



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

T E S I S

“DIFERENCIA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL *NT-proBNP* COMPARADO CON *BNP*
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI”

PRESENTA:
DRA. DULCE ROCIO ESTRELLA CAMORLINGA
Médico Residente del Cuarto Año

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

ASESORA CLÍNICA:
DRA. JIMENA RAMIREZ DE AGUILAR FRÍAS

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. ADOLFO CHÁVEZ NEGRETE



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.

DIFERENCIA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL NT-proBNP COMPARADO CON BNP EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. DIANA GRACIELA MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS

DRA. JIMENA RAMÍREZ DE AGUILAR FRIAS

ASESOR CLÍNICO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS

A los que forman parte de este sueño

A los que apoyaron incondicionalmente el proyecto

A dios por sobre todas la cosas

INDICE

RESUMEN

I. RESUMEN	5
II. MARCO TEÓRICO	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. JUSTIFICACIÓN.....	18
V. OBJETIVOS	19
VI. HIPÓTESIS	19
VII. MATERIAL Y MÉTODO.....	20
A) DISEÑO DEL ESTUDIO	20
B) SELECCIÓN DE MUESTRA.....	21
C) DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	22
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
X. PLAN GENERAL.....	26
XI. RESULTADOS.....	27
XII. DISCUSIÓN.....	31
XIII. CONCLUSIONES.....	32
XIV. BIBLIOGRAFIA.....	33
XV. ANEXOS.....	39

RESUMEN

Estrella Dulce¹, Ramirez de Aguilar Jimena², Chávez Adolfo³. **Diferencia de Concentración Sérica del NT- proBNP comparado con BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades CMN SXXI.**

Introducción: Uno de los principales diagnósticos de ingreso al servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades del CMN SXXI es la insuficiencia cardíaca; el diagnóstico complementario para conocer el estrés miocárdico independientemente de la causa de la insuficiencia cardíaca son los biomarcadores como el Péptido Auricular Natriurético (BNP); en los últimos años ha surgido un biomarcador más sensible y de valor pronóstico por su permanencia en el suero de los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca que es el NT-ProBNP, (N Terminal del Péptido Auricular Natriurético); sin embargo en México no hay experiencia en su aplicación en los pacientes con IC ni se ha contrastado con el grado de deterioro funcional postulado por la New York Heart Association (NYHA).

Objetivo: Determinar el grado de asociación que tiene el nivel de NT-Pro BNP comparado con el BNP en el deterioro de la clase funcional (NYHA) en pacientes con insuficiencia cardíaca en el servicio de medicina interna del HE CMN SXXI. Establecer cuál de los dos biomarcadores se asocia mejor con el deterioro de la clase funcional.

Material y métodos: Estudio transversal, retrospectivo, analítico. Se analizaron expedientes de pacientes de ambos géneros de entre 18 y 80 años que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna con el diagnóstico de IC con descripción de la clase funcional según la NYHA con reporte por escrito de medición de BNP y NT- proBNP durante el año 2012-2013. Para identificar la asociación entre los niveles significativos de los biomarcadores, en el caso de BNP con concentraciones ≥ 500 pg/ml y del NT-proBNP ≥ 450 pg/ml, se calcularon las razones de prevalencias (RP) para el deterioro de la clase funcional, dejando como referencia a los pacientes en clase funcional I y como deterioro a los pacientes clasificados en clase funcional II-IV de la NYHA. A cada RP se le calculo su intervalo de confianza al 95%.

Resultados: De un total de 82 pacientes la concentración media de BNP en pg/ml por clase funcional(CF) fue CFI 602.84, CFII 905.39, CFIII 1040.04, CFIV 1111.13, la concentración media de NT-proBNP en pg/ml por clase funcional CFI 991.70, CFII 7939.60, CFIII 8284, CFIV 16171. La asociación estimada para el NT-Pro BNP es significativamente fuerte (RP = 14.25, IC_{95%} 2.87 - 70.67). No así para el caso del BNP donde la asociación es inferior y no significativa (RP = 2.58, IC_{95%} 0.51 – 12.97). la fuerte asociación identificada para el NT proBNP con el deterioro de la clase funcional no se altera por la edad ni el sexo del paciente.

Conclusiones: El Biomarcador NT-Pro BNP tiene mayor asociación con el deterioro de la clase funcional (RP=14.25 IC_{95%} 2,87-70.67).

1.Médico residente del 4º año de Medicina Interna UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI.2 Médico adscrito al servicio de Medicina Interna UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI. 3 Director de Educación e Investigación en salud de la UMAE HE CMN SXXI, IMSS.

MARCO TEÓRICO

La insuficiencia cardiaca (IC) es la segunda causa de hospitalización en el mundo; constituye un síndrome clínico que suele ser la vía común final a la que llega la mayor parte de las cardiopatías. Su prevalencia aumenta con la edad y se duplica en cada década, por lo que se espera un incremento debido a la transición demográfica y el aumento de la expectativa de vida. Su prevalencia varía de 1 a 3 % en personas entre los 60 y 70 años y 10% en mayores de 80.

Los estudios de Framingham muestran una mortalidad de 30 a 40% en el primer año tras establecerse el diagnóstico y entre 60 y 70%, dentro de los cinco años siguientes.¹

En Estados Unidos, las hospitalizaciones por diagnóstico de IC han ido en aumento¹, a pesar del tratamiento médico, ello debido a que las enfermedades que actúan como factores predisponentes (hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2) siguen incrementándose.²⁻³

Las primeras horas de atención del paciente con IC en urgencias, son críticas y para el pronóstico a corto y largo plazo, por ello se han establecido parámetros clínicos y de laboratorio que apoyen al clínico para establecer un valor predictivo.^{4,14,16}

La insuficiencia cardiaca resulta de una interrelación neurohumoral, inflamatoria, y de cambios bioquímicos, que actúan en las células miocárdicas y en el intersticio cardiaco, aumentando marcadores de estrés cardiaco y daño miocárdico, llamados biomarcadores.³ Un biomarcador

es definido como aquel parámetro biológico medible y cuantificable que orienta como un índice relacionado con la evaluación clínica, riesgo y diagnóstico de enfermedad”. En el 2001, se redefinió como “una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica”.⁶

Varios mediadores neurohumorales han sido estudiados como el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)¹⁷, algunas citocinas (Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interleucina-1 BETA, Interleucina-6) y las vasopectidasas,^{1,2} la Norepinefrina, considerada un predictor de mortalidad independiente,¹⁸ la Endotelina -1, una prohormona secretada por el endotelio vascular, que se transforma en la neurohormona activa Endotelina-1, la cual es un potente vasoconstrictor y estimulador de proliferación de fibrosis vascular y ventricular, además de potenciador de neurohormonas.¹⁹ Estas últimas están correlacionadas con la presión de la arteria pulmonar y está presente en la IC,²⁰ además de ser utilizadas como factor pronóstico y para clasificación de la gravedad.²¹

Otros biomarcadores que reflejan el daño miocárdico han sido la Troponina I, Troponina T, Cistatina C, Fribinógeno y PCR.^{1,2}

En el estudio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) se compararon los valores pronósticos de norepinefrina, renina, aldosterona, endotelina-1, péptido auricular natriurético tipo B (BNP) en 4300 pacientes y se demostró que los predictores de mortalidad y hospitalización fueron BNP y en segundo lugar la endotelina, seguidos de Norepinefrina, endotelina-1, renina y

aldosterona.²²

Zannad y cols (Randomized Aldactone Evaluation Study)²³, encontraron que la administración de bloqueador de aldosterona, se asoció a la disminución del procolágeno tipo III además de un importante beneficio clínico²⁴.

Los péptidos natriuréticos (PN),^{15,26} se han correlacionado con fortaleza al funcionamiento y estrés del corazón. En 1981, de Bold y cols observaron que la administración de homogenizado de péptido natriurético a las ratas provocaba un aumento del volumen urinario, natriuresis y disminución de la presión sanguínea^{15,26-28}. Este “factor natriurético atrial” fue la primera demostración de la función endocrina del corazón.

En los últimos años han emergido nuevos biomarcadores como apoyo para el diagnóstico de diversas enfermedades, estratificación del riesgo y toma de decisiones terapéuticas fundamentalmente en enfermedades cardiovasculares.

El péptido natriurético tipo B fue descrito en 1988 después de aislarse en el cerebro porcino, pero más tarde se encontró que se origina principalmente en el corazón. Pertenece a la familia de péptidos natriuréticos junto con otros péptidos estructuralmente similares llamados Péptido natriurético auricular (ANP), Péptido Natriurético Cerebral (BNP), Péptido Natriurético tipo C (CNP), Péptido Natriurético Dendroapsis (DNP).²⁸⁻³⁰

La mayor fuente de síntesis de BNP y secreción es el ventrículo. Solo pequeñas cantidades de BNP son almacenados en gránulos y su expresión génica rápida como síntesis de novo

es el mecanismo principal que regula la secreción de este péptido. Se sintetiza como una prehormona que es el pro BNP compuesto de 108 aminoácidos.

Una vez liberado a la circulación es bioparticionado en 2 proporciones iguales que son N-terminal-proBNP (*NT-proBNP*) y *BNP*. Ambas moléculas son constantemente liberadas y pueden ser detectadas en sangre. El principal estímulo que incrementa la síntesis y secreción de BNP y NT-proBNP es el estrés miocárdico, además de que la isquemia miocárdica y la modulación endocrina por otras neurohormonas y citocinas son también de importancia. En el sistema circulatorio el BNP media una variedad de efectos biológicos al interactuar con el receptor tipo A del péptido natriurético (NPR-A) que produce Guanosín Monofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Los efectos fisiológicos del BNP involucran la natiuresis, vasodilatación periférica, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático

El BNP es depurado del plasma al unirse al receptor tipo C del péptido natriurético (NPR-C) y a través de la proteólisis por endopeptidasas neutrales. En contraste, el NT-ProBNP es principalmente eliminado por excreción renal.

La vida media del BNP es de 20 minutos, mientras que la del NT-proBNP es de 120 minutos, lo que explica porque los valores séricos de NT-proBNP son 6 veces mayores que los valores de BNP aún cuando ambas moléculas son liberadas en iguales proporciones y tiempos.

Existen varios determinantes en las concentraciones de BNP y NT-proBNP, los valores son más altos en mujeres y en individuos de mayor edad. La diferencia con el género está relacionada con las diferencias en el metabolismo mientras que la asociación con la edad puede reflejar la estructura preclínica y alteraciones funcionales miocárdicas no detectables

por técnicas actuales. En pacientes con función renal disminuida los valores de BNP and NT-proBNP están incrementados con una correlación negativa con la depuración de creatinina.

El valor diagnóstico del BNP y NT-proBNP ha sido investigado en pacientes con insuficiencia cardiaca. En el estudio BNP (Breath Not Properly) con 1586 pacientes que se presentaron en un servicio de urgencias con disnea; el principal hallazgo fue que la prueba de BNP proporcionó alta exactitud para la detección de falla cardiaca siendo superior al juicio clínico, El valor de corte de 100 pg/ml el BNP tuvo un alto valor predictivo negativo. Resultados similares se obtuvieron en el PRIDE (N-terminal pro BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department) y en el ICON (International Collaboration of NT-proBNP) en los que se establece el papel diagnóstico del NT-proBNP en pacientes con disnea, pero en ninguno de los casos se comparó con la escala clínica para IC de la New York Association (NYHA).

En estos estudios el valor de corte para NT-proBNP fue de 300 pg/ml para excluir insuficiencia cardiaca. En general la insuficiencia cardiaca es improbable con valores de BNP <100 pg/ml y muy probable cuando es > 500pg/ml y similarmente improbable con valores de NT-proBNP <300 pg/ml y altamente probable con valores >450 pg/ml (>900 pg/ml en pacientes mayores de 50 años).

Independientemente de su valor diagnóstico, varios estudios han mostrado que el BNP y NT-proBNP proporcionan una información pronóstica importante (muerte, muerte cardiovascular, reingreso hospitalario) en pacientes con falla cardiaca y pacientes con disfunción ventricular asintomática.

El BNP y NT-proBNP pueden ser clínicamente útiles para determinar el tratamiento óptimo en pacientes con insuficiencia cardiaca y para monitorizar los efectos del tratamiento, sin embargo no existe correlación con la escala clínica de la NYHA.

De Lemos y cols. demostraron la sensibilidad del BNP para predecir el riesgo de mortalidad, insuficiencia cardiaca y nuevo infarto del miocardio cuando se medía a los pocos días de presentarse el síndrome isquémico coronario agudo.^{14,36} El NT-proBNP ha sido ampliamente estudiado como marcador no invasivo en pacientes con disfunción ventricular izquierda y sólo algunos estudios han mostrado su utilidad en pacientes con disfunción de ventrículo derecho. Otros estudios sugieren que el NT-proBNP puede detectarse más tempranamente, cuando el deterioro miocárdico es asintomático, con una sensibilidad mayor que el BNP.^{35,37-40}

La estrechez y tensión de la pared ventricular y el incremento de la carga hemodinámica son importantes en la producción e incremento de BNP en proporción al grado de disfunción y la severidad de los síntomas de dicha disfunción. Esta aseveración ha sido cuestionada por ecocardiografistas que no encuentran necesariamente una disfunción ventricular cuando se compara con parámetros de BNP. Efectos similares se han observado con neurohormonas que promueven hipertrofia, como son agonistas adrenérgicos, endotelina o angiotensina II. La concentración plasmática de BNP muestra un rápido y marcado incremento después del nacimiento, disminuyendo el valor a niveles del adulto alrededor de los tres meses de edad. Este incremento después del nacimiento puede ser causado por incremento de la presión y del volumen ventricular izquierdo.⁴¹ Los factores que influyen en los niveles de BNP son el género, edad, función renal e índice de masa corporal (IMC)^{31,39}. Después de un IAM, los

niveles de BNP se elevan rápidamente dentro de las primeras 24 horas, estabilizándose posteriormente. Las mediciones de los niveles de BNP entre 1 a 4 días después del infarto transmural proveen información pronóstica, la cual es independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.³¹

Se han identificado tres receptores específicos para los péptidos natriuréticos cardiacos: A, B y C; Los tipo A se unen a ANP y BNP con igual afinidad. Los receptores tipo A y B, median las acciones biológicas de ambas hormonas (promueven la natriuresis y diuresis, inhiben la secreción de renina y aldosterona, incrementan el flujo urinario, causan vasodilatación por relajación de la musculatura lisa vascular, mejoran la relajación diastólica, y disminuyen la fibrosis miocárdica). Dichas acciones se llevan a cabo sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo renal sanguíneo^{28,41}.

El ANP y BNP son removidos de la circulación por dos vías: internalización y metabolismo mediado por receptores (primeramente en el riñón),⁴³ y por degradación proteolítica por endopeptidasa neutral en los riñones, endotelio vascular, pulmón y corazón^{28,33,44}

Las pruebas de laboratorio se encuentran disponibles desde los años 90, y fueron aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre del año 2000 para la determinación de ANP, BNP y NT-proBNP, las cuales se basan en inmunoensayos automatizados para el diagnóstico de la IC.^{28,33,41,45} Recientemente se ha desarrollado un inmunoensayo fluorescente rápido para BNP que proporciona resultados a los 15 minutos siendo útil en situaciones clínicas cuando se requiere un resultado rápido ó cuando el acceso al laboratorio es difícil.

Dos ensayos inmunoluminométricos no competitivos han sido descritos para la medición de NT-proBNP, siendo altamente sensibles y específicos para la cadena peptídica intacta.

A finales del 2001 se desarrolló un ensayo electroquimioluminiscente para NT-proBNP con un tiempo de proceso de sólo 18 minutos. El Colegio Americano de Patología sugiere que aproximadamente 83% de los hospitales en los Estados Unidos utilizan alguna de estas pruebas.^{41,46} Los rangos de referencia referidos en la literatura varían dependiendo del método utilizado y la naturaleza de la población control. Los valores de referencia más comúnmente utilizados para BNP son de 100 pg/mL que corresponden a 125 pg/mL para NT-proBNP en pacientes menores de 75 años de edad y de 450 pg/mL de ambos marcadores para pacientes mayores de 75 años, sin cambios en la presión sanguínea, filtración glomerular o flujo sanguíneo renal^{28,37,41}. Existe un moderado incremento con la edad, en relación a la fibrosis miocárdica, y a la disfunción renal común en el paciente senil⁴⁷, también la hipertensión pulmonar de diversas etiologías puede elevar el nivel plasmático de BNP⁴⁸.

Los valores “normales” para BNP es 0.5 a 30 pg/mL (0.15 a 8.7 pmol/L) cuando se utiliza técnica de extracción por RIA e IRMA64. Los niveles de ambas moléculas son mayores en la mujer que en el hombre. La obesidad es otra causa posible de niveles bajos de péptidos natriuréticos, ya que se ha observado que los niveles disminuyen conforme se incrementa el índice de masa corporal⁴⁹. La insuficiencia renal también afecta los niveles tanto de BNP como de NT-proBNP²⁸. Todas estas situaciones deben ser consideradas en el momento de interpretar el nivel de BNP³⁷.

Los usos clínicos del BNP son: a) Evaluación de la disnea aguda ^{28,50}. b) Diagnóstico de disfunción ventrículo izquierdo ⁴¹. c) Diagnóstico disfunción sistólica ventrículo izquierdo después de IAM ⁴¹.d) Diagnóstico de disfunción ventricular derecha ⁴¹.e) Evaluación pronostica en situaciones no agudas: insuficiencia cardiaca, disfunción ventrículo izquierdo ^{28,31,41,46,50-55}. f) Indicador pronóstico y de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular en sujetos de bajo riesgo sin historia de insuficiencia cardiaca ^{28,31,51,56}. g) Monitoreo de manejo terapéutico de la insuficiencia cardiaca ^{53,69}.

La determinación de los niveles de BNP tiene un papel importante en la evaluación de los pacientes que acuden a urgencias por disnea como síntoma principal, influyendo sobre la optimización de tiempo en el diagnóstico y por tanto en el tratamiento, esto desde que Maisel y colaboradores en su estudio llamado Breathing Not Properly Study, demostraron que los niveles de BNP aumentan la exactitud del diagnostico de IC, encontraron el 98% de sensibilidad y 92% de especificidad, tomando como cohorte el nivel de más de 80 pg/ml, y el valor predictivo negativo con este nivel fue del 98% ^{45,58,59}. Sin embargo en otras series se ha tomado el nivel diagnóstico de 400 pg/ml. Resultados similares se reportaron con diferentes cohortes del estudio PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), en donde se encontraron diferencias entre los pacientes con IC aguda y crónica ^{58,60}.

Una de las estrategias en donde se utiliza una determinación de BNP y NT-ProBNP en pacientes con disnea aguda se ha asociado a una disminución en los días de estancia intrahospitalaria y por tanto disminución en los costos, ^{16,17} En estos pacientes, por otro lado, las decisiones de hospitalización o de manejo extrahospitalario son facilitados con la

determinación del nivel de BNP.

Fonarow y colaboradores en el estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure), donde se incluyeron 48,629 pacientes, demostraron que el nivel de BNP puede ser utilizado como predictor de sobrevida en pacientes con descompensación aguda de la IC, independiente de la Fracción del expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), además encontraron una relación en la mortalidad ⁶⁴.

Por tanto la determinación de BNP parece tener un importante uso en la estratificación de riesgo de los pacientes con IC crónica ^{43,48}, y es mejor predictor de muerte que la norepinefrina determinada en plasma ¹⁸ o la endotelina-1 ⁶⁵.

Jourdain y cols en el estudio STARS-BNP (Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP)⁶⁶, clasificaron a cada paciente con la escala de la NYHA, y compararon con un grupo control en quienes administraron el manejo según las guías, con el fin de disminuir los niveles de BNP a menos de 100pg/ml, encontrando una mortalidad del 24% de los pacientes en los que llegaron a dicho nivel, en comparación con el 52% del grupo control (P<0.001), sugiriendo que el manejo guiado por el nivel de BNP es mejor que el sugerido por las guías ⁶⁷.

Los Péptidos Natriuréticos también parecen tener utilidad en el tamizaje en pacientes asintomáticos, con riesgo de desarrollar IC, como los pacientes ancianos, portadores de Hipertensión Arterial, Diabéticos y pacientes con enfermedad coronaria asintomática ^{43,49}. Además puede ser útil en tamizaje de los pacientes oncológicos para determinar los efectos

cardiotóxicos en la quimioterapia ⁶⁷.

Dos estudios en los que se comparó el BNP con el NT-ProBNP, encontraron que este último es ligeramente superior en la predicción de muerte o reingreso hospitalario por IC. La vida media más prolongada de este biomarcador lo hace un índice más agudo de estrés ventricular y por tanto hipotéticamente un mejor predictor ^{68,69}

El diagnóstico de la IC está fundamentado en la clínica y se basaba en la historia clínica, exploración física y estudios de gabinete ^{1,2,58}. Debemos considerar en todo momento la clínica como principal herramienta diagnóstica, y por lo tanto la importancia de las escalas ya conocidas sobre la insuficiencia cardiaca como la realizada por la NYHA (Anexo A)

El ecocardiograma había sido el estándar de oro para el diagnóstico de la Insuficiencia cardiaca, sin embargo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no es correlativo al nivel de NT-proBNP por lo que hay que analizar el comportamiento de este biomarcador en IC de diversas etiologías, y que esté disponible en las unidades de urgencias de México, para poder así optimizar tanto tiempo como recurso en cada uno de los pacientes, lo cual repercute directamente en la sobrevida de los pacientes con cardiopatía. ⁷⁰

En el estudio de Framingham se ha encontrado que el pronóstico de la IC a mediano plazo es desfavorable en los pacientes con IC, encontrando una mortalidad a los 5 años de diagnóstico del 75% en pacientes del sexo masculino y del 62% del sexo femenino, además corroboraron que está relacionada con la gravedad de la IC, según la NYHA, y de esta clasificación los que

se encuentran en la Clase IV tienen una mortalidad hasta del 50% en el primer año del diagnóstico de IC, mientras que en las clases II y III, es del 30 al 40% y en la clase I del 0 al 30% a los 4 años ^{71,72}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico muy frecuente a nivel mundial; en el departamento de medicina interna ocupa el 5° lugar de causa de hospitalización derivado del servicio de Admisión Continua, atendándose alrededor de 400 casos al año; en el hospital se adquirió el reactivo para cuantificar NT-ProBNP y analizar su valor pronóstico frente al tradicional BNP, por lo que consideramos oportuno analizar los niveles de NT-ProBNP correlacionarlo con el grado de insuficiencia cardiaca de acuerdo a la clasificación de la NYHA y contrastarlo con los resultados de BNP.

Del total de pacientes recibidos en el servicio de medicina interna, aproximadamente a menos de la mitad se le solicitan biomarcadores, debido a que no corresponde a patología cardiaca; no obstante hay reportes en los expedientes de aquellos a los que se les reporto NT-ProBNP y BNP, dado que se procesaban por el mismo método de quimioluminiscencia, debido al interrogatorio detallado al momento de su admisión hospitalaria fue posible estadificar de acuerdo a la NYHA los grados de insuficiencia cardiaca en los pacientes a quienes se realizó la medición de marcadores.

De acuerdo a la clase funcional de la NYHA ¿Cuál de los dos biomarcadores (BNP vs NT-proBNP) se asocia mejor con el deterioro de la clase funcional?

JUSTIFICACIÓN

Pese al amplio número de estudios realizados para conocer el valor diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores BNP y NT-proBNP en IC, no se han contrastado con cada una de las clases funcionales basado en la clasificación de la NYHA.

No existen estudios en México en donde se haya comparado el BNP vs NT-proBNP de acuerdo a la clase funcional ni que hayan establecido su grado de asociación.

Conocer cuál de los dos marcadores se asocia más con el deterioro funcional se convertirá en una herramienta diagnóstica y pronostica, además de costo beneficio debido a que se podrá obviar la toma de uno de ambos biomarcadores.

En el presente estudio retrospectivo se analizará en expedientes de pacientes que fueron hospitalizados con el diagnóstico de IC y contaron con los resultados de ambos biomarcadores; el diagnóstico en primera instancia fue de IC en base a los síntomas y signos de cada paciente de acuerdo a la clasificación de la NYHA y se realizará una comparación de los valores reportados de ambos biomarcadores en base a la clasificación funcional de los pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar el grado de asociación que tiene el nivel de NT-Pro BNP comparado con el BNP en el deterioro de la clase funcional (NYHA) pacientes con insuficiencia cardiaca en el servicio de medicina interna del HE CMN SXXI.

ESPECIFICOS

- a. Identificar la asociación del deterioro de la clase funcional con un valor de BNP mayor a 500 pg/ml en pacientes con IC.
- b. Identificar la asociación del deterioro de la clase funcional con un valor de NT ProBNP > 450 pg/ml en pacientes con IC.
- c. Identificar cualitativamente las diferencias entre las dos medidas de asociación calculadas para ambos biomarcadores

HIPÓTESIS

El Biomarcador NT-ProBNP tiene mayor asociación con el deterioro de la clase funcional comparado con el BNP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, retrospectivo, analítico.

Se analizaron expedientes de pacientes de ambos géneros de entre 18 y 80 años que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna con el diagnóstico de IC con descripción de la clase funcional según la NYHA y cuentan con reporte por escrito de medición de BNP y NT-proBNP durante el año 2012-2013

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

A partir del diagnóstico del SIMO, se identificaron los expedientes de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IC al servicio de medicina interna; se corroboró su existencia y el diagnóstico, y que contaran biomarcadores en la sección de exámenes de laboratorio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtuvo información del total de casos consecutivos de pacientes a quienes se les realizó determinación de ambos biomarcadores de manera concurrente en el período citado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes con diagnóstico de IC, que acudan del 01 de marzo del 2012 al 1 de marzo del 2013 a través del servicio de Admisión continua del Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS y fueron internados el servicio de medicina interna.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 18 a 80 años de edad de ambos géneros

Diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda, o crónica agudizada de cualquier etiología

Que cuenten con determinación de ambos biomarcadores.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes con datos de enfermedad renal crónica con depuración de creatinina calculada por Cockcroft- Gault menor a 30 ml/min.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

Deterioro de la clase funcional de acuerdo a la clasificación de disnea según la New York Heart Association (NYHA) (Anexo A)

CONCEPTUAL: clasificación utilizada en el paciente cardiópata para medir subjetivamente el grado de severidad de la disnea de los pacientes al realizar cierto tipo de actividad. Esta clasificación tiene cuatro clases de capacidad física, identificadas por números romanos, comprende desde el grado leve a severo, de I al IV.

OPERACIONAL: se clasifica al paciente dependiendo de la sintomatología que refiere al realizar determinado tipo de actividad física, a partir del interrogatorio realizado al ingreso del paciente al servicio de medicina interna se obtuvo la información para clasificación.

TIPO DE VARIABLE: cualitativa ordinal

Categorías: Normal: Cuando la clase funcional sea I

Anormal: Clase funcional II-IV

VARIABLES INDEPENDIENTES

PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (BNP)

CONCEPTUAL: Hormona, peptídica de 32 aminoácidos, con actividad natriurética, encargada de regular la presión sanguínea y volumen intravascular. Es un antagonista del sistema RAA, y es liberada por el ventrículo izquierdo, ante la distensión de las fibras por sobrecarga

OPERACIONAL: Valor reportado por el laboratorio y expresada en pg/ml se tomó como valor de alta probabilidad 450pg/ml para BNP.

PRO PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL N-TERMINAL (NT-ProBNP)

CONCEPTUAL: Prohormona, peptídica de 76 aminoácidos, la cual es producto de la catalización llevada a cabo por la endoproteasa corina de la preprohormona de 132 aminoácidos, obteniéndose el BNP de 32 aminoácidos (producto activo) y en cantidades equimolares, la Pro Hormona sin actividad biológica NT-Pro BNP. Esta última con mayor vida media de 1.5 a 2 horas.

OPERACIONAL: Valor reportado por el laboratorio y expresada en pg/ml se tomó como valor de alta probabilidad 500 pg/ml para NT pro BNP.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

VARIABLES CONFUSORAS

EDAD

CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento. Variable continua

OPERACIONAL: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio registrado en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa discreta.

SEXO

CONCEPTUAL: Género femenino o masculino, dicotómica

OPERACIONAL: Se considerará femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente, obtenido mediante el interrogatorio registrado en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: cualitativa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por medio del presente estudio se obtuvo información retrolectiva generada dentro de las actividades cotidianas en el ámbito hospitalario. La intervención propuesta para su evaluación corresponde a una técnica ampliamente utilizada y que ha demostrado en ser segura y tan eficaz como la estrategia en comparación que se realiza de manera habitual.

Respecto a la información obtenida de los expedientes, será solo para los fines del estudio, sin que se vea modificada su integridad física ni su atención en el instituto, observando de esta forma los artículos 5º, 6º, 7º y 10º del Código Sanitario y los artículos 7º y 12º del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General de los Estados Unidos Mexicanos. Asimismo se a través de la asistencia a la consulta se obtendrá carta de consentimiento informado para la revisión del expediente clínico. En apego a la Declaración de Helsinki y su última revisión en Seúl, Corea de 2008. Cumpliendo con los principios de Equidad (Por que los datos de los expedientes de todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección, así como los datos derivados del presente estudio podrán ser aplicados a pacientes con las características de los que originaron los datos), Justicia (porque, al identificar que lo barato puede salir caro, fundamentando el adecuado nivel de evidencia de los patrones de prescripción, efectividad e impacto económico, se podrá justificar el adecuado uso del recurso humano y material al respecto), Benevolencia (el incremento en la cantidad y calidad de la información al respecto, mejora el nivel de certidumbre tanto para el prestador de servicio de salud, como para el paciente, lo cual le genera un bien) y No Maleficencia (Al ser un estudio de fuentes secundarias, no modifica la historia natural del tratamiento indicado por su médico

tratante).

Número de Registro: R-2014-3601-184

Fecha de Autorización: 15 Julio 2014

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La población se describe mediante medidas de resumen y de dispersión. Para el caso de las variables cuantitativas, se calcularon promedios con sus desviaciones estándar y para las variables cualitativas se estimaron proporciones.

A la población de estudio se clasificó de acuerdo la clase funcional en la que ingreso al hospital, entre estos se identificaron las concentraciones promedio de BNP y del NT-proBNP y se identificó si las diferencias fueron estadísticamente significativa mediante prueba de ANOVA.

Para identificar la asociación entre los niveles significativos de los biomarcadores, en el caso de BNP con concentraciones ≥ 500 pcg/ml y del NT-pro BNP ≥ 450 pcg/ml, se calcularon las razones de prevalencias (RP) para el deterioro de la clase funcional, dejando como referencia a los pacientes en clase funcional I y como deterioro a los pacientes clasificados en clase funciona II-IV de la NYHA. A cada RP se le calculo su intervalo de confianza al 95%.

Dada la posibilidad de que la concentración de los biomarcadores se encuentren relacionados con la edad y el sexo del paciente, se realizó análisis estratificado con estas dos variables,

para lo cual la edad se dicotomizó en ≥ 50 años y ≤ 49 años. Se calcularon las RP ajustadas con sus intervalos de confianza al 95%, su nivel de significancia se realizó con el estadístico de Mantel Haenzel, identificando una $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Este procedimiento se realizó para identificar si existe confusión de la edad o el sexo con las concentraciones significativas de los biomarcadores y el deterioro de la clase funcional.

PLAN GENERAL

Se buscó en el SIMO los expedientes que a su ingreso se catalogaron en el Clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) con el código I 50 (Insuficiencia cardíaca) del archivo del hospital.

Se revisó en el archivo del mismo hospital cada expediente seleccionado y se colocaron los datos en una base de datos exprofeso para el análisis en Excel (Hoja de Datos) (ANEXO 2)

Se buscó tengan los datos clínicos de la NYHA y el resultado de los biomarcadores realizados por quimioluminiscencia. (Elecsys proBNP II^R).

El análisis estadístico fue realizado en el programa SPSS, PASW® Statistics 18.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 82 pacientes, ingresados en el periodo 2012-2013 al servicio de medicina interna. La descripción de la población se observa en la tabla I. La distribución por sexo fue para el sexo femenino 30 (37%) masculino 52(63%), con respecto a la edad el promedio fue 63 ± 15 , las comorbilidades asociadas fueron tabaquismo 46 (56%), Sedentarismo 65 (79%), diabetes mellitus tipo 2 28(34%), Hipertensión arterial sisémica 51(62%), Dislipidemia 37 (45%) Neumopatía 13(16%), Hepatopatía 3 (4%).

Las constantes vitales a su ingreso TAS promedio $129\text{mmHg} \pm 31\text{DE}$, TAD promedio $74\text{mmHg} \pm 19\text{DE}$, Frecuencia cardíaca $87 \text{ lpm} \pm 28$, Frecuencia respiratoria $21 \text{ rpm} \pm 5$ Temperatura $36^\circ\text{C} \pm 4$.

TABLA I

“Características del grupo de estudio”

Variable	Datos, n = 82
Edad, promedio \pm DE	63 ± 15
Sexo n, (%)	
Hombres	52 (63)
Mujeres	30 (37)
Tabaqismo n (%)	46 (56)
Sedentarismo n (%)	65 (79)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	28 (34)
HAS n (%)	51 (62)
Dislipidemidemia (%)	37 (45)
Nefropatía n (%)	8 (4)
Neumopatía n (%)	13 (16)
Hepatopatía (%)	3 (4)
TA sistólica (mmHg, promedio \pm DE)	129 ± 31
TA diastólica (mmHg, promedio \pm DE)	74 ± 19
Frecuencia cardíaca (lpm, promedio \pm DE)	87 ± 28

Frecuencia respiratoria (rpm, promedio \pm DE)	21 \pm 5
Temperatura ($^{\circ}$ C, promedio \pm DE)	36 \pm 0.4
Clase funcional NYHA	
Clase funcional I, n (%)	11 (13)
Clase funcional II, n (%)	26 (32)
Clase Funcional III, n (%)	28 (34)
Clase funcional IV, n (%)	17 (21)

DE : Desviación estándar, lpm: latidos por minuto, rpm: respiraciones por minuto, NYHA: New York Heart Association.

El Número de pacientes asignados a la clase funcional I fueron 11(13%) Clase funcional II 26(32%) Clase funcional III 28(34%) Clase funcional IV 17(21%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La concentración media de BNP en pg/ml por clase funcional(CF) fue CFI 602.84, CFII 905.39, CFIII 1040.04, CFIV 1111.13, $p = 0.71$. La concentración media de NT-proBNP en pg/ml por clase funcional CFI 991.70, CFII 7939.60, CFIII 8284, CFIV 16171 $p = 0.18$. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. TABLA II

TABLA II

Concentración promedio de NT-Pro BNP (pg/ml) de acuerdo a clase funcional

NYHA	Promedio	Mínimo	Máximo
Clase funcional I	991.71	34.44	5,012.00
Clase funcional II	7,939.61	67.92	77,824.00
Clase funcional III	8,284.02	296.20	33,357.00
Clase funcional IV	16,171.90	915.70	107,320.00
Total	8,594.47	34.44	107,320.00

p = 0.18

Concentración promedio de BNP (pg/ml) de acuerdo a clase funcional

NYHA	Promedio	Mínimo	Máximo
Clase funcional I	602.84	20.90	1,150.00
Clase funcional II	905.39	9.00	3,840.00
Clase funcional III	1,040.04	10.00	3,730.00
Clase funcional IV	1,111.13	405.00	2,530.00
Total	956.49	9.00	3,840.00

p = 0.71

Las tablas IV y V muestran el análisis de riesgo para calcular las RP de la asociación entre ambos biomarcadores y el deterioro de la clase funcional. La asociación estimada para el NT-Pro BNP es significativamente fuerte (RP = 14.25, IC_{95%} 2.87 - 70.67). No así para el caso del BNP donde la asociación es inferior y no significativa (RP = 2.58, IC_{95%} 0.51 - 12.97).

TABLA V

	Deterioro de la clase funcional	Clase funcional I
BNP \geq 500 pcg/ml	31	3
BNP \leq 499 pcg/ml	16	4

RP = 2.58

IC 95% (0.51 - 12.97)

TABLA VI

	Deterioro de la clase funcional	Clase funcional I
NT-Pro BNP \geq 450 pcg/ml	57	5
NT Pro-BNP \leq 449 pcg/ml	4	5

RP = 14.25

IC 95% (2.87 - 70.67)

Para identificar el efecto del sexo y de la edad de los pacientes, se realizó análisis estratificado, los resultados se muestran en la tabla VI. En este caso se observa que la RP cruda y ajustada son muy similares, por lo tanto la fuerte asociación identificada para el NT-proBNP con el deterioro de la clase funcional no se altera por la edad ni el sexo del paciente.

TABLA VI

“Análisis estratificado ajustado por sexo y edad”

	Hombres		Mujeres		RP cruda	RP ajustada
	RP	IC al 95%	RP	IC al 95%		
Pro BNP	15	2.56 - 87.63	0.95	0.87 - 1.04	14.25 (2.87 - 60.67)	14.25 (2.87 - 70.67)
BNP	3.16	0.44 - 22.41	1.71	0.09 - 31.92	2.58 (0.51 - 12.97)	2.58 (0.51 - 12.97)
	< 50 años		> 50 años		RP cruda	RP ajustada
	RP	IC al 95%	RP	IC al 95%		
Pro BNP	10	0.31 - 315.37	15.33	2.5 - 93.9	14.25 (2.87 - 60.67)	14.0 (2.82 - 69.46)
BNP	1.25	0.80 - 1.93	3.12	0.46 - 21.25	2.58 (0.51 - 12.97)	3.75 (0.61 - 22.74)

DISCUSIÓN

Se trata de un estudio exploratorio en población mexicana que dada la reserva de que se trata de solo una medición al ingreso del paciente muestra una fuerte asociación para NT-Pro BNP con el deterioro de la clase funcional.

Los resultados presentados guardan similitud con los reportados en la literatura en relación a las concentraciones de ambos biomarcadores.

En la clase funcional I existe una concentración similar de ambos biomarcadores.

Debido a sus características químicas el NT-proBNP tiene concentraciones mayores al BNP.

El presente estudio sienta las bases para la realización de un estudio de prueba diagnóstica en un futuro.

NT-ProBNP tiene mayor discriminación para la clase funcional, lo que le otorga mayor confiabilidad para el estado clínico y pronóstico; consideramos que este biomarcador debe

sustituir al BNP, debido a su mayor confiabilidad en relación al estado clínico de la clase funcional en insuficiencia cardíaca.

CONCLUSIONES

Existe una fuerte asociación de las concentraciones séricas de NTPro BNP a una concentración mayor de 450 con el deterioro de la clase funcional en pacientes con falla cardíaca.

La asociación estimada para BNP a una concentración por arriba de 500 no es significativa ya que esta atraviesa la unidad en los intervalos de confianza al 95% calculados.

La asociación estimada es independiente de la edad y del sexo del paciente.

Existe una fuerte asociación entre concentraciones por arriba de 450 pg/ml de NT-proBNP con el deterioro de la clase funcional, tal asociación no se ve modificada por la edad ni el sexo del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *The N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
2. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47
3. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
4. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18
5. Barba J. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin* 2007;54(3):116-135
6. Vasan R. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
7. Vargas R, González C, Díaz V. Dolor torácico agudo de origen cardiaco. *Médica Sur* 2002; 9 (1): 8-14.
8. Wilson P, D'Agostino R, Parise H, Sullivan L, Meigs J. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
9. Mogelvang R, Scharling H, Jensen J. A simple linear model for the effect of changes in metabolic risk on coronary heart disease. *J Inter Med* 2006; 259: 561-568.
10. George K, Alberti M, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (24):1059-1062.
11. Haffner S, Lehto S, Rönnekaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
12. Reaven G. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease: the end of the beginning. *Circulation* 2005;112: 3030-3032.
13. Velázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelín G, Sánchez C, Attie F. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch de Card de Mex* 2003;73(1):62-77

14. Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M, McCabe H. The prognostic value of b-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21
15. Morrow D. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Disease Management. *N Engl J Med* 2006;355(26):2796- 97.
16. Chávez R, Ramírez J, Casanova J, La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica, y preventiva *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 105-114.
17. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
18. Anand I, Fisher L, Chiang Y, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
19. Teerlink J. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2005;2:191-7.
20. Moraes D, Colucci W, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
21. Hülsmann M, Stanek B, Frey B, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695-700.
22. Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25:292-9
23. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000;102:2700-6. [Erratum, *Circulation* 2001;103:476.]
24. Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559-65.
25. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 2006;119:Suppl:S47-S53.

26. Lemos J, Lloyd-Jones D. Multiple Biomarker Panels for Cardiovascular Risk Assessment. *N Engl J Med* 2008;358(20):2172-74.
27. Pendino J. Péptidos natriuréticos. Fisiología aplicada a la práctica clínica. Clínica-UNR.org 2006.
28. Felker G, Peterson J, Mark D. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006; 175(6): 611-617.
29. Madhani M, Scotland R, MacAllister R, Hobbs A. Vascular natriuretic peptide receptor-linked particulate guanylate cyclases are modulated by nitric oxide-cyclic GMP signaling. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1289-1296.
30. Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin E, Leip E. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
31. de Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345 (14): 1014-1021.
32. Cowie M, Struthers A, Wood D, Coats A, Thompson S. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350: 1347-1351.
33. Pérez M, Lacalle G, Vega E, Ruíz-Capillas J, Martínez S, Hernando de Larramendi C. Valor añadido de la determinación de BNP y NT-proBNP en la clasificación de la disnea en urgencias. *Química Clínica* 2007; 26 (1) 7-10
34. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (4): 718-722.
35. Greig D, Castro P, Ferrada M, Lim J, López C. Niveles de péptido natriurético cerebral y su relación con capacidad funcional y hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. *Rev Med Chile* 2006; 134: 299-304.
36. Richards A, Nicholls M, Espiner E, Lainchbury J, Troughton R. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2786-2792.
37. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowsky P, Poole-Wilson P. ESC Guidelines for the Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008;29:2388-2442

38. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102: 865-870.
39. Richards M, Nicholls M, Espiner E, Lainchbury J, Troughton R. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 52-60.
40. Muñoz AS. Paradoja actual de la insuficiencia cardiaca: prevalencia creciente a pesar de notables avances en el tratamiento. *Gac Med Caracas* 2002; 110 (4): 465-473.
41. Cowie M, Méndez G. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003: 264-311.
42. König D, Schumacher Y, Lothar H, Andreas S, Aloys B, Hans- Hermann. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35 (10):1679-1683.
43. Vickery S, Price C, John R, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
44. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
45. Ruskoaho H. Cardiac Hormones as diagnostic Tools in Heart Failure *Endocr Rev* 2003;24(3):341-56
46. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 61-64.
47. Tang W, Francis G, Morrow D, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116(5):e99-e109.
48. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005;11:504-9.
49. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.V
50. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure. What's next? *Circulation* 2002;105: 2328-2331.
51. Hernández M, Miguelañez D, Escobar C, Blanco T, Marín I. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con sincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (4): 299-305.

52. Troughton R, Frampton Ch, Yandle T, Espiner E, Nicholls M, Richards A. Treatment of heart failure guide by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
53. Groenning B, Nilsson J, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N- terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002; 143: 923-929.
54. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P. B type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.
55. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (7): 1934-1941.
56. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 24-28.
57. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):e10-e38.
58. Piccini J, Hranitzky P. Diagnostic monitoring strategies in heart failure management. *Am Heart J* 2007;153:S12-17
59. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
60. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
61. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
62. Moe G, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVECHF study. *Circulation* 2007;115:3103-10.
63. Bilchick K, Fetics B, Djoukeng R. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24 - 8.

64. Fonarow G, Peacock W, Phillips C, Givertz M, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.

65. Masson S, Latini R, Anand I, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.

66. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9.

67. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.

68. Masson S, Latini R, Anand I, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal pro-BNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.

69. Omland T, Sabatine M, Jablonski K, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.

70. Samir P. Clinician's Guide to Laboratory Medicine. Lexicomp 2004;(3):875-878

71. D'Agostino R, Rusell M, Huse D, Primary and subsequent coronary Risk appraisal: New Results from Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-281

72. Smith S, Blair S, Criqui M. Secondary Prevention Panel. Preventing Heart Attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 92: 2-4

ANEXOS

ANEXO A

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION

- I. Pacientes con enfermedad cardíaca sin limitación en la actividad física. Actividad física ordinaria no provoca palpitaciones, disnea, fatiga excesiva o dolor anginoso.*
- II. Pacientes con enfermedad cardíaca con leve limitación en la actividad física. Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.*
- III. Pacientes con enfermedad cardíaca con marcada limitación en la actividad física. Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física menor a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.*
- IV. Pacientes con enfermedad cardíaca con inhabilidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas. Síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso puede presentarse incluso en reposo. Si se inicia cualquier actividad física aumentan los síntomas.*

ANEXO B
HOJA DE DATOS

DATOS DE PACIENTE

Numero de paciente:		
Fecha:	Tel:	
Nombre:	Expediente:	
Edad:	Sexo:	
Peso:	Talla:	IMC:
TA:	FC:	
FR	TEMP:	
AHF:		
APNP:		
Tabaquismo	Otros:	
Sedentarismo		
APP:		
HAS:	DM2:	
Dislipidemia(Tipo):	Hiperuricemia:	
Nefropatía:	Hepatopatía:	
Neumopatía:	Cardiopatía:	
Tx actual:		
	SI (VALOR)	NO (VALOR)
DATOS AL INGRESO A ADMISION		
DATOS DEMOGRÁFICOS		
Síntomas:		
Disnea en reposo		
Ortopnea		
Disnea Paroxística Nocturna		

DIFERENCIA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL NT-proBNP COMPARADO CON BNP EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Tos		
Edema extremidades inferiores		
Dolor precordial		
Otros Datos clínicos:		
Clase funcional NYHA	Grado:	
Sincope		
Signos:		
Frecuencia respiratoria		
Fiebre >37°C		
TAS > 149 mmHg		
TAS < 100 mmHg		
Ingurgitación Yugular		
Reflujo Hepato-yugular		
Ascitis		
Ruidos sibilantes en la auscultación		
3 ^{er} y 4 ^o ruidos en la auscultación cardiaca		
Soplos cardiacos:		
Datos de hepatopatía:		
Radiografía de Tórax		
Cardiomegalia y/o hipertrofia ventricular		
Condensaciones pulmonares		
Derrame pleural		
ECG		
FC		
Ritmo sinusal		
FA		
Bloqueo de rama		
Ascenso del ST en 2 o mas derivaciones contiguas		

DIFERENCIA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL NT-proBNP COMPARADO CON BNP EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Descenso del ST en 2 o mas derivaciones contiguas			
Tratamiento médico previo al ingreso			
IECAS		Nitratos	
Betabloqueadores		Hidralazina	
Diuréticos		Digoxina	
Espironolactona		Ácido acetil salicílico	
Nitratos		Estatinas	
Antagonistas del calcio		Antidepresivos	
Antagonistas receptor angiotensina II		Broncodilatadores	
Amiodarona		Corticoesteroides inhalados	
Antiarrítmicos		Antibióticos	
Tratamiento no médico previo al ingreso			
Dispositivos			
Prótesis aórtica			
Prótesis mitral			
Marcapasos			
Desfibriladores automáticos			
Estimulación biventricular			
Cirugía de reducción: miectomía septal			
Revascularización			

DIFERENCIA DE CONCENTRACIÓN SÉRICA DEL NT-proBNP COMPARADO CON BNP EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Orientación diagnóstica en urgencias:		
Probabilidad baja de IC		
Probabilidad intermedia de IC		
Probabilidad alta de IC		
Datos analíticos en urgencias:		
Hb.		
Urea		
Creat.		
Dp.Cr. calculada		
Otros:		
BNP		
NT- Pro BNP		
Ingreso:	Si	No
Datos a su egreso		
Datos analíticos en piso:		
Días de EIH:		
Tratamiento establecido durante hospitalización:		
Seguimiento Al egreso		
CLASIFICACION DE LA NYHA AL EGRESO	DIA	
COMENTARIO		
Diagnostico definitivo: IC	Si	No
Etiología en caso de nos ser IC		