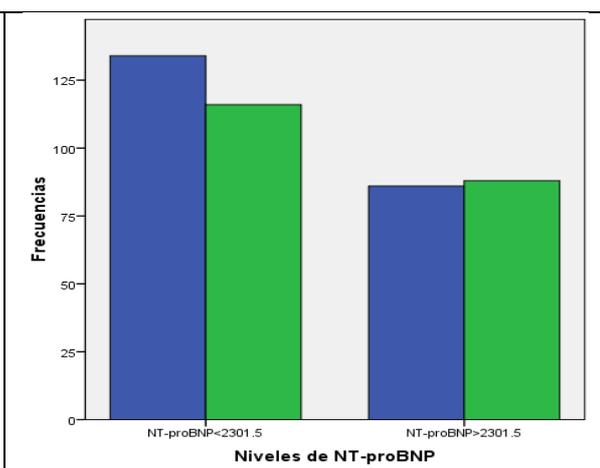


FIGURA 3: Se observa en barras azules los dislipidemicos, y en verdes los no dislipidemicos.

En la tabla 3 se exponen las frecuencias y porcentajes de las complicaciones encontradas en nuestra población. En general, el 30% presentaron complicaciones, siendo las mas frecuentes la insuficiencia renal aguda, arritmias, choque cardiogénico, reinfarto de miocardio e insuficiencia cardiaca. Las complicaciones infecciosas solo se observaron en 2.8% de la población en general.

TABLA 3.PRINCIPALES COMPLICACIONES

COMPLICACIONES	N, (%)
Insuficiencia renal aguda	33 (7.8%)
Arritmias: TV/FV/FA	17 (4%)
Choque cardiogénico	15(3.5%)
Reinfarto de miocardio	15 (3.5%)
Insuficiencia cardíaca	15 (3.5%)
Infección o sepsis	12 (2.8%)
Valvulopatía	5 (1.2%)
Complicaciones hematológicas	4 (0.9%)
Hemorragia digestiva	3 (0.7%)
Evento cerebrovascular	1 (0.2%)
Otras: aneurisma, disección, etc	7 (1.7%)
No complicaciones	297 (70%)

En la tabla 4 se analizan las complicaciones presentadas en la población, y su relación con los niveles del NT-proBNP. Se observa que niveles >2301 pg/mL (nuestro punto de corte) se relacionan con mayor incidencia de insuficiencia renal aguda, arritmias, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca y valvulopatía, con significancia estadística. No se observa relación significativa en el resto de complicaciones, incluyendo el reinfarto de miocardio. Se encontró que los niveles de NT-proBNP >2301 pg/mL se asocian con un riesgo de 25 veces más de desarrollar insuficiencia renal aguda, en comparación con niveles menores; así como un riesgo de casi 10 veces mas para desarrollo de choque cardiogénico.

TABLA 4. ANALISIS DE COMPLICACIONES Y VALOR DE NT-PRO BNP

COMPLICACIONES	NT-proBNP ≤2301.5 (n = 250)	NT-proBNP >2301.5 (n = 174)	Valor de p	LR
Insuficiencia renal aguda	6	27	0.000	25.1
Arritmias: TV/FV/FA	6	11	0.043	4.0
Choque cardiogénico	3	12	0.002	9.8
Reinfarto de miocardio	7	8	0.324	0.9
Insuficiencia cardiaca	4	11	0.014	6.6
Infección o sepsis	9	3	0.374	1.3
Valvulopatía	0	5	0.011	9.0
Complicaciones hematológicas	2	2	0.66	1.2
Hemorragia digestiva	1	2	0.571	0.8
Evento cerebrovascular	0	1	---	---
Otras: aneurisma, disección, etc	6	1	0.248	2.4
No complicaciones	206	91	0.000	---

Finalmente se analiza el diagnóstico de ingreso de nuestra población, encontrando que el 69.6% correspondían a infarto de miocardio, y 30.4% a angina inestable. En la tabla 5 se puede observar que los niveles de NT-proBNP no se asociaron a algún diagnóstico en particular, no encontrando diferencias estadísticas entre ambos grupos. Es decir, el discriminar entre infarto o angina inestable, no predice los niveles de NT-proBNP, y de esta forma, tampoco su morbimortalidad intrahospitalaria.

TABLA 5. ANALISIS DE NT-PRO BNP SEGÚN DIAGNOSTICO DE INGRESO

DIAGNOSTICO	NT-proBNP ≤2301.5 (n = 250)	NT-proBNP >2301.5 (n = 174)	Valor de p	LR
IAM	170 (68%)	125 (71.8%)	0.314	2.6
Angina inestable	80 (32%)	49 (28.2%)		

DISCUSIÓN.

Los resultados de nuestro estudio concuerda con lo publicado en otros registros en relación de que es bien reconocido que los niveles de NT ProBNP incrementan con la edad y es mas alto en las mujeres que en los hombres. ⁽²²⁾. Cabe mencionar que en nuestra población un alto porcentaje de nuestra población son de sexo masculino (73.8%). En cuanto a Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 y tabaquismo se encontró mayor prevalencia en el grupo que los niveles de NT-ProBNP era >2301 pg/mL en estudios previos se ha demostrado que los niveles de NT-ProBNP aumentan con el grado de dilatación del ventrículo izquierdo y su disfunción ⁽²³⁾ lo que puede estar causada por estas características demográficas en especial por la Hipertensión Arterial Sistémica.

La dislipidemia y el IMC no se encontró significancia estadística en el grupo de pacientes con niveles de NT-ProBNP >2301pg/mL. Lo anterior se encuentra relacionado con lo que se encontró en un subestudio del GUSTO IV en el cual se dividió los niveles de NT-ProBNP en cuartiles y se encontró que el niveles elevados en los cuartiles de NT-ProBNP estaban asociados con un largo numero de factores clínicos basales y eran independientes y positivamente asociados con la edad, sexo femenino, angina, diabetes Mellitus e hipertensión, pero de forma negativa con el IMC y la hipercolesterolemia. ⁽²⁴⁾

En cuanto a la mortalidad en el SICASEST en este estudio fue de 5.3% con una diferencia de 1.3% en relación al registro RENASICA II en el cual la mortalidad fue del 4% ⁽⁵⁾.

Ha sido demostrado que elevaciones en los niveles de NT-ProBNP obtenidos posterior a la fase aguda es predictor de mortalidad ⁽¹⁵⁾. En este estudio el área bajo la curva ROC

da validez aceptable para predecir mortalidad en la población del Instituto Nacional de Cardiología. Se escogió el punto de corte de 2301.5 pg/mL con sensibilidad de 77% ya que nuestro objetivo es la detección de todos los pacientes con riesgo de mortalidad y complicaciones aunque la especificidad este disminuida ya que lo que se pretende es que se detecte al mayor numero de pacientes que presentaran complicaciones en cuanto se reciben al servicio de urgencias. Comparando con el subestudio del GUSTO IV ⁽²⁴⁾ cuya cuartila mas alta fue de > 1869 pg/mL lo que da una buena correlación con nuestro estudio sin olvidar que nuestro estudio se realizo en población mexicana.

Se observo que el grupo de NT-ProBNP mas elevado tiene una proporción mayor de diabéticos, hipertensos y mayor edad como se menciono anteriormente se recomienda hacer un análisis multivariado no se puede realizar por el tamaño de la muestra, cabe mencionar que el estudio de NT-ProBNP en pacientes con cardiopatía isquémica se inició hace pocos años en el Instituto Nacional de Cardiología por lo que para estudios posteriores se recomendara hacer un análisis multivariado para relacionar la influencia de estos factores en la mortalidad.

De igual manera en nuestro estudio pacientes con SICASEST y niveles elevados de NT-ProBNP mostraron mayor número de días de estancia intrahospitalaria en este caso una media de 13 lo que correlaciona con estudios previos⁽²⁴⁾

En lo relacionado a las complicaciones encontradas en la población en primer lugar tenemos la insuficiencia renal aguda con significancia estadística como se observo en el subestudio del GUSTO IV a mayores niveles de NT-ProBNP el aclaramiento de creatitina es menor (<51ml/min) lo que se relaciona en nuestro estudio con la presencia de insuficiencia renal aguda como complicación, se encontró en nuestro estudio que hay una mayor incidencia de arritmias y falla cardiaca con significancia estadística como se presento en el subestudio del GUSTO IV el riesgo de reinfarto no esta relacionado con

niveles elevados de NT-ProBNP esto se puede deber a que el BNP es una hormona miocárdica reguladora que no esta involucrada en el proceso de ruptura de placa coronaria o formación de trombo intracoronario, y en lo que respecta a las arritmias se ha observado que la liberación de péptidos natriureticos de los miocitos en respuesta al aumento de la tensión de la pared ventricular debido a isquemia o sobrecarga de volumen pueden indicar una propensión a desarrollar arritmias. ⁽²⁴⁾

En el caso de choque cardiogénico si se ha demostrado en anteriores estudios que niveles elevados de BNP en cardiopatía isquémica aumentan el riesgo de choque cardiogénico ⁽¹⁵⁾. Lo que observamos en nuestro estudio es que la población tiene un riesgo de 10 veces mas para desarrollar este tipo de complicación y que también la presencia de valvulopatía en este caso de mayor predominio la insuficiencia mitral puede estar presente en estos pacientes. Los niveles elevados de NT-ProBNP no se encontró relación con otras complicaciones como sepsis en nuestra población por lo que nos podría mostrar que es de alto valor para complicaciones cardíacas sin que otro tipo de complicaciones intervengan.

En el análisis según el diagnostico de ingreso se observa claramente que no hay significancia estadística entre el diagnostico de angina inestable e infarto agudo al miocardio con los niveles de NT-ProBNP por lo que este tipo de pacientes es un espectro continuo y que la elevación de troponinas es independiente en esta población de los niveles de NT-ProBNP.

CONCLUSIONES.

1. El estudio demuestra que altos niveles de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios (>2301.5 pg/mL como punto de corte) son estadísticamente significativos como valor pronostico para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con SICASEST ingresados al Instituto Nacional de Cardiología.
2. Pacientes con niveles elevados de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios (>2301.5 pg/mL como punto de corte) presentan mayor prevalencia en diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo en cuanto a características demográficas.
3. El Estudio demostró mayor numero de días de estancia intrahospitalaria en Pacientes con niveles elevados de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios (>2301.5 pg/mL como punto de corte).
4. Pacientes con niveles elevados de NT-ProBNP al ingreso a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios (>2301.5 pg/mL como punto de corte) se relacionan con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda, arritmias, choque cardiogenico, insuficiencia cardíaca y valvulopatía durante su estancia intrahospitalaria.

BIBLIOGRAFIA.

- (1). Guadalajara JF. Cardiología. México. Mendez Editores. 6ª Ed. 2009: 789-791
- (2). Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST- segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102:1193-1209.
- (3). National Center for Health Statistics. Detailed Diagnosis and Procedures: National Hospital Discharge Survey 2005.
- (4). Grupo Cooperativo RENASICA. Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. *Arch. Cardiología de Mex.* 2002; 72: S45-S64.
- (5). Grupo Cooperativo RENASICA. Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos. *Arch. Cardiología de Mex.* 2005; 75: S6-S19.
- (6). The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb-IIIa with epifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-443.
- (7). Savonitto S, Ardissino D. Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281:707-713.
- (8). Lee TH. Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000; 342: 1187-95.
- (9). ADHERE Scientific Advisory Committee: Acute Descompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Final Cumulative National Benchmark Report: Scios, Inc: July 2006.
- (10). Heart Failure Society of America: Evaluation and management of patients with acute descompensated heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: e86-e103.

- (11). Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002; 347:161-167
- (12). Mueller C., Scholer A, Laule-Kilian K, et al: Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med* 2004; 350:647-654.
- Braunwald E Unstable Angina. An etiologic approach to the Management. *Circulation* 1998 98 2219 22, 1998.
- (13) Morrow DA, Braunwald E Future of Biomarkers in acute coronary syndrome? Moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003 108 250 2.
- (14) Dao Q, Krishnaswamy P. Kazanegra R et al Utility of B Type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting *J Am Coll Cardiol* 2001 37 379 85.
- (15) De Lemos JA Morrow DA, Bentley JH et al The prognostic value of B type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome *N Engl J Med* 2001. 345 1014 21.
- (16) Omland T De Lemos JA Morrow DA, et al The prognostic value of N terminal pro atrial and pro brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes *Am J Cardiology* 2002. 89 463 465.
- (17) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori H. Plasma brain natriuretic peptide concentration predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1656-61.
- (18) Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 327-33.
- (19) Palazzuoli A, Gennari L, Calabria P, Quatrini I, Vecchiato L, De Paola V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease

and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries. *Am J. Cardiol* 2005; 96: 1705-1710.

(20) Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Adrissimo D, Gensini GF, MAggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004 13; 110:128-34.

(21) Palazzuoli A, Poldermans D, Capobianco S, Giannotti G, Iovine F, Campagna MS, et al. Rise and Fall of B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients with Coronary Artery Disease and Normal Left Ventricular Function. *Coron Artery Dis.* 2006; 17:419-23

(22) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma Brain Natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-982.

(23) Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1996;132:101-107.

(24) James SK, Lindhal B, Siegbahn A, et al. N- Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.