



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA

“VARIABILIDAD DEL BNP EN LA PRUEBA DE RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA ASOCIADA  
AL FRACASO DE DESTETE EN VENTILACIÓN MECÁNICA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICO

PRESENTADO POR DRA. MÓNICA ÁNGELES MÁRQUEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:  
SAUL HUERTA RAMIREZ  
FIDEL CERDA TELLEZ  
DANIEL R. BENITEZ MALDONADO

- 2020 -



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

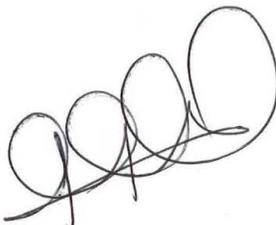
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



Variabilidad del BNP en la prueba de respiración espontánea asociada al  
Variabilidad del BNP en la prueba de respiración espontánea asociada al  
fracaso de destete en ventilación mecánica.

Autor: Mónica Ángeles Márquez



Vo.Bo.: José Juan Lozano Nuevo

---

Profesor Titular del curso de Especialización en Medicina interna Hospital  
General Ticomán

Vo. Bo Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano



Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.

Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN

Variabilidad del BNP en la prueba de respiración espontánea asociada al fracaso de destete en ventilación mecánica.

DIRECTORES DE TESIS:

- VoBo. Dr. Saúl Huerta Ramírez

---

Médico Adscrito a Medicina interna Hospital General Ticomán

- VoBo. Dr. Fidel Cerda Téllez

---

Médico Adscrito a Medicina interna Hospital General Xoco

- VoBo. Dr. Daniel Rabindranath Benítez Maldonado

---

Médico Adscrito a Medicina interna Hospital General Ticomán

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres, hermanos y niñas, por ser siempre mi motor, sostén y refugio. Por haber apoyado mis sueños, motivarme a buscarlos, enseñarme a través del ejemplo y acompañarme en cada paso hacia ellos. Gracias por sus consejos y palabras de aliento; sembraron en mi un gran deseo de éxito. Mi amor y agradecimiento hacia ustedes son infinitos.

Jimmy, Charo, Lalo, Quique y Ara, gracias por su amistad sincera e incondicional aún en la distancia, por ser mis confidentes y fieles consejeros. Por aguantar las crisis existenciales que surgieron durante el desarrollo de este trabajo y en general durante la vida. Es un honor poderlos llamar amigos.

Gracias Luis Fer por tu paciencia y comprensión, por acompañarme en este camino y haberlo llenado de amor y diversión; no pude haber encontrado un mejor cómplice. Te amo.

Al Dr. Lozano por su constancia y tenacidad para formar hombres y mujeres de ciencia. Por haber creído y habernos demostrado a nosotros mismos la gran capacidad que poseemos, así como la ausencia de límites en nuestro desarrollo.

Por último y no menos importante. A mis maestros y directores de tesis por haberme compartido su conocimiento y haber sido mis guías en este camino.

## **INDICE**

1.- Resumen	
2.- Introducción .....	1
3.- Material y Métodos .....	11
a) Variables .....	11
b) Tamaño de la muestra .....	12
c) Riesgo ético .....	13
d) Análisis estadístico .....	13
4.- Resultados .....	14
5.- Discusión .....	32
6.- Conclusiones .....	36
7.- Recomendaciones .....	36
8.- Referencias bibliográficas .....	37

## **Resumen:**

La identificación del momento apropiado para extubar a un paciente es de gran importancia, la reintubación es un factor de mal pronóstico en pacientes con ventilación mecánica, por lo que debe ser evitada siempre que sea posible.

**Material y Métodos:** Se llevo a cabo una investigación de tipo clínica, observacional, transversal analítico y prospectivo en hospitales de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México. Se incluyeron a pacientes en protocolo de extubación, se determinaron los valores de BNP sérico previo a la prueba de respiración espontánea y 30 minutos después del inicio de esta, se determinó la diferencia y comportamiento entre ambas tomas; posteriormente se vigiló su evolución.

**Resultados:** Se estudiaron a 21 pacientes, la mayoría hombres (57%), media de edad fue de 60 años. El principal motivo de intubación fue el deterioro neurológico. Se encontró más fracaso (25%) en aquellos sujetos con disminución de BNP con una significancia estadística ( $p= 0.05$ ). Las variables BNP1 y BNP 2 se asocian de manera negativa (OR 0.95 y 0.89, al desenlace fracaso  $p=0.04$  y  $p= 0.006$ ).

**Conclusiones:** Las mediciones de la variabilidad de BNP, durante la prueba de respiración espontánea, específicamente en aquellos con disminución, podrían ser útiles para predecir el fracaso de extubación.

**Palabras clave:** Extubación, variabilidad, BNP, respiración espontánea.

## **INTRODUCCION**

Se denomina ventilación mecánica (VM) a todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para ayudar o sustituir la función ventilatoria, pudiendo además mejorar la oxigenación e influir en la mecánica pulmonar. La VM no es una terapia, sino un soporte que mantiene al paciente mientras se corrige la lesión estructural o alteración funcional por la cual se indicó. Esta puede llevarse a cabo de manera invasiva y no invasiva, en función de intubación endotraqueal o no. Los objetivos de esta medida son optimizar el intercambio gaseoso: incrementar la oxigenación alveolar; mantener el volumen pulmonar: abrir y distender la vía aérea (prevenir las atelectasias), aumentar la capacidad funcional residual; reducir el trabajo respiratorio: disminuir el esfuerzo de los músculos respiratorios; mejoría de la oxigenación y perfusión tisular. <sup>1</sup>

El destete de la ventilación mecánica es un elemento esencial y universal en el cuidado de los pacientes críticamente enfermos intubados que reciben ventilación mecánica. Se ha estimado que el 40% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica son sometidos a un proceso de destete. El destete abarca todo el proceso de liberar al paciente de soporte mecánico y tubo endotraqueal, incluyendo los aspectos relevantes de los cuidados terminales. TOBIN propone una serie de etapas en el proceso de atención, de la intubación y la iniciación de la ventilación mecánica a través de la iniciación del esfuerzo de destete a la liberación final de la ventilación mecánica y la extubación exitosa. Estas seis etapas son las siguientes: 1) el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda

(IRA); 2) sospecha que el destete puede ser posible; 3) Evaluación de la preparación para el destete; 4) prueba de respiración espontánea (SBT); 5) la extubación; y posiblemente 6) reintubación.<sup>2</sup> Tradicionalmente la identificación del momento apropiado para extubar a un paciente es de gran importancia, y es en base al balance de la decisión clínica para evitar la prolongación innecesaria así como la extubación prematura ya que ambos aspectos están relacionados con mayor riesgo de complicaciones en enfermos críticos. El retiro de la ventilación mecánica es un proceso dinámico que se lleva a cabo en dos etapas: en primer lugar, los pacientes que podrían estar listos para su destete se identifican teniendo diversos criterios de progresión respiratoria tales como: mejoría del problema primario que lo llevó a insuficiencia respiratoria aguda (IRA), Glasgow adecuado ( $> 8$ ), equilibrio ácido-base, esfuerzo respiratorio, estabilidad hemodinámica (aún con vasopresores),  $PaO_2/FiO_2 > 200$  mmHg, reflejos de SNC íntegros (seguridad de vía aérea superior), etc.; la segunda etapa es la realización adecuada de las pruebas de predicción de destete.<sup>3</sup> Algunos parámetros basados en la mecánica respiratoria, el intercambio de gases, y el patrón de respiración han sido propuestos como útiles predictores de destete que puede guiar a los clínicos en la evaluación del tiempo óptimo.<sup>4</sup>

Dentro de los actualmente conocidos se encuentran:

### **Presión inspiratoria máxima (PI max) o fuerza inspiratoria negativa (NIF)**

Con frecuencia se utiliza la presión máxima generada en un esfuerzo inspiratorio realizado desde la capacidad funcional residual para evaluar la fuerza de los

músculos respiratorios, pues en condiciones normales el humano puede realizar una PI max superior a 100 cmH<sub>2</sub>O (presión negativa). Para predecir un destete satisfactorio se usa un umbral de presión entre -20 y -30 cmH<sub>2</sub>O y requiere el esfuerzo y la cooperación del enfermo, por lo que a veces es difícil obtener una medida adecuada. Para mejorar su aplicación y reproducibilidad puede emplearse el método descrito por Truwit y Marini que no depende de la cooperación del enfermo. Para ejecutar la maniobra la vía aérea se ocluye durante 20 a 25 segundos con una válvula unidireccional que permite al paciente exhalar, pero no inhalar, obligando al enfermo a hacer un gran esfuerzo inspiratorio. <sup>5 6</sup>

### **Presión de oclusión de la vía aérea (P0.1)**

La presión de oclusión de la vía aérea es la presión medida a 100 milisegundos de iniciarse un esfuerzo inspiratorio frente a una vía aérea ocluida. Aunque es una presión negativa, los valores de P0.1 se indican en valores positivos; en personas sanas el valor de P0.1 suele ser menor de 2 cmH<sub>2</sub>O. Este índice es una medida del estímulo respiratorio, un estímulo elevado durante la respiración espontánea podría dar lugar a un desequilibrio entre la carga mecánica y la función neuromuscular. <sup>7</sup>

### **Capacidad vital**

La capacidad vital integra la fuerza de los músculos respiratorios y la impedancia del sistema respiratorio, pero depende en gran medida del esfuerzo del paciente y de su nivel de cooperación. El valor normal de la capacidad vital se encuentra

entre 65 y 75 mL/kg y ha sugerido que un valor > 10 mL/kg predice el éxito del destete; sin embargo, no se ha comprobado que tenga utilidad clínica. <sup>8</sup>

### **Volumen minuto (VM)**

El volumen minuto es la ventilación total en litros por minuto. Su relación con la PCO<sub>2</sub> es un buen indicador de la demanda a la que se está sometiendo el sistema respiratorio. Tradicionalmente se ha considerado que un VM < 10 L/min se asocia al éxito del destete; no obstante, cuando se ha utilizado de manera aislada con diferentes puntos de corte, este parámetro ha sido un mal predictor del éxito del destete. <sup>8</sup>

### **Distensibilidad estática del sistema respiratorio (Cstat)**

La distensibilidad estática del sistema respiratorio describe la relación presión-volumen de los pulmones y la pared torácica, se obtiene al dividir el volumen corriente entre la presión diferencial y se expresa:  $C_{stat} = V_t / (P_{plat} - PEEP)$ . La medida simple de la distensibilidad se ha sugerido como un predictor útil del éxito o fracaso del destete sobre la base teórica de que un sistema respiratorio rígido podría predisponer al fracaso de la desconexión, aunque como se describe en el trabajo publicado por Yang y Tobin, una distensibilidad estática > 33 mL/cm H<sub>2</sub>O tan sólo tiene un valor predictivo positivo de 0.60 y un valor predictivo negativo de 0.53. <sup>8</sup>

## **Índice de respiración superficial (fr/Vt)**

También conocido como índice de Yang y Tobin, se utiliza con frecuencia y estima la probabilidad de fracaso del destete, considerada como valor predictivo positivo para fracaso, tiene buena sensibilidad, pero su especificidad es inferior al 50%. Es fácil de calcular, resultando del cociente entre la frecuencia respiratoria (en respiraciones por minuto) y el volumen corriente (en litros), se expresa como  $VRS = FR/Vt$ , los pacientes con  $VRS > 106$  rpm/L tienen alto riesgo de fracaso del destete, una zona gris de 60 a 106 rpm/L y probablemente bajo riesgo de fracaso con  $VRS < 60$  rpm/L. Es el más preciso de los índices predictivos. <sup>9 10</sup>

## **Índice CROP**

El índice de CROP (distensibilidad dinámica, P<sub>I</sub>max, oxigenación, presión) =  $[C_{dyn} * P_{I_{max}} * (PaO_2 / PAO_2)]/R$ , donde C<sub>dyn</sub> es la distensibilidad dinámica, P<sub>I</sub>max es la presión inspiratoria máxima, PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> es la proporción de oxígeno arterial tensión de oxígeno alveolar y R es la tasa respiratoria. Según dos estudios de cohorte un índice CROP mayor de 13 se asocian de manera estadísticamente significativa con la extubación exitosa. <sup>11 12</sup>

Dentro de la estrategia para el inicio del destete de la ventilación mecánica clásicamente se utilizan presión espiratoria al final de la respiración (PEEP) baja, Presión de vía aérea continua (CPAP) y la pieza en T es el método más común utilizado para probar la preparación para discontinuación de la ventilación mecánica. <sup>4</sup>

La duración de prueba de respiración espontánea está fuertemente apoyada por evidencia científica; debería ser al menos 30 minutos pero no más de 120 minutos. Criterios precisos para la terminación de un juicio de destete no existe, y actualmente, los juicios se terminan sobre la base del juicio clínico del médico.

13 14

Pocos estudios aleatorios han evaluado la mejor técnica para realizar SBT antes de la extubación y no hay evidencia clínica de una reintubación más alta, o riesgo entre esos métodos.<sup>12 13</sup> En Conferencia de Consenso internacional realizada en 2005 se destacó que la primera prueba de destete debe realizarse tan pronto sea posible.<sup>2</sup>

El fracaso de destete se define como el fracaso de SBT o la necesidad de reintubación dentro de las 48 h después de la extubación. La falta de SBT se define por: 1) índices objetivos de fracaso, tales como taquipnea, taquicardia, hipertensión, hipotensión, hipoxemia o acidosis, arritmia; y 2) los índices subjetivos, tales como agitación o la angustia, el estado mental deprimido, diaforesis y la evidencia de aumento de esfuerzo.<sup>2</sup>

Para identificar pacientes de alto riesgo por fracaso del destete, en la conferencia de consenso internacional sobre destete de ventilación mecánica se propuso una Nueva clasificación del destete según su dificultad. Destete fácil se llamó al destete con éxito después del primer intento de prueba de respiración espontánea, teniendo una incidencia del 30-58% del total de los casos, el 6-7% terminaba con traqueostomía y tenían una mortalidad en UCI 0-13%. Destete

difícil se llamó a aquel destete que requiera hasta tres pruebas de respiración espontánea o hasta 7 días para llegar a una extubación exitosa, este tipo tiene una incidencia de 26-40%, el 6-15% terminan con traqueostomía y se asocia con una mortalidad dentro de UCI del 1-11%. Por último, se llamó destete prolongado a aquellos que requerían más de 7 días para llegar a una extubación exitosa después del fallo de la primera prueba de respiración espontánea, tiene una incidencia del 6-30%, el 10-68% terminan con traqueostomía y se asocia con una mortalidad en UCI del 13-22%.<sup>2 14 15</sup>

La reintubación es un factor de riesgo de neumonía nosocomial, atelectasia y broncoaspiración, aumenta casi seis veces la probabilidad de su desarrollo y con esto la mortalidad. En consecuencia, es también un factor de mal pronóstico en pacientes con ventilación mecánica, por lo que debe ser evitada siempre que sea posible.<sup>4</sup>

El destete de MV puede ser comparado con una prueba de esfuerzo cardíaco donde la ventilación espontánea es una forma de ejercicio, y por lo tanto un compromiso hemodinámico puede ocurrir durante el proceso de desconexión en pacientes críticamente enfermos. Durante los ensayos de respiración espontánea con la pieza en T, la mayoría de los pacientes han mostrado marcado aumento en la presión de oclusión de la arteria pulmonar y el índice de volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Los volúmenes pulmonares bajos dan lugar a colapso e hipoxia alveolar, estimulando el tono vasomotor pulmonar por el proceso de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Por el contrario, en los

volúmenes pulmonares altos el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la poscarga del ventrículo derecho se deben en gran parte a aumento de la presión transpulmonar. Brower et al. Y otros investigadores concluyeron que durante los ensayos de respiración espontánea (SBT), la hiperventilación puede provocar un aumento de la resistencia vascular pulmonar, y los pacientes con enfermedades pulmonares están en mayor riesgo de hiperinflación y cambios hemodinámicos. La hiperinflación aumenta PVR y la presión de la arteria pulmonar, lo que impide la fracción de eyección del ventrículo derecho. <sup>15</sup>

La ventilación mecánica ejerce efectos hemodinámicos negativos en los pacientes con función cardiaca normal, debido a la reducción del retorno venoso inducido por la presión positiva intratorácica en cada insuflación. El incremento de la precarga al suspender la presión positiva provoca un aumento en el retorno venoso sistémico, con una disminución de la presión de eyección del ventrículo izquierdo, incrementando así la poscarga. El aumento en el trabajo respiratorio provoca un aumento en el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno. El diagnóstico de edema pulmonar secundario a destete se debe de sospechar, ante la intolerancia a la prueba de ventilación espontánea, y al descartar otras causas de fracaso del destete. <sup>16</sup>

El BNP forma parte de un grupo de hormonas parte del sistema vasodilatador con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema nervioso central y vascular. En casos de aumento de volumen o presión ventricular la transcripción y traducción de BNP son sobre reguladas en los miocitos ventriculares. El principal

estímulo para aumentar la síntesis y secreción de BNP y NT-proBNP es el estrés de la pared miocárdica. Dos péptidos natriuréticos de tipo B son detectables en la circulación después de la proteólisis de una molécula precursora [proBNP]: BNP (péptido natriurético cerebral) y NT-proBNP (porción amino terminal de proBNP). Su vida media en circulación es de 20 y 120 minutos, respectivamente. Dentro de los eventos fisiológicos más relevantes de BNP, es la contraregulación de hipertensión y expansión de volumen, reducción de resistencias y presiones vasculares pulmonares/ sistémicas, presión auricular, supresión de vasoconstricción y taquicardias reflejas, aumento de flujo sanguíneo renal, inhibición de la secreción de renina y aldosterona, así como efectos antifibróticos a nivel de cardiomiocitos. <sup>17 18</sup>

Un nivel de BNP elevado se considera que es un biomarcador de la disfunción ventricular y puede identificar la insuficiencia cardíaca descompensada temprana. Los niveles de BNP elevados también se han asociado con estancias hospitalarias prolongadas y aumento de la mortalidad. La disfunción ventricular izquierda subyacente es una causa importante de fracaso del destete en pacientes críticamente enfermos. <sup>19 20</sup>

En un estudio previo se evaluó la utilidad de NT-proBNP para la detección de la disfunción cardíaca aguda durante el destete. La elevación del NT-proBNP al final de la prueba tuvo un buen desempeño para el diagnóstico de la disfunción cardíaca aguda. Tomados en su conjunto, estos datos sugieren que el aumento

de los valores de BNP línea de base antes del destete inicio puede ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de destete difícil. <sup>21 22</sup>

La reintubación se asocia a un aumento de la presencia de complicaciones como neumonía nosocomial y broncoaspiración; esto a su vez propicia un aumento de los días de estancia intrahospitalaria e incluso la mortalidad en los pacientes con ventilación mecánica. Dichas complicaciones repercuten en sobrecarga costos de atención a la salud, disminución de la vida laboral, calidad de vida y más importante aún, un aumento en la mortalidad. Por esto es importante encontrar formas de predicción de fracaso del destete, para así poder evitarlo. En de contexto si establecemos una asociación entre la variabilidad del BNP antes y después de la prueba de respiración espontánea y el resultado del destete de ventilación mecánica, en estos pacientes se podrá postergar la extubación hasta optimizar condiciones y así incidir en el éxito de dicho procedimiento, pudiendo así disminuir la posibilidad de re intubación y así prevenir las complicaciones que esto implica, con la consecuente mejora en la calidad de vida y disminución de los costos que esto genera.

Nuestro trabajo se realizó bajo la hipótesis de que existe asociación en la variabilidad de BNP antes y después de la prueba de respiración espontánea, con el fracaso del destete de ventilación mecánica. Por lo que nuestros principales objetivos fueron evaluar la asociación entre la variabilidad de BNP y el fracaso de destete, así como evaluar si existe diferencia entre los niveles de BNP de pacientes con éxito o fracaso de destete de ventilación mecánica.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se llevo a cabo una investigación de tipo clínica, con un diseño observacional, transversal analítico y prospectivo en los hospitales Ticomán, Xoco, Balbuena y Tláhuac de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México. En el periodo de junio de 2017 a marzo de 2019.

### **Variables**

<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Dependiente: Fracaso de retiro de ventilación mecánica</b>	Se consideró fracaso a la necesidad de reintubación o muerte tras las primeras 72 horas.
<b>Independiente: Variabilidad de BNP durante prueba de respiración espontanea.</b>	Se midió la concentración plasmática de muestras tomadas el día de extubación previo a la prueba de respiración espontánea y una

	segunda toma posterior a 30 minutos del inicio de esta
--	--

Operacionalmente la variabilidad de BNP se determinó tomando en cuenta los valores de BNP sérico una vez que cumplieron con criterios de extubación, previo a la prueba de respiración espontánea y 30 minutos después del inicio de esta, se determinó la diferencia y comportamiento entre ambas tomas. La determinación de BNP se realizó por técnica de lámpara de fluorescencia, mediante el equipo Triage® Meter Pro.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, con apoyo mecánico ventilatorio invasivo por cánula orotraqueal sin importar el motivo de intubación, con una duración menor a 21 días y mayor a 48 horas, al momento de la selección con criterios para inicio de prueba de respiración espontánea (resolución del problema primario que lo llevó a requerir ventilación mecánica, Glasgow > 8 puntos, equilibrio ácido-base, esfuerzo respiratorio, estabilidad hemodinámica,  $PaO_2/FiO_2 > 200$  mmHg, reflejos deglutorio y tusígeno presentes. Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, a pacientes con TFG < 30 ml/mi/1.72 m<sup>2</sup> (por disminución de aclaramiento de BNP), pacientes con traqueotomía y a pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó como población infinita conforme a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 \cdot p(1-p)}{(d)^2}$$

p = Prevalencia poblacional 12% <sup>22</sup>

d = Diferencia entre valor esperado y Error Aceptable 0.15

Z  $\alpha/2$  = Desviación estándar a usar 1.96

n= 21 pacientes.

### **Riesgo ético**

Se sometió a aprobación del comité de ética del Hospital General de Xoco, donde fue aprobado y se otorgó el número 2070103417.

### **Análisis estadístico**

Se realizó la estadística descriptiva reportando frecuencias y porcentajes de las variables nominales, así como medidas de tendencia central (medias y medianas) y de dispersión (DE y percentiles) para las variables numéricas. Esta estadística se presentó en una tabla y con sus respectivos gráficos.

Para la estadística inferencial se asoció la variable dependiente (fracaso del destete) con las posibles variables independientes. Por el tamaño de la muestra predominaron las pruebas de hipótesis no paramétricas (Chi cuadrado). Se utilizó el análisis de las características del operador Receiver (ROC) para determinar el valor de corte óptimo para los marcadores de diagnóstico estudiados. Los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA 12.0.

## RESULTADOS

Se estudiaron 21 pacientes, de los cuales 57% fueron hombres y 43% fueron mujeres. La edad media fue de 60 años (+/-14). Los días de intubación promedio fueron 4.5 días (+/- 2.31). En cuanto al motivo de intubación fue el deterioro neurológico la indicación más prevalente (57%), seguido de insuficiencia respiratoria (28%) y finalmente deterioro hemodinámico (15%). La mediana del Glasgow al momento de inicio de prueba de respiración espontánea fue de 10 (p25-75 10-11). El índice de Tobin tuvo una mediana de 40 (p25-75 37-49). Todos los pacientes se encontraban en equilibrio ácido base y presentaban reflejos de SNC (túsiógeno y deglutorio). Todos los pacientes tenían PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> igual o mayor a 200 con una mediana de 234 sin embargo, de estos la mayoría (90%) tenían PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 y solamente 2 (10%) estaba igual o por arriba de 300. Del total de los pacientes 14(67%) presentaba una hemoglobina menor a 12 g/dl y 7 (33%) presentaba cifras igual o mayor a 12 g/dl, con una hemoglobina promedio de 11.25. En cuanto a la albumina tenían niveles en promedio de 2.28g/dl, la mayoría

presentando hipoalbuminemia (90%) definida como cifras por debajo de 3.5 g/dl. Todos los pacientes fueron sometidos a una modalidad parcial (CPAP) con una presión soporte de 8, mientras que la aplicación de pieza en T se presentó en 8 pacientes (86%). El promedio de BNP antes de iniciar la prueba de respiración espontánea fue de 90 y a los 30 minutos de inicio fue de 118. Del total de los pacientes el 90% tuvieron una extubación exitosa, mientras que el 10% presentaron necesidad de reintubación o defunción dentro de las 48 horas posteriores. La diferencia del BNP inicial y al término fue en promedio de 23.8 pg/ml.

**Tabla I: Características de la muestra (variables nominales)**

<b>Variable nominal (n=21)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Genero</b>		
<b>Femenino</b>	9	43%
<b>Masculino</b>	12	57%
<b>Motivo de intubación</b>		
<b>Deterioro neurológico</b>	12	57%
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	6	28%
<b>Deterioro hemodinámico</b>	3	15%

---

**Equilibrio acido base**

<b>Sí</b>	21	100%
<b>No</b>	0	0%

---

**Reflejos de SNC**

<b>Sí</b>	21	100%
<b>No</b>	0	0%

---

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300**

<b>Sí</b>	2	10%
<b>No</b>	19	90%

---

**Anemia**

<b>Si</b>	14	67%
<b>No</b>	7	33%

---

**Hipoalbuminemia**

<b>Sí</b>	19	90%
<b>No</b>	2	10%

---

**Pieza en T**

---

<b>Sí</b>	18	86%
<b>No</b>	3	14%

---

**PS 8**

<b>Sí</b>	21	100%
<b>No</b>	0	0%

---

**Fracaso de extubación**

<b>Sí</b>	2	90%
<b>No</b>	19	10%

---

SNC= Sistema nervioso central (tusígeno y deglutorio), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> =presión arterial de oxígeno/ fracción inspiratoria de oxígeno, PS 8= Presión soporte 8,

**Tabla II: Características de la muestra (variables numéricas).**

---

**Variable numérica (n=21) (media/mediana) (DE, p25-75)**

---

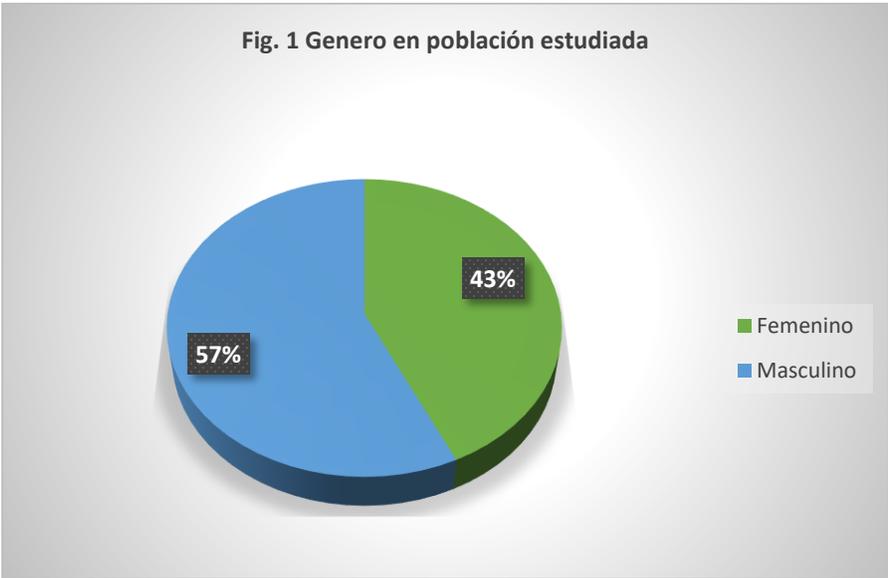
<b>Edad</b>	60 años	+/- 14
<b>Días de intubación</b>	4.5 días	+/-2.31
<b>Glasgow preextubacion</b>	10*	10-11*
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	234*	222-265*

---

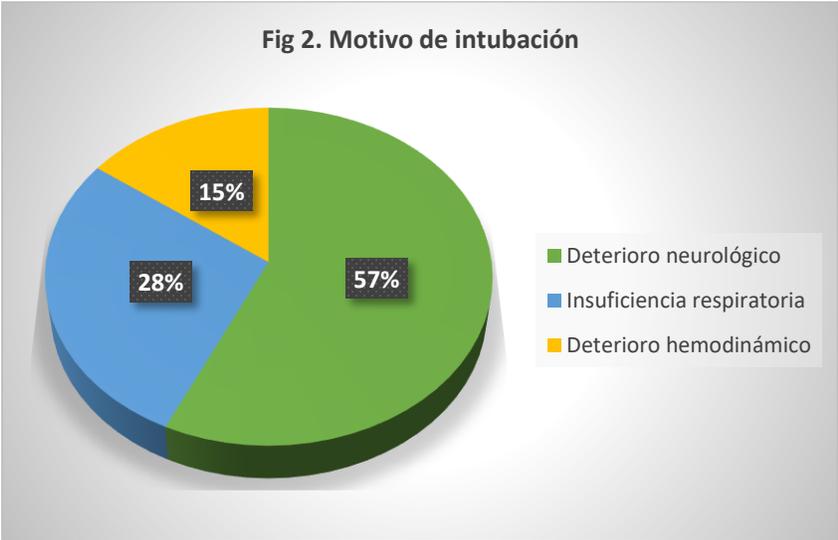
<b>Hemoglobina</b>	11.25	+/- 2.42
<b>Creatinina</b>	.78	+/- .43
<b>TFG</b>	104.1	+/- 37.7
<b>Albumina</b>	2.28	+/- .82
<b>Índice de Tobin</b>	40*	37-49*
<b>BNP T1</b>	90*	47-292*
<b>BNP T2</b>	118*	52-242*
<b>Variabilidad BNP</b>	23.8	+/- 63.3

\*Estas variables siguieron una distribución no paramétrica, por lo que se reportan con mediana y p25-75.

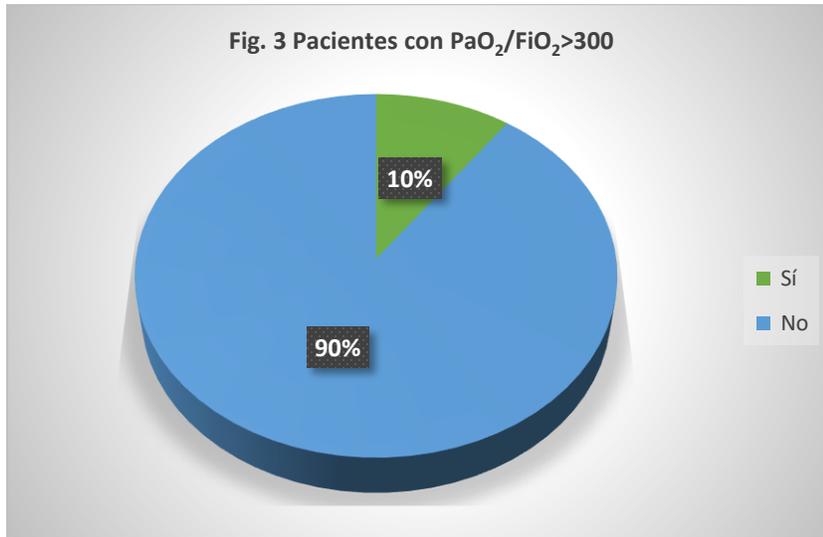
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno/ fracción inspiratoria de oxígeno, TFG= Tasa de filtrado glomerular (calculada por CKDEPI), Variabilidad de BNP= diferencia entre BNP1 y BNP2.



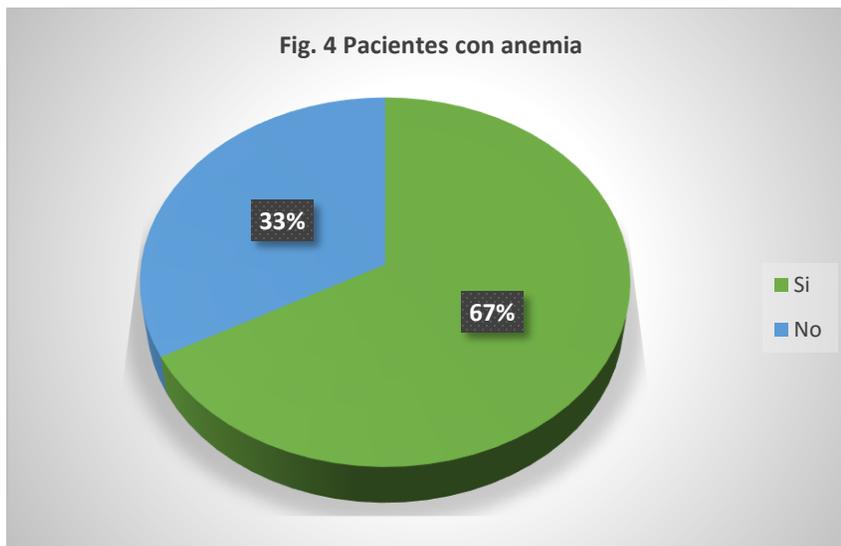
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



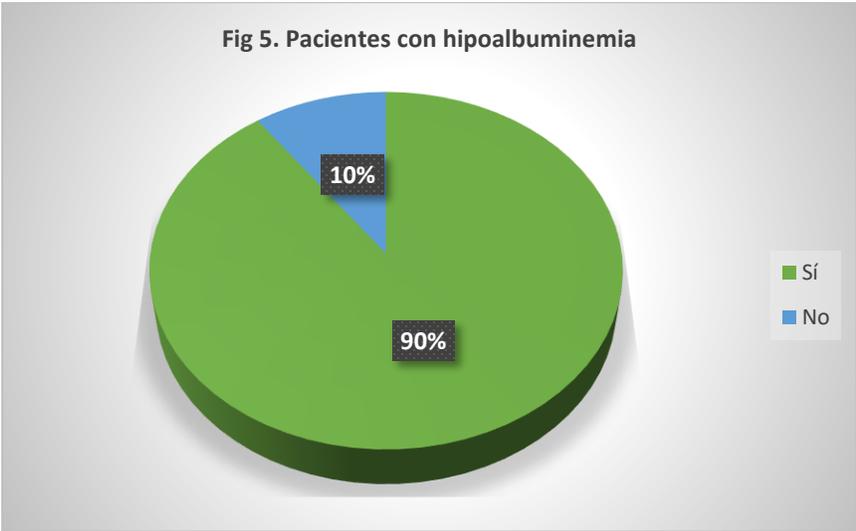
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



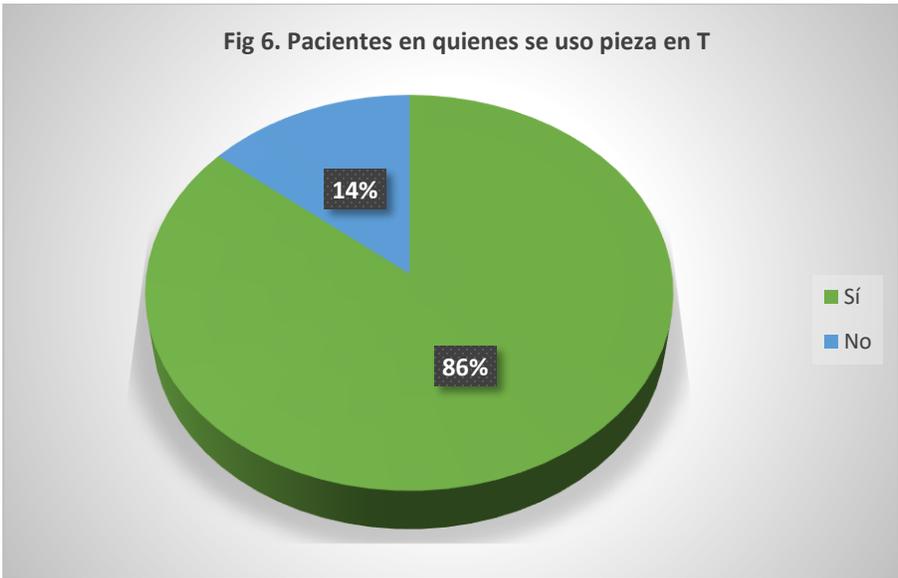
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

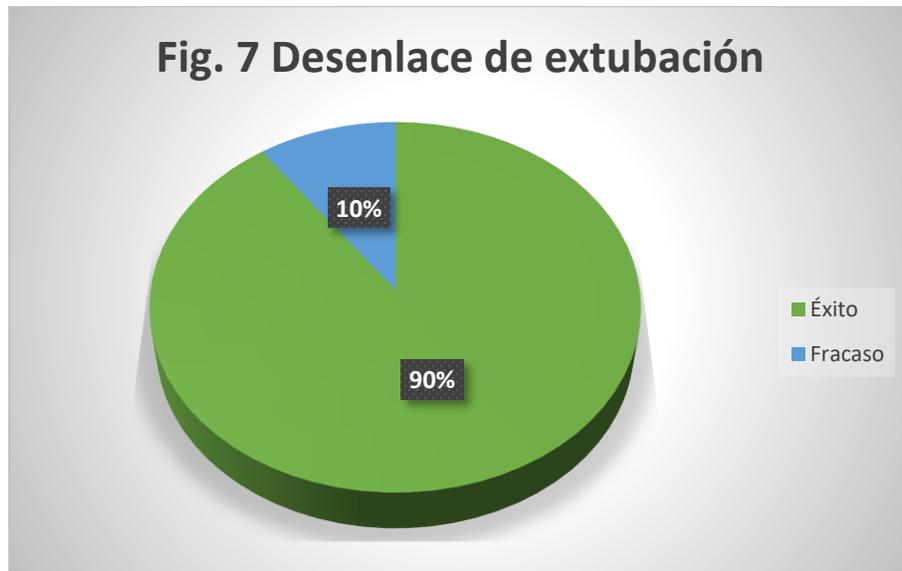


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



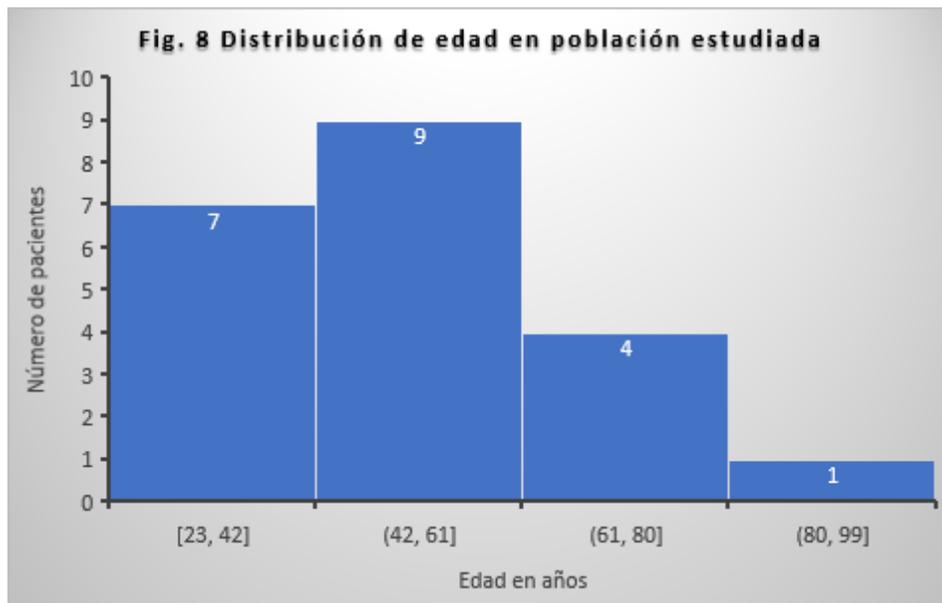
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

**Fig. 7 Desenlace de extubación**

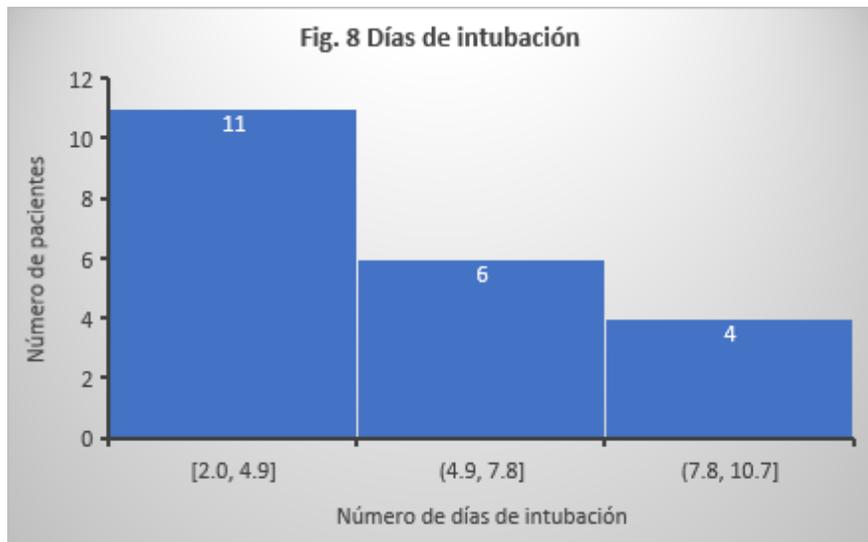


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

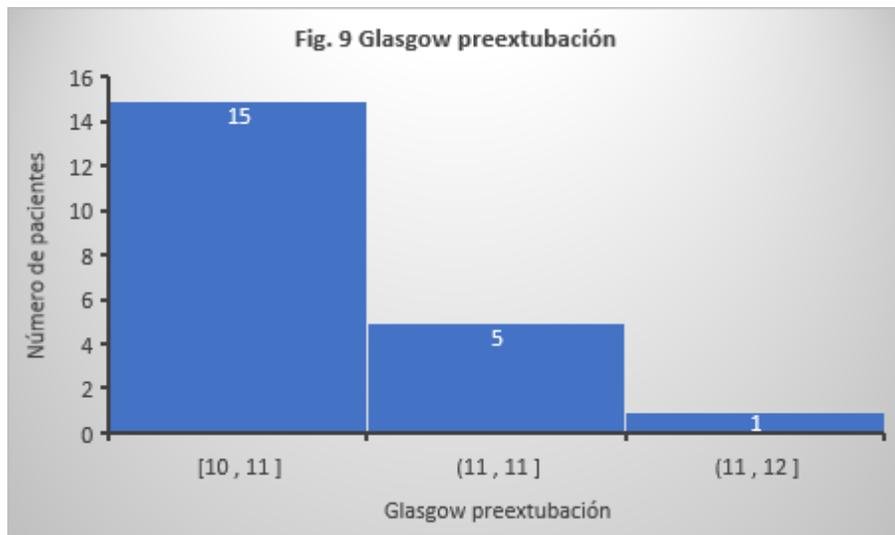
**Fig. 8 Distribución de edad en población estudiada**



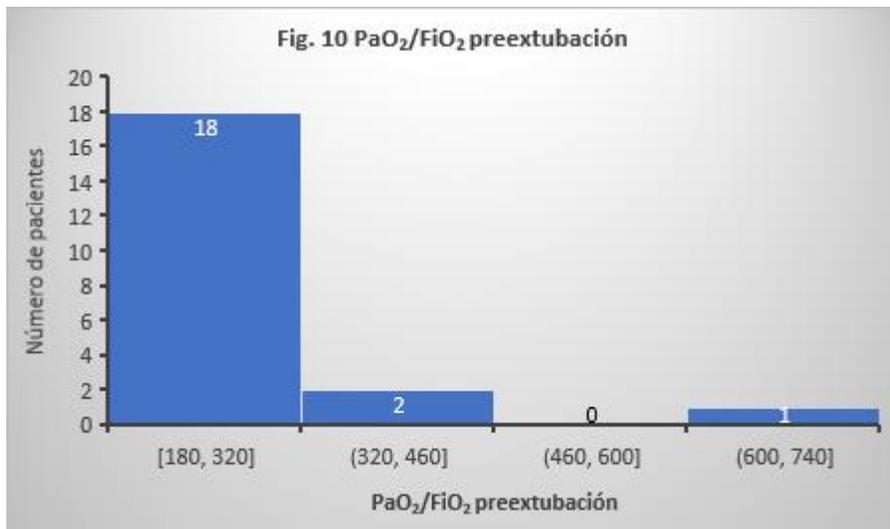
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



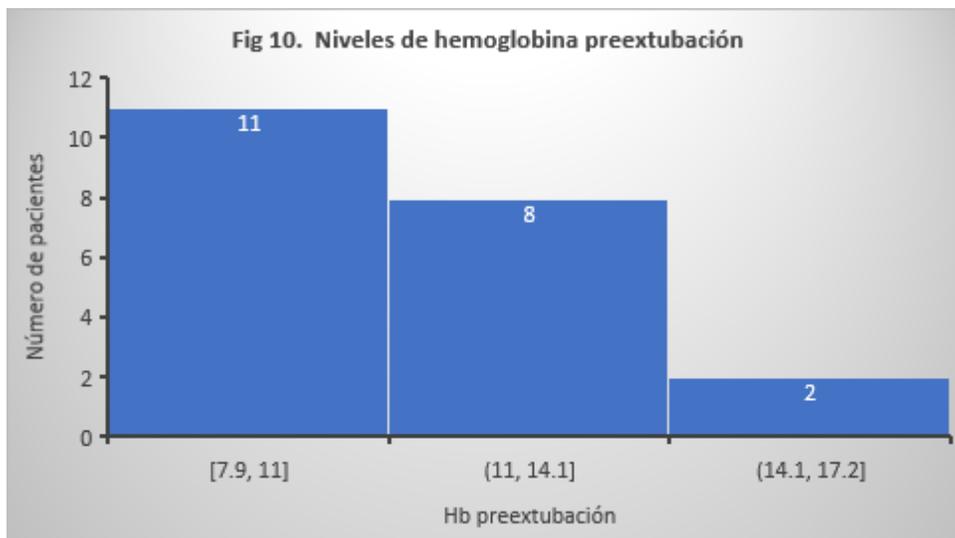
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



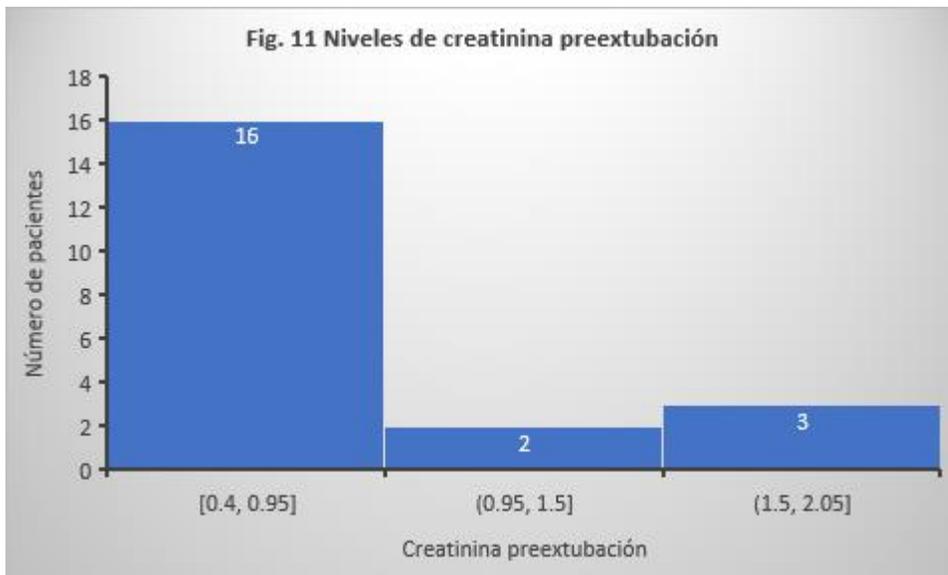
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



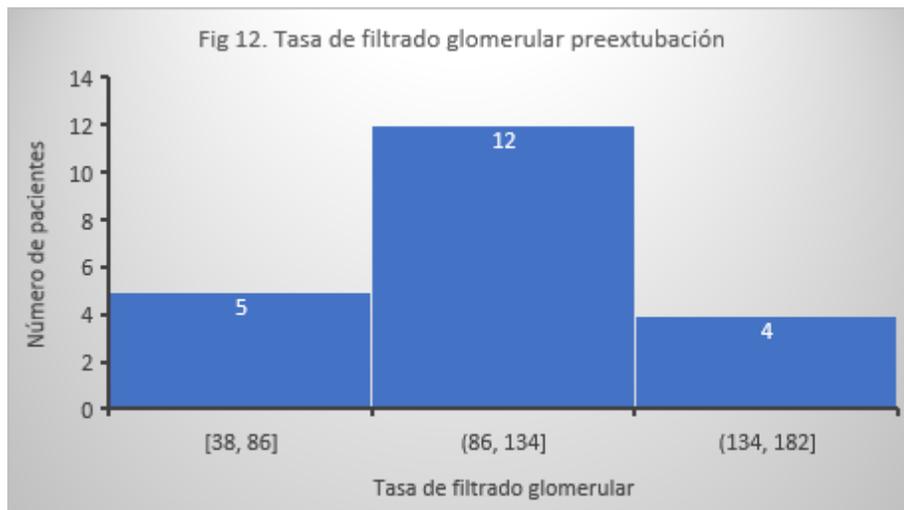
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



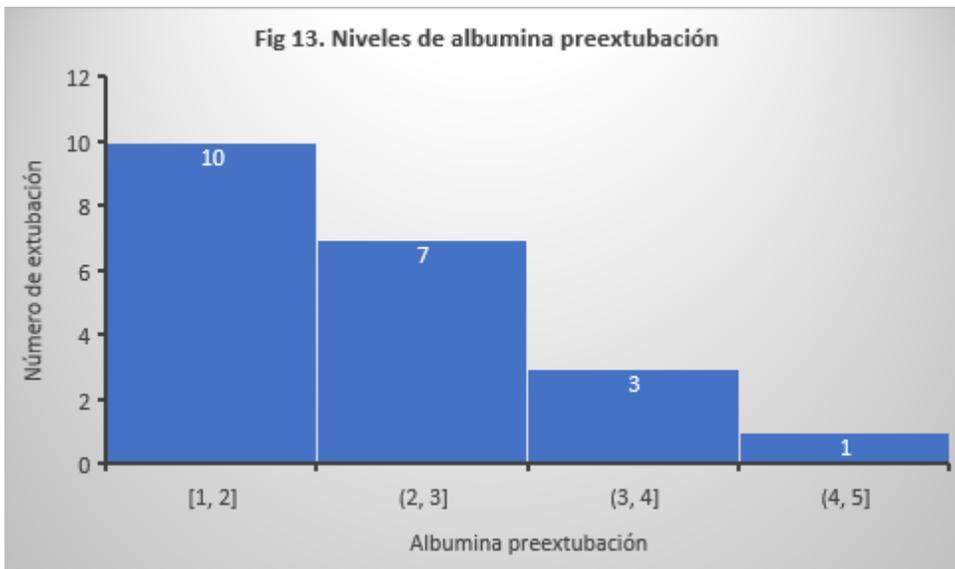
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



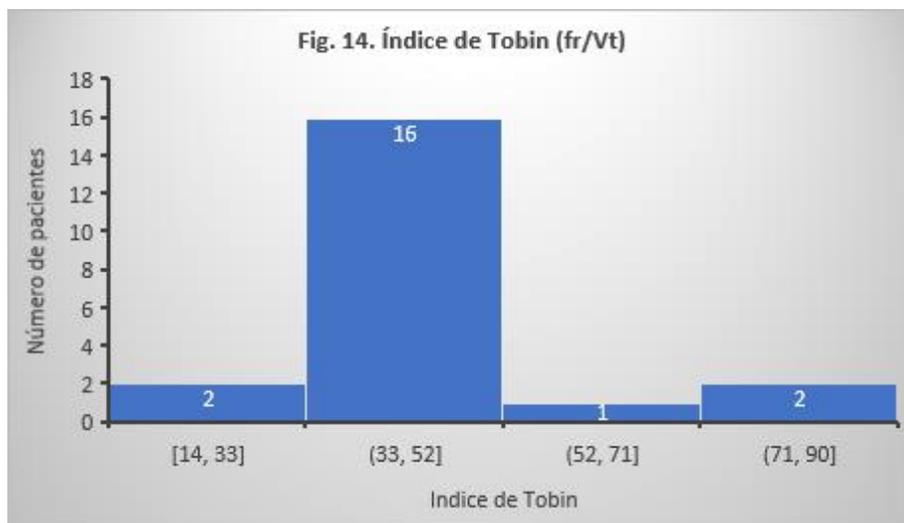
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



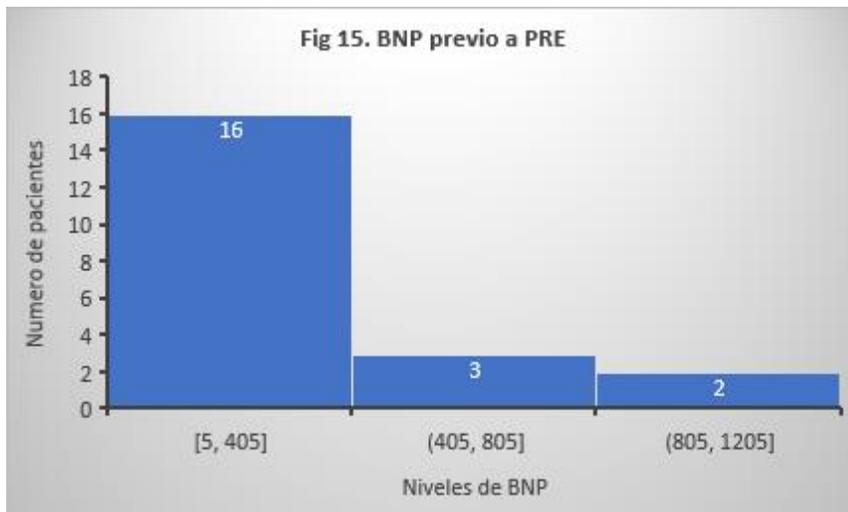
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

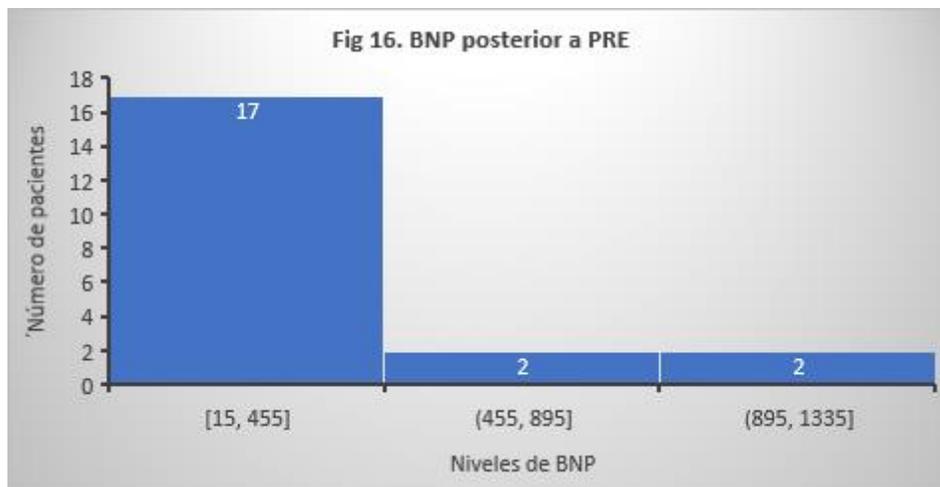


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



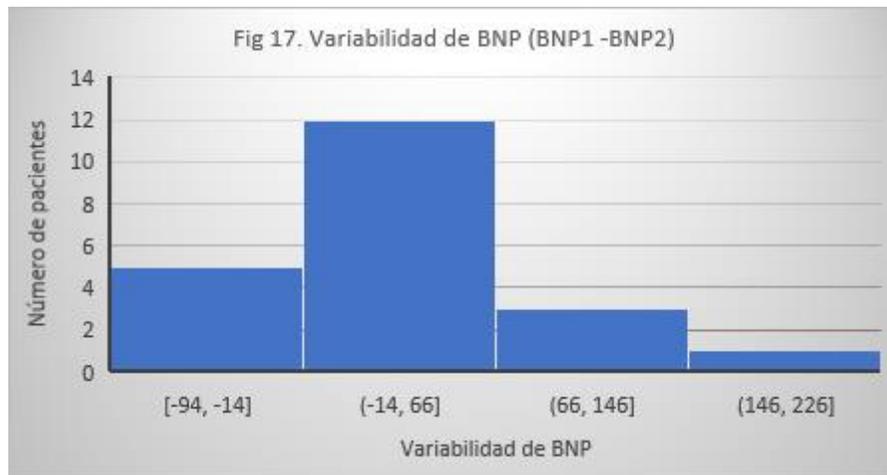
PRE= prueba de respiración espontanea

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



PRE= prueba de respiración espontanea

Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.



Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

### Estadística inferencial

**Tabla III: Comparación de la frecuencia en que se presenta el fracaso de destete entre grupos de pacientes según diferentes características.**

	Fracaso de destete	Éxito de destete	p
<b>Disminución de BNP</b>	2 (25%)	6 (75%)	0.05
<b>Sin disminución de BNP</b>	0	13(100%)	
<b>Femenino</b>	1 (11%)	8 (89%)	0.83
<b>Masculino</b>	1 (8%)	11 (92%)	
<b>Anemia</b>	2 (14%)	12 (85%)	0.29
<b>Hipoalbuminemia</b>	2 (11%)	17 (89%)	0.63

Al comparar la frecuencia de fracaso de destete entre sujetos que presentaban disminución de BNP contra sujetos que no disminuyeron BNP se encontró más

fracaso (25%) en el primer grupo con una significancia estadística ( $p= 0.05$ ). No se encontraron diferencias entre la presencia de fracaso entre los grupos de paciente por género, presencia de anemia e hipoalbuminemia (véase tabla III).

**Tabla IV: Días de estancia entre sujetos con BNP normal y BNP elevado**

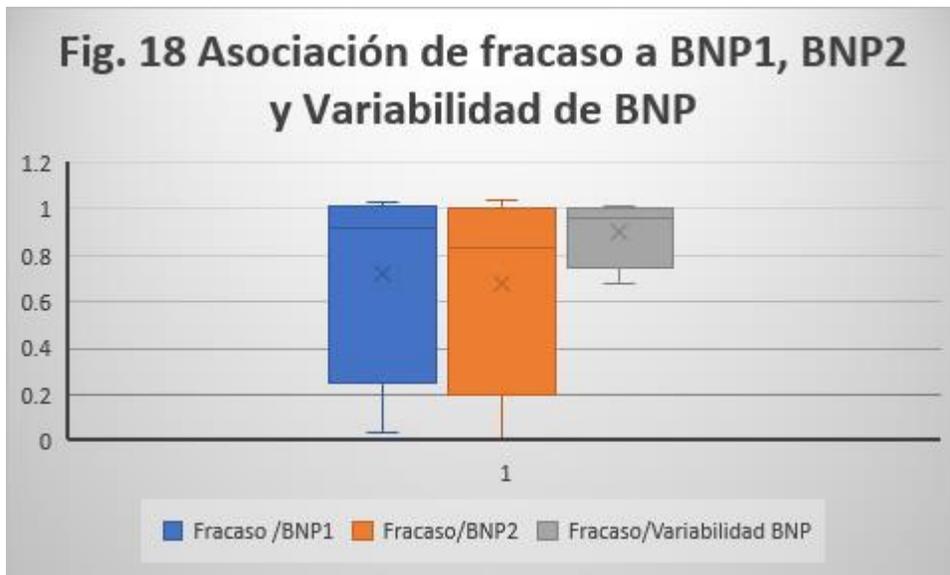
	<b>BNP normal</b>	<b>BNP elevado</b>	<b>p</b>
<b>Días de estancia</b>	3.9 (+/- 1.92)	5.2 (+/- 2.6)	.21

No se demostró diferencia estadísticamente significativa en el promedio de días de estancia entre sujetos con BNP normal y elevado ( $p= 0.21$ ).

**Tabla V: Regresión logística entre la variable dependiente (fracaso) y las variables independientes (BNP1, BNP2 y diferencia entre ambos)**

<b>Regresión logística</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>
<b>Fracaso /BNP1</b>	0.04	0.95	.88 - 1.03
<b>Fracaso/BNP2</b>	0.006	.89	.77- 1.04
<b>Fracaso/Variabilidad BNP</b>	0.68	.98	.95- 1.01

Las variables BNP1 y BNP 2 se asocian de manera negativa (OR 0.95 y 0.89, al desenlace fracaso  $p=0.04$  y  $p= 0.006$ ). La variabilidad entre BNP 1 y BNP 2 no se asoció al desenlace fracaso  $p=0.68$ .

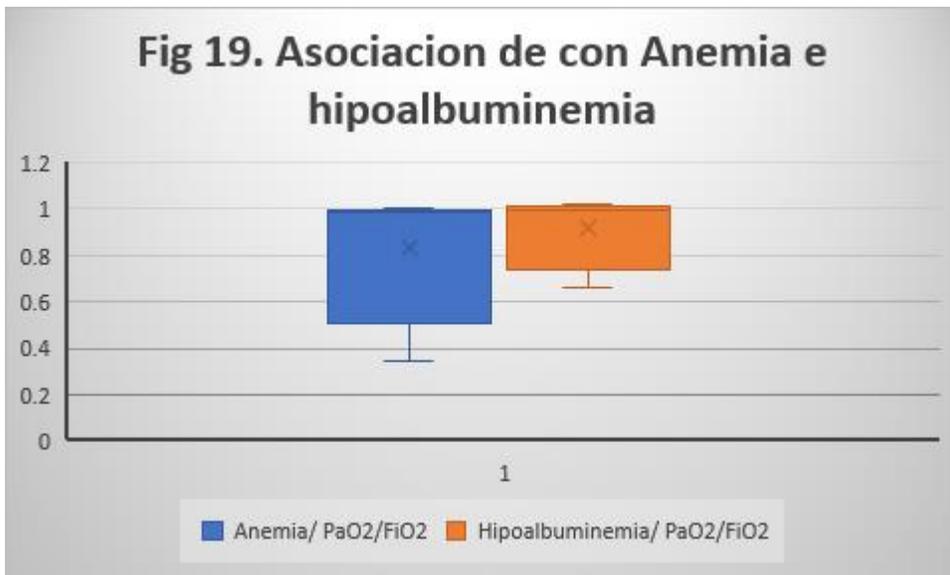


Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

**Tabla VI: Regresión logística que muestra la asociación entre las variables nominales (anemia e hipoalbuminemia) y la variable continua (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).**

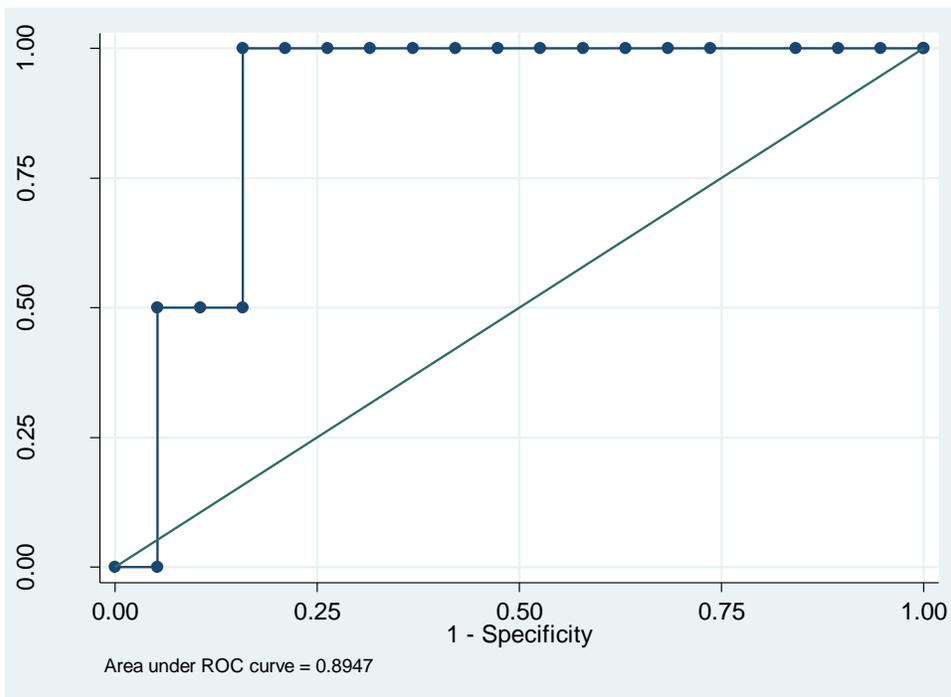
Regresión logística	P	OR	IC
Anemia/ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	.35	.99	.98 - 1.00
Hipoalbuminemia/ PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	.66	1.004	.98- 1.02

La variable paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no se encontró asociada a la presencia de anemia o hipoalbuminemia (p=0.35 y p=0.66).



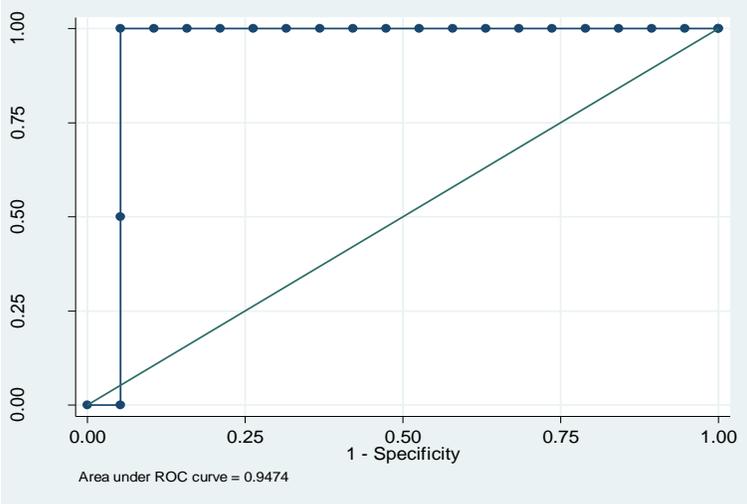
Fuente: Archivo Clínico Hospital General Ticomán, Hospital General Xoco, Hospital General Tláhuac, y Hospital General Balbuena.

**Figura 20. Curva ROC Fracaso/ BNP 1**



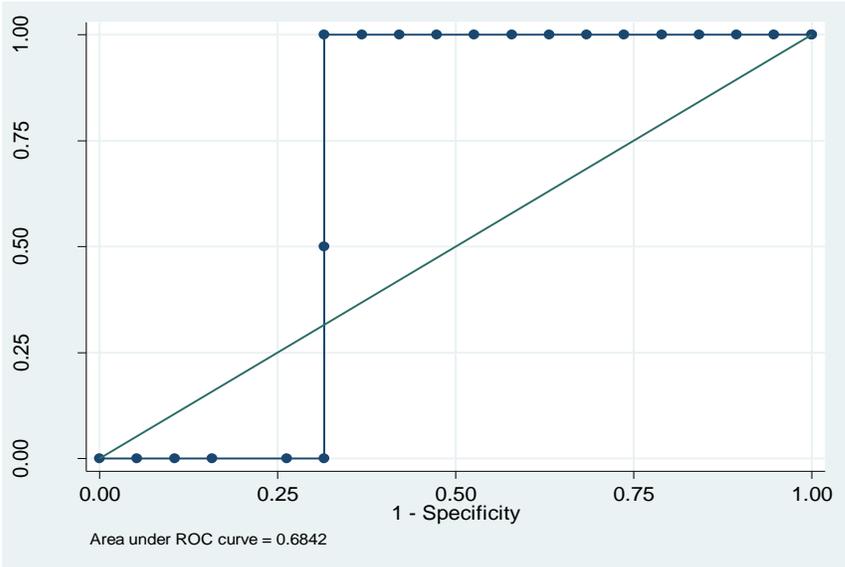
El BNP 1 asociado al fracaso de destete muestra una area bajo la curva de 0.89 mostrando un alto rendimiento del BNP como predictor.

**Figura 21. Curva ROC Fracaso BNP/2**



Entre le BNP 1 y BNP 2, tiene un área bajo la curva mejor BNP2 por lo que podría ser el mejor momento para la toma de BNP.

**Figura 22: Curva ROC Fracaso/variabilidad**



## **DISCUSION:**

Un destete exitoso de la ventilación mecánica no solo depende de la resistencia respiratoria y la resistencia adecuadas, sino también del rendimiento óptimo de otros órganos, incluido el corazón. La función cardiovascular del paciente puede verse afectada por alteraciones en el volumen pulmonar y la presión intratorácica durante la retirada de la ventilación mecánica y puede ser una causa importante de fracaso del destete. <sup>23</sup>

En pacientes con ventilación con presión positiva, la disfunción cardiovascular puede ser difícil de detectar. Durante el SBT de presión negativa, se aumenta el retorno venoso, la presión transmural del ventricular izquierdo y aumento también de la poscarga. <sup>24</sup>

Debido a que la disfunción cardíaca puede causar insuficiencia de destete en los pacientes en la ventilación mecánica; En este estudio nos propusimos investigar si la variabilidad de los niveles del BNP durante la prueba de respiración espontánea puede predecir una extubación exitosa, para lo cual estudiamos a 21 pacientes con ventilación mecánica invasiva con criterios para inicio de protocolo de extubación. Los pacientes estudiados fueron reclutados en el período comprendido entre junio de 2017 y marzo de 2019 en los hospitales de Secretaría de Salud de la Ciudad de México. De acuerdo con el comportamiento de la variabilidad del BNP, los pacientes se dividieron según la presencia de disminución o no disminución del BNP.

Las variables BNP1 y BNP 2 se asocian de manera negativa (OR 0.95 y 0.89, al desenlace fracaso  $p=0.04$  y  $p= 0.006$ ), sugiriendo que la disminución del BNP durante la prueba de respiración espontanea otorga un riesgo de fracaso en cuanto al pronóstico de extubación. AUC 0.94.

Por otra parte la variabilidad entre BNP 1 y BNP 2 no se asoció al desenlace fracaso  $p=0.68$ . no hay asociación entre promedio de días de estancia con BNP normal y elevado. Al comparar la frecuencia de fracaso de destete entre sujetos que presentaban disminución de BNP contra sujetos que no disminuyeron BNP se encontró más fracaso (25%) en el primer grupo con una significancia estadística ( $p= 0.05$ ). Por lo tanto, según nuestros resultados, la disminución del BNP si es un factor asociado al fracaso. Este hallazgo va en contra de estudios previos como el realizado por Sameh E, Mohamed Hosny (2014) donde determinaron el valor del cambio porcentual en el nivel de BNP durante las 2-h. de pruebas de respiración espontanea para predecir los resultados de la extubación. Analizaron los datos de los 32 pacientes que pasaron las 2-h. en prueba de respiración espontanea y encontraron que tanto los grupos de fracaso de extubación como de prueba de respiración espontanea tuvieron un aumento porcentual significativamente mayor en el nivel de BNP, lo que indica una reserva cardíaca inadecuada que podría contribuir a la insuficiencia respiratoria posterior y la reintubación, a diferencia del grupo de éxito de la extubación que tuvo un porcentaje significativo de disminución del nivel de BNP con un valor de  $p 0.004$ .

Esta diferencia puede ser explicada por la amplia variedad de pacientes en ambos estudios, la variable del peso, Además de que el intervalo de muestreo para BNP en nuestro estudio fue más corto (30 minutos) que en este estudio, que es de 2 h. Esto enfatiza que la duración del SBT puede ser de gran importancia debido a la vida media del BNP, ya que podría no comenzar a aumentar hasta que los pacientes hayan estado en el SBT durante un período de tiempo más prolongado.

En 2006, de Mekontso-Dessap. se estudiaron a 102 pacientes durante el destete de la ventilación mecánica y encontraron que la eliminación de BNP antes del destete era un factor independiente para el fracaso del destete. Sin embargo, a pesar de una buena predicción de los resultados de prueba de respiración espontánea, el BNP de referencia no difirió significativamente entre los pacientes con éxito y los que fracasaron en el destete. <sup>20</sup>

Estos hallazgos contradicen los nuestros, sin embargo, según Sugawa Satosi (2018) que va en la misma tendencia donde el BNP disminuido se asocia con eventos adversos, específicamente en ese estudio de tipo isquémico demostrándose mediante un análisis de estructura de covarianza en 1.252 pacientes con trastornos cardíacos se asoció significativamente con la incidencia de cardiopatía isquémica ( $p < 0,001$ ). Para confirmar esta hipótesis se usaron troponinas ultrasensibles como indicador de trastornos cardíacos. Explicado que un nivel de BNP insuficiente puede desempeñar un papel patógeno en la aparición de trastornos cardíacos. Varios investigadores han reportado los

efectos cardioprotectores pleiotrópicos ejercidos por el BNP. Estos efectos incluyen natriuresis, diuresis, vasodilatación, lusitropía, lipólisis, pérdida de peso y resistencia mejorada a la insulina. Como mencionado anteriormente, el nivel de BNP se reduce en individuos obesos, pero el BNP también afecta la pérdida de peso, lo que indica la presencia de un equilibrio entre el efecto de la obesidad para reducir el nivel de BNP y el efecto de BNP para mejorar la obesidad. Además de la obesidad y la resistencia a la insulina, los factores genéticos también deben tenerse en cuenta como factores de reducción de BNP. <sup>27</sup>

## **CONCLUSIONES**

Las mediciones de la variabilidad de BNP, durante la prueba de respiración espontánea, específicamente en aquellos con disminución, podrían ser útiles para predecir el fracaso de extubación, aceptando nuestra hipótesis de investigación.

Desde mi punto de vista considero necesario la continuación de este tema de estudio con una expansión y clasificación de la población estudiada, así como complementación de parámetros objetivos de disfunción cardíaca al momento de la selección de extubación, ya que considero que, si bien el diagnóstico clínico es un método de fácil alcance y disponibilidad, en el caso de pacientes con

ventilación mecánica es un asunto complejo que pudo haber favorecido el infradiagnóstico.

### **RECOMENDACIONES:**

Se recomendaría realizar un estudio con un mayor número de pacientes donde se descarte con un método más objetivo (ecocardiograma, cateterización de venas pulmonares) la presencia de disfunción cardíaca al momento del inicio de protocolo de extubación. Así mismo comparar el BNP con otros métodos de evaluación de función cardíaca a fin de conocer con mayor objetividad el estado de dicha función independientemente del comportamiento del biomarcador.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Garcia Castillo E, Chinot Llano M. Ventilacion mecanica no invasiva e invasiva. *medicine*. 2014 octubre; 11(63).
2. Bole J-M, Bion J, Connors A, Herridge M. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory*. 2007; 29.
3. Montes de Oca M, Rodriguez J, Villalobos J, Franco J. Modelidades de destete: Ventilación con presión soporte, presión positiva bifásica y liberacion de presión de la vía aérea. *Asociacion Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva*. 2008 octubre; 22(4).
4. Peñuelas Oscar, Thille Arnaud. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Current Opinion in Critical Care*. 2015 febrero; 21(1).

5. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 julio; 152(1).
6. Truwit JD, Marini JJ. Validation of a technique to assess maximal inspiratory pressure in poorly cooperative patients. *Chest.* 1992 octubre; 102(4).
7. Kuhlen R, Hausmann S, Pappert D, Slama K, Rossaint R, Falke K. A new method for P0.1 measurement using standard respiratory equipment. *Intensive Care Med.* 1995 julio; 21(7).
8. Hernández López G, Ceron R. Retiro de la ventilación mecánica. *Med crit.* 2017 marzo; 1(4).
9. MacIntyre NR. The ventilator discontinuation process: an expanding evidence base. *Respir Care.* 2013 junio; 58(6).
10. Burns SM, Fisher C, Earven Tribble SS, Lewis R. Multifactor clinical score and outcome of mechanical ventilation weaning trials: Burns Wean Assessment Program. *Am J Crit Care.* 2010 septiembre; 19(5).
11. Montaña-Alonso E, Jimenez-Saab N. Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa. *Med Int México.* 2015; 31(1).
12. Ezingard E, Diconne E, Guyomarc'h S, Venet C, Page D. Weaning from mechanical ventilation with pressure support in patients failing a T-tube trial of spontaneous breathing. *Intensive Care Med.* 2006 enero; 32(1).
13. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 octubre; 150(4).

14. Sellares J, Ferrer M, Cano E, Loureiro H, Valencia M. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med.* 2011 mayo; 37(5).
15. Porhomayon J, Papadakos P, Nader D. Failed Weaning from Mechanical Ventilation and Cardiac Dysfunction. Hindawi Publishing Corporation *Critical Care Research and Practice.* 2012 agosto; 2012.
16. Martínez Medina M, Cendejas Gutiérrez M. Delta de saturación venosa central de O<sub>2</sub> como pronóstico de disfunción diastólica y fracaso del retiro del ventilador. *Asociación Mexicana de Medicina crítica y terapia intensiva.* 2015 julio; 29(3).
17. Valdebenito M, Paredes A, Baeza R, Castro P. Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético Cerebral tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. *Rev Chil Cardiol.* 2014 marzo; 33
18. Weber Michael, Hamm Christian. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *heart.* 2006; 92(8).
19. Martins Lara T, Abrahao Hajar L, Pinheiro de Almeida J. High levels of B-type natriuretic peptide predict weaning failure from mechanical ventilation in adult patients after cardiac surgery. *Clinics.* 2013 enero; 68(1).
20. Tonnelier A, Tonnelier JM, Nowak E, Gut-Gobert C. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care.* 2011 mayo; 56(5).
21. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Branconnier F. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006 octubre ; 32(10).

22. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med.* 2011 marzo; 37(3).
23. Franca A, Ebeid Alejandro, Formento Carlos, Loza Daniel. Destete en una UCI polivalente. Incidencia y factores de riesgo de fracaso. Valoración de índices predictivos. *Medica Urugualla.* 2013 junio; 29(2).
24. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbry J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006 febrero; 27(3).
25. Jubran Amal, Mathru Mali, Dries David, J.Tobin Martin. Continuous Recordings of Mixed Venous Oxygen Saturation during Weaning from Mechanical Ventilation and the Ramifications Thereof. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998 diciembre; 158(6).
26. El Maraghi Sameh, Hosny Mohamed, Samir Marwa, Waheed Radwan. Usage of B-type natriuretic peptide for prediction of weaning outcome by spontaneous breathing trial. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014 julio; 63(3).
27. Sugawa Satoshi, Masuda Izuru, Kato Kiminori, Yoshimura Michihiro. Increased levels of cardiac troponin I in subjects with Extremely low B-type Natriuretic peptide levels. *Scientific reports.* 2018 marzo; 8(5120).