

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11205
20

División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina



PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B EN LA
EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DISNEA EN EL
SERVICIO DE URGENCIAS

TESIS

que para obtener el título en la especialidad de Cardiología
presenta:

Dr. Emilio Rodrigo Galindo Nogueras.

ASESOR: Dr. José Luis Gutiérrez Bernal

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

A



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.

Portos
Aprobada por Dr. José Manuel Portos Silva.
Jefe del Curso de Cardiología
Jefe del Servicio de Ecocardiografía
Jefe del Departamento de Cardiología

Sierra
Dr. Alfredo Sierra Unzueta.
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación.
Jefe del Servicio de Terapia Intensiva

Gutiérrez Bernal
Dr. José Luis Gutiérrez Bernal
Asesor de Tesis
Adscrito del Servicio de Cardiología
Adscrito del Servicio de Ecocardiografía
Profesor del Curso de Cardiología



[Handwritten signature]
DIRECCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LA PAZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

CONTENIDO

1. PORTADA	
2. CONTENIDO	
3. AGRADECIMIENTOS	
4. RESÚMEN	1
5. MARCO TEÓRICO	3
A. INSUFICIENCIA CARDIACA	3
B. PÉPTIDO NATRIURÉTICO	8
A. INTRODUCCIÓN	8
B. SÍNTESIS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO	10
C. RECEPTORES DEL PEPTIDO	14
D. MECANISMOS DE ACCIÓN	16
E. PNB COMO MARCADOR DE DIAGNÓSTICO	17
F. PNB COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD	27

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. JUSTIFICACIÓN	29
7. OBJETIVO	29
8. HIPÓTESIS	29
9. MATERIAL Y MÉTODOS	30
A POBLACIÓN	30
B MÉTODOS	31
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
11. RESULTADOS	35
12. CONCLUSIONES	42
13. BIBLIOGRAFÍA	45

0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGREDECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo y el amor que hicieron que llegara hasta aquí.

A mi yayo en especial por ser un ejemplo en mi vida.

A mi yaya por el enorme cariño que siempre me ha demostrado.

A la galleguiña, mi compañera, Vannesa, por todo su amor.

A mis hermanos y sobrinos.

Agradezco a mis compañeros, Jaime, Ricardo y Herbert por su apoyo y compañerismo.

A mis maestros y amigos.

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1

SÍNTESIS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B 11

FIGURA 2

RECEPTORES NPR PARA PEPTIDO NATRIURÉTICO 15

FIGURA 3

CORRELACIÓN DEL PNB CON LA CLASE FUNCIONAL 20

FIGURA 4

ALGORITMO PARA EL USO DEL PNB EN EL
DEPARTAMENTO DE URGENCIAS 24

FIGURA 5

ALGORITMO PARA PACIENTE CON INSUFICIENCIA
CARDIACA QUE SE SOSPECHA DESCOMPENSACIÓN 25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 6	
SEXO DE LA POBLACIÓN	33
FIGURA 7	
FUNCIÓN DIASTÓLICA	37
FIGURA 8	
TABLAS ROC	40
FIGURA 9	
MORTALIDAD EN PACIENTES CON FE<35%	41
TABLA 1	
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	13
TABLA 2	
CORRELACIÓN DEL PNB CON LA CLASE FUNCIONAL	18
TABLA 3	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	33
TABLA 4	
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PNB	39

RESUMEN

Objetivo:

Evaluar la utilidad del péptido natriurético tipo B en pacientes con disnea aguda, que acuden al servicio de urgencias, para diferenciar entre etiología cardíaca o pulmonar.

Material y Métodos

De julio a noviembre del 2002 se incluyeron los pacientes que se presentaron al servicio de urgencias con disnea aguda. Se excluyeron los pacientes con síndrome coronario agudo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica previamente diagnosticada.

Se tomaron muestras séricas de PNB al ingreso y ecocardiograma en las primeras 24 horas. Los pacientes con fracción de expulsión $<40\%$ y/o disfunción diastólica cuantificadas por ecocardiograma fueron catalogados como disnea de origen cardíaco, habiéndose descartado previamente patología pulmonar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se realizó un estudio longitudinal observacional expresando los resultados en medias y desviación estandar. Se utilizó la t de Student para comparar las variables continuas y X^2 para variables discontinuas, se usaron curvas ROC para valorar el desempeño de la prueba identificando el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Resultados:

Se incluyeron 72 pacientes, con edad media de 74 ± 12 años, 44 (61%) fueron hombres, 41(57%) fumadores y 21(25%) tenían dislipidemia. Tenían antecedentes de cardiopatía isquémica 35(48%), de diabetes 22(30%), de hipertensión 45(62%), y 34 estaban en clase funcional I y II de la NYHA y 38 en clase III y IV. En 49(68%) la disnea fue de origen cardiaco descartándose patología pulmonar. Por ecocardiografía, en 32 pacientes (45%) la fracción de expulsión fue $<40\%$, 17 (23%) tenían disfunción diastólica y la presión sistólica pulmonar promedio fue de 54 ± 15 mmHg. En el periodo de estudio fallecieron 13(18%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En base a las curvas ROC la sensibilidad y especificidad del PNB de 339pg/dl o mas fue del 83% y del 80% respectivamente con un área bajo la curva de 0.81 ($P=0.05$).

Conclusiones:

En este grupo de pacientes el nivel de PNB de 339pg/dl o mayor demostró tener una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de disnea de origen cardiaco, lo que convierte a esta prueba en un estudio útil para el diagnóstico de la etiología de la disnea aguda

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCO TEÓRICO

I) INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) afecta aproximadamente a 5 millones de personas en Estados Unidos y se diagnosticaron más de 500,000 casos nuevos al año; de éstos aproximadamente 300,000 pacientes mueren cada año a consecuencia de esta patología, afectando predominantemente a pacientes de edad avanzada con una prevalencia del 1% en personas de 50 años y del 10% en mayores de 80 años.

La enfermedad coronaria y la hipertensión arterial son los dos principales factores para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca, otras etiologías son:

1. Enfermedad valvular, específicamente estenosis aórtica e insuficiencia mitral.
2. Cardiomiopatías no isquémicas.(2)

La insuficiencia cardiaca, constituye uno de los principales problemas de salud pública en países occidentales por su elevada morbimortalidad, así como por su alta tasa de incidencia y de prevalencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Actualmente, no existe duda alguna de la importancia de realizar un rápido diagnóstico y un correcto tratamiento.(3 y 4)

FACTORES PRECIPITANTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA: (2)

Exceso de sal en la dieta	Hipoxia
Exceso de agua en la dieta	Alcoholismo
Tratamiento inadecuado	Taquiarritmias
Hipertensión arterial sistémica	Bradiarritmias
Anemia	Infarto Agudo del Miocardio
Infección	Isquemia
Fiebre	Insuficiencia Renal
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo

La insuficiencia cardíaca es producida por múltiples factores, el corazón es incapaz de bombear sangre en los rangos suficientes para mantener los requerimientos metabólicos basales. La causa mas común, es la enfermedad isquémica y el factor de riesgo mas significativo es la hipertensión arterial sistémica, menos frecuentes, son la enfermedad valvular, las miocarditis y las causas idiopáticas.(5y6)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los síntomas primarios son la disnea secundaria a edema pulmonar, retención hídrica y fatiga. La dificultad para realizar un correcto diagnóstico estriba, principalmente, en que los síntomas no son específicos y pueden presentarse en patologías pulmonares.

Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para la evaluación y manejo de la insuficiencia cardíaca establecen cuatro estadios:

- Estadio A: pacientes que tienen alto riesgo para desarrollar falla cardíaca, ya que, presentan patologías asociadas como: hipertensión arterial, síndrome coronario agudo, diabetes mellitus, historia de cardiotoxicidad, abuso de alcohol, fiebre reumática e historia familiar de cardiomiopatía.
- Estadio B: pacientes que tienen enfermedad estructural del corazón asociada con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca pero asintomáticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Estadio C: pacientes que tienen enfermedad estructural del corazón relacionada a la insuficiencia cardíaca con eventos previos de falla cardíaca.
- Estadio D: pacientes que presentan sintomatología de insuficiencia cardíaca.(1 y 2)

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se basó en la historia clínica, exploración física, electrocardiograma, radiografía de tórax y en la evaluación de la función ventricular(7); Por lo tanto, existen muchos pacientes con insuficiencia cardíaca no diagnosticados y por lo que no son tratados de manera temprana; El tratamiento es iniciado en etapas tardías de la enfermedad, cuando ya existe un gran deterioro de la función cardíaca y que en su mayoría es irreversible, además, del incremento de la morbimortalidad y un mayor costo ya que requieren más tiempo de hospitalización.(5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II) PÉPTIDO NATRIURÉTICO

A) INTRODUCCIÓN

Los péptidos natriuréticos fueron mencionados por primera vez hace 2000 años por *Flavius*, historiador romano quien describió un incremento en la micción en los trabajadores que se sumergían en el mar durante la construcción del puerto marítimo de *Caesarea*, a estos trabajadores se les llamó "*urinadores*". En 1956, Bruno Kisch describió gránulos secretores en las aurículas de los puercos de guinea, vistos bajo el microscopio electrónico. La asociación entre estos gránulos y el volumen circulante fue hecho en 1981 por Bold, quien administró extracto de tejido auricular de los puercos en ratones observando un incremento de la diuresis hasta 10 veces, de 30 veces la natriuresis y un aumento de la presión sanguínea.(8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La familia del péptido natriurético está compuesta por cuatro péptidos :

1. Péptido natriurético atrial (PNA)
2. Péptido natriurético cerebral (PNB)
3. Péptido natriurético tipo C (PNC)
4. Urodilatina
5. Péptido natriurético dendroaspis (PND).

Tabla 1.

Estos péptidos son estructuralmente similares pero genéticamente distintos y presentan diversas funciones. Están conformados por un anillo de 17 amino ácidos unidos con puentes de disulfuro entre 2 cisteínas, este anillo es básico para la unión con el receptor. El péptido natriurético tipo B es un polipéptido de 32 amino ácidos que contienen la estructura común de 17 amino ácidos. (8y9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El péptido natriurético tipo B es una neurohormona secretada principalmente en los ventrículos en respuesta a la expansión de volumen y sobrecarga de presión.(10 y11) Los péptidos natriuréticos son secretados para regular el volumen sanguíneo, la presión arterial y el balance hidroelectrolítico y tienen actividad central y periférica en el sistema nervioso. El sitio principal de síntesis del péptido natriurético tipo B es el ventrículo , el PNC y la urodilatina no son producidos en el miocardio sino en el endotelio vascular y túbulos renales respectivamente.(5)

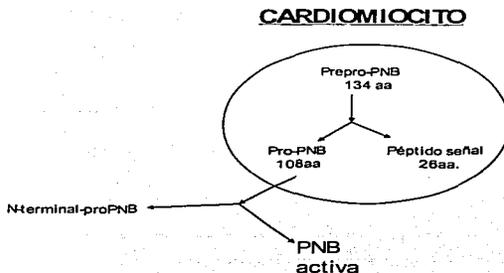
B)SÍNTESIS DEL PEPTIDO NATRIURETICO

El péptido natriurético tipo B fue descubierto en el cerebro porcino y posteriormente se encontró en corazones humanos, principalmente en el ventrículo izquierdo. Es sintetizado como una prohormona la cual es liberada a la circulación, está compuesta por un fragmento de 76 amino ácidos N-terminal (N-terminal proPNB) y otro de 32 amino ácidos carboxi - terminal que es la forma activa. Fig. 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La vida media del N-terminal proPNB es de 60 a 120 minutos y la forma activa C-terminal PNB sólo de 20 minutos, son liberados por el aumento del estrés de la pared ventricular.(5,6 y 8)

**Figura 1. SÍNTESIS DE PÉPTIDO NATRIURETICO
TIPO B.**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El péptido natriurético atrial es producido en la aurícula en respuesta a la elevación de la tensión de la pared auricular, aproximadamente el 1% del total del RNA mensajero de las células en aurícula codifican para el péptido natriurético atrial. Existen otros sitios de liberación como pulmones, arco aórtico, cerebro, riñones, glándulas suprarrenales, tracto gastrointestinal, timo y ojo, pero las concentraciones de PNA son pequeñas y no representan ninguna relevancia clínica.

El PNA es codificado de un precursor de 151 amino ácidos, la pre-pro PNA, la cual es llevada al intracelular en donde se convierte en pro PNA de 126 amino ácidos, es liberada a la circulación en un compuesto de 98 amino ácidos N-terminal (N-pro PNA) y otro de 28 amino ácidos carboxi - terminal (PNA en su forma activa). Ambos se encuentran elevados en insuficiencia cardiaca. (5 y 8)

El péptido natriurético tipo C fue encontrado en el extracto de cerebro porcino y es sintetizado en humanos básicamente en células del endotelio vascular así como en cerebro, pituitaria anterior y células epiteliales del riñón.

TEMA CON
FALLA DE ORIGEN

A diferencia del PNA y el PNB, el PNC no aumenta sus concentraciones en la insuficiencia cardiaca sino que actúa como factor paracrino con efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el tejido vascular.(8)

Recientemente, se ha aislado otro péptido de 38 amino ácidos en el veneno de la víbora verde mamba, fue llamado péptido dendroaspis (PND), en humanos por inmunoreactividad se encontró en plasma y en aurículas, y se ha observado su incremento durante la falla cardiaca. Tabla 1(5y8)

TABLA 1 PEPTIDOS NATRIURÉTICOS

PÉPTIDO	ORIGEN	ESTÍMULO
PNA	AURICULA	DISTENSIÓN AURICULAR
PNB	VENTRÍCULO	SOBRECARGA VOLUMEN Y AUMENTO DE PRESIÓN
PNC	ENDOTELIO	ESTRÉS ENDOTELIAL
URODILATINA	TÚBULOS RENALES	DESEQUILIBRIO HIDROELCTROLÍTICO
PND	?	?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C)RECEPTORES DEL PEPTIDO NATRIURÉTICO

Tres receptores del péptido natriurético han sido identificados: NPR-A, NPR-B y el PNR-C. El PNR-A y el PNR-B son proteínas de membrana con un dominio extracelular para la unión con la neurohormona y un dominio intracelular que es catalítico de la enzima guanililciclase. El receptor NPR-A tiene gran afinidad con el PNA y al PNB, y el PNR-B con el PNC.

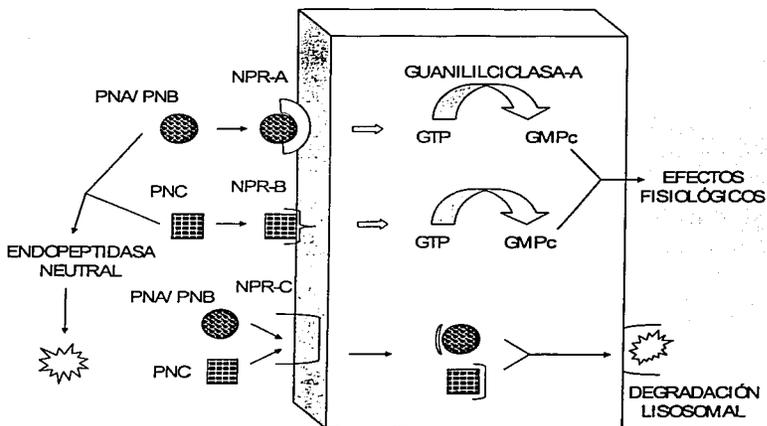
La unión del péptido a los receptores NPR-A y NPR-B causa un incremento en la producción de guanosin monofosfato cíclico (GMPC), un segundo mensajero que realiza los efectos biológicos de las neurohormonas.

El NPR-C está encargado en la depuración de los péptidos, es el más abundante y tiene gran afinidad por el PNA y el PNB, se encuentra en grandes concentraciones en el hígado y riñón. La unión del péptido con el NPR-C produce la degradación lisosomal posterior a la endocitosis mediada por el receptor.

TEXTOS CON
FALLA DE ORIGEN

Un segundo mecanismo de la depuración de los péptidos es por degradación enzimática, llevada a cabo por las endopeptidasas neutras, son metalopeptidasas que se localizan en células de pulmón, riñón y endotelio. Fig.2 (8)

FIGURA 2. RECEPTORES NPR PARA PEPTIDO NATRIURÉTICO.



D) MECANISMO DE ACCIÓN

La acción del péptido natriurético involucra el riñón, la vasculatura, corazón, sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina aldosterona. Regulan la homeostasia de los fluidos a través de su efecto natriurético y diurético, además, de dilatar la arteriola aferente y la vasoconstricción de la eferente manteniendo un flujo sanguíneo renal aceptable y produciendo un aumento del filtrado glomerular. Tienen efecto en los túbulos colectores inhibiendo los transportadores de agua, antagonizando la acción de la vasopresina. (8y9)

Tanto el PNA como el PNB actúan en el glomérulo y en los túbulos colectores incrementando la excreción de sodio y agua, aumentando la tasa de filtración glomerular e inhibiendo la reabsorción renal de sodio, además, inhiben la secreción de aldosterona y renina, produciendo vasodilatación y disminución de la postcarga, disminuyen el tono simpático y la síntesis de moléculas vasoconstrictoras como: catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y endotelina-1. (6,8y9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el corazón, el péptido natriurético reduce la concentración de calcio intracelular mediado por la proteína-kinasa promoviendo la relajación (lusitropismo). El PNA y el PNC tienen actividad antimitogénica y antifibrótica, por lo que, modulan la aterosclerosis en la pared del vaso.(8)

E) EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B COMO MARCADOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA.

El péptido natriurético tipo B es un marcador importante para el diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo para la insuficiencia cardíaca.(10)

Existe una relación lineal de los niveles de PNB y la severidad de la insuficiencia cardíaca. Tabla 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2. CORRELACIÓN DE NIVELES DE PNB CON LA CLASE FUNCIONAL.

NYHA	II λ	III λ	IV λ
PERCENTILA 5	20	38	80
PERCENTILA 95	1007	2153	11732
MEDIA	371	647	3387

¹
PNB, pg/ ml

*Point of Care. Vol 1, No 4:246252

La clasificación de la NYHA correlaciona los síntomas con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. El péptido natriurético tipo B se incrementa con la severidad de la falla cardíaca, por lo tanto, existe una correlación positiva entre el PNB y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y una correlación negativa con la función ventricular. Fig. 3 (6y9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

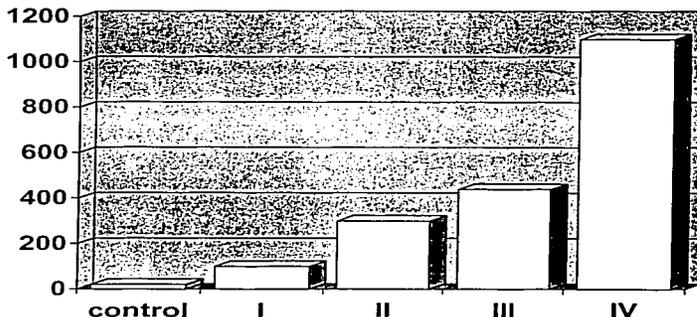
Los niveles de péptido natriurético tipo B se alteran con:

- Aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo
- Disfunción sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo
- Falla ventricular derecha
- Edad: para pacientes de 55-64 años la concentración media del PNB es de 26 ± 1.8 pg/ml, de 65 a 75 años de 31 ± 2.4 pg/ml y para mayores de 65 años son de 63.7 ± 6 pg/ml.
- Sexo: las mujeres sin falla cardíaca presentan niveles mas altos.
- Insuficiencia renal: debido a la sobrecarga hídrica.
- Cirrosis
- Hipertensión pulmonar primaria
- Hipertensión arterial sistémica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las concentraciones en plasma del PNA, N-pro PNA, PNB y N-pro PNB están incrementados en proporción a la severidad de la insuficiencia cardíaca (Fig. 3) y disminuyen en respuesta al tratamiento, los niveles correlacionan con la presión de oclusión de la arteria pulmonar.(8)

FIGURA 3. CORRELACIÓN ENTRE PNB Y CLASE FUNCIONAL NYHA (N Eng J Med 2002;347:161-7)



El péptido natriurético tipo B demostró ser mejor para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca que los criterios de Framingham, sin diferenciar entre disfunción sistólica de la diastólica, aunque, en sujetos con función sistólica normal y síntomas de falla cardíaca sin patología pulmonar, la elevación del PNB se relaciona con disfunción diastólica.(7y8)

Para la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca se recomienda la realización del PNB de base (obtenida cuando este se encuentre compensado), si el paciente presenta incremento de la disnea o deterioro de su clase funcional y presenta elevación del PNB, sugiere una descompensación de la falla cardíaca. En contraste, si la disnea se presenta sin elevación del PNB basal, debe buscarse otras patologías como neumonía o tromboembolia pulmonar entre otras. (8)

La sensibilidad y la especificidad del PNB en insuficiencia cardíaca, depende del valor normal utilizado, un punto de corte menor provee una mayor sensibilidad pero menos especificidad, un punto de corte mayor disminuye la sensibilidad pero incrementa la especificidad.(7y8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Varios estudios han reportado sensibilidades que van del 85 hasta el 97% y especificidades del 84% al 92%.

En un estudio multicéntrico llamado “Breathing Not Properly Study” en donde se analizaron 1586 pacientes con disnea, a todos se les realizó niveles plasmáticos de PNB en el servicio de urgencias y se correlacionó con los diagnósticos finales realizados por los clínicos.

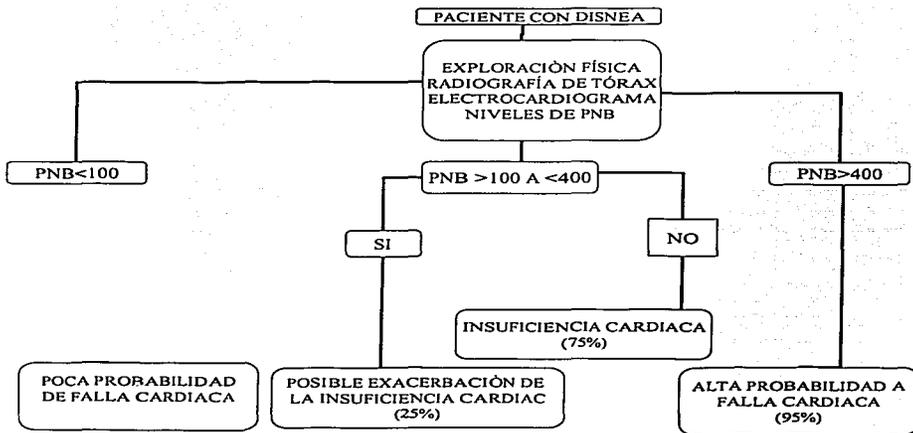
Se encontró que niveles menores de 100 pg/ml no presentaron falla cardíaca y en los que tenían niveles mayores de 400 pg/ml la disnea sí era atribuible a la insuficiencia cardíaca. Para los que tenían niveles entre 100 y 400 pg/ml se consideraron varias posibilidades, como enfermedad pulmonar con disfunción del ventrículo derecho, ya que la enfermedad pulmonar per se no eleva el PNB mayor de 400 pg/ml. Por lo tanto en estos pacientes se deben realizar otros estudios para realizar el diagnóstico. Fig 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pacientes con insuficiencia cardíaca conocida aún con tratamiento efectivo pueden presentar síntomas sugestivos de descompensación, determinar si estos síntomas son realmente secundarios a la falla cardíaca o por el empeoramiento de la misma es importante. Muchos de estos pacientes presentan frecuentemente estados de depresión mayor que se acompañan de letargo, fatiga y disnea (ansiedad). Fig.5 (9y12)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

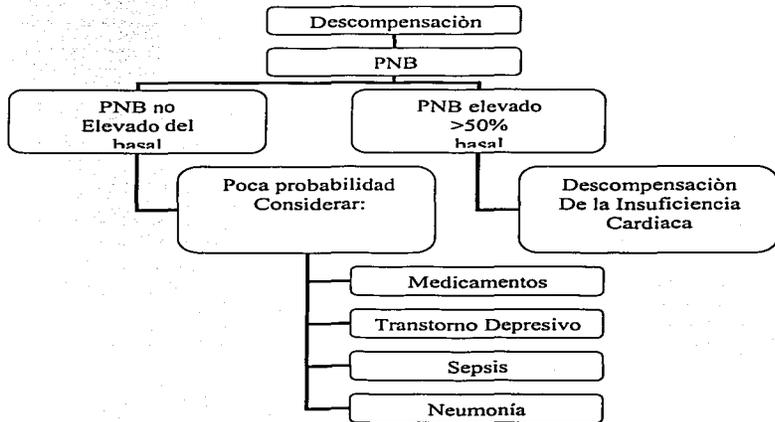
**FIGURA 4. ALGORITMO PARA EL USO DEL PNB
EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS**



*Critical Pathways in Cardiology. Vol 1(2):67-73

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 5. ALGORITMO PARA PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDIACA QUE SE SOSPECHA DESCOMPENSACIÓN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Critical Pathways in Cardiology. Vol 1(2):67-73

La utilidad del péptido natriurético como herramienta de diagnóstico tiene un alto valor predictivo negativo, esto es, si el PNB es normal virtualmente excluye la presencia de falla cardíaca en pacientes que acuden con disnea al servicio de urgencias. Por otro lado, una elevación marcada del PNB sugiere insuficiencia cardíaca descompensada o disfunción del ventrículo izquierdo, sin embargo, niveles intermedios pueden ser vistos tanto en patologías pulmonares como en cardíacas.

Aunque los niveles de PNB son parte de las guías Europeas en la evaluación y manejo de la insuficiencia cardíaca crónica, las guías del ACC/AHA para insuficiencia cardíaca concluyen: “la experiencia clínica con estos marcadores aún es limitada, pero pueden tener utilidad en el diagnóstico en emergencias para diferenciar la disnea de origen cardíaco de la pulmonar, con aceptable sensibilidad y especificidad. Este también, puede ser utilizado para el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero deberá ser necesario realizar mas estudios de investigación para determinar el papel en el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca.”(1y6)

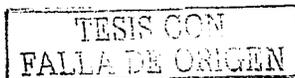
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Incorporar el péptido natriurético tipo B en la evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca ayuda al diagnóstico certero en pacientes que acuden al servicio de emergencias, ya que puede determinar la etiología de la disnea.(7)

F) PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B COMO MARCADOR DE MORTALIDAD.

Recientemente la determinación del péptido natriurético tipo B se ha propuesto como predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. De hecho los niveles de PNB correlacionan con el deterioro de la función ventricular, el cual incrementa la mortalidad en estos pacientes. El aumento de los niveles de PNB puede predecir mayor mortalidad en pacientes con falla cardíaca, secundaria a dos mecanismos: por disfunción ventricular y/o por arritmias.

El PNB es un poderoso marcador para el pronóstico y estratificación del riesgo, los pacientes con niveles de PNB mayor de 400 pg/ml han mostrado un incremento en la mortalidad y admisión hospitalaria del 42%.(13)



Lemos et al demostraron la eficacia del PNB para predecir el riesgo de muerte en pacientes con síndrome coronario agudo, inclusive la probabilidad de un nuevo infarto. La fracción de expulsión y el PNB son predictores independientes de muerte, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio recurrente y principalmente de síndrome coronario agudo. La combinación de ambos predictores establecen mejor el riesgo de mortalidad de insuficiencia cardiaca y de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

Debido a la importancia de la detección temprana y eficaz de los pacientes con insuficiencia cardiaca, el péptido natriurético tipo B brinda un apoyo paraclínico confiable en el diagnóstico.

OBJETIVO

Evaluar la utilidad del péptido natriurético tipo B en pacientes con disnea aguda que acuden al servicio de urgencias para diferenciar entre etiología cardíaca o pulmonar.

Utilizar el péptido natriurético tipo B como una herramienta más, distinta a las convencionales, para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.

HIPÓTESIS

El péptido natriurético tipo B es un estudio de laboratorio útil para la detección de pacientes con insuficiencia cardiaca. Con su utilización en el servicio de urgencias, se puede diferenciar la disnea de origen cardíaco de la pulmonar de manera efectiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

A) POBLACIÓN

El estudio se realizó en el servicio de urgencias del Hospital Español de México en el que se incluyeron a los pacientes que acudieron al servicio por presentar disnea aguda, fue un estudio comprendido de Julio a Diciembre del 2002. El estudio se realizó de manera longitudinal y observacional.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes con disnea aguda, (por lo menos 24 horas previas a su ingreso al servicio de urgencias.)
2. Deterioro de la clase funcional (NYHA)

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con síndrome coronario agudo
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica previamente diagnosticada.
3. Reactividad bronquial o asma.
4. Cor pulmonale

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La disnea aguda se definió como dificultad respiratoria o incapacidad para una adecuada ventilación, en un periodo de por lo menos 24 horas previas al ingreso.

Los pacientes con fracción de expulsión 40% y/o disfunción diastólica cuantificadas por ecocardiograma fueron catalogados como disnea de origen cardíaco, habiéndose descartado patología pulmonar. Los pacientes con disnea de etiología pulmonar tenían los siguientes criterios: función sistólica normal (fracción de expulsión 40% y función diastólica normal o relajación anormal) mediante estudio ecocardiográfico y además se les demostró patología pulmonar mediante otros estudios.

B) MÉTODOS

A los pacientes que acudieron al servicio de urgencias se les realizó cuantificación sérica de péptido natriurético tipo B, las muestras fueron colectadas en tubos con EDTA y procesadas inmediatamente, mediante inmunofluorescencia se determinó cuantitativamente los niveles de péptido natriurético tipo B, se utilizó el equipo Test Triage Meter Plus®.

Al mismo tiempo fue valorado por el médico del servicio solicitando estudios de laboratorios y estudios de gabinete a su consideración, el diagnóstico se realizó con métodos convencionales como: historia clínica, exploración física, radiografía de tórax, electrocardiograma y exámenes de laboratorios generales. El tratamiento se inició en base al diagnóstico clínico.

Se realizó estudio ecocardiográfico en las primeras 24 horas de su ingreso por especialistas con un equipo Agilent Sonos 5500, mediante ecocardiografía bidimensional y doppler, se realizaron las mediciones convencionales.

Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tabaquismo, antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes, niveles séricos de péptido natriurético tipo B, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, clase funcional según la clasificación New York Heart Association, presión sistólica pulmonar y mortalidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se realizó un seguimiento por seis meses, en donde al finalizar el estudio se hizo una encuesta telefónica con el objetivo de conocer si el paciente continuaba vivo o no.

El punto final primario del estudio fue determinar la sensibilidad y la especificidad del péptido natriurético tipo B para el diagnóstico de la disnea de origen cardíaco en el paciente que acude al servicio de urgencias.

El punto final secundario fue determinar si el péptido natriurético tipo B es un predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, la que se definió mediante fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio longitudinal observacional expresando los resultados en medias y desviación estandar. Se utilizó la t de Student para comparar las variables continuas y X^2 para variables discontinuas. Para variables independientes no paramétricas ordinales se utilizó la prueba de Wilcoxon con un intervalo de confianza del 95%.

Se realizaron cuatro grupos con puntos de corte distinto para el péptido natriurético tipo B, el primero fue mayor de 100 pg/ml, el segundo mayor de 200 pg/dl, el tercero mayor de 300 pg/dl y el cuarto y último mayor de 400 pg/dl, se usaron curvas ROC para valorar el desempeño de la prueba en cada grupo e identificar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar la disnea de origen cardíaco de la pulmonar.

Para la mortalidad se realizó Crosstabs y se analizaron los resultados con la prueba exacta de Fisher.

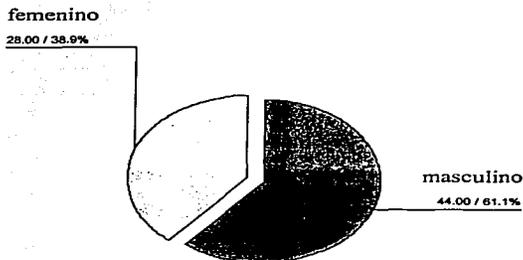
El análisis estadístico fue elaborado con el programa SPSS 10.0 (SPSS, Chicago, Illinois)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

La población de estudio consistió de 72 pacientes, 44 masculinos (61.1%) y 28 femeninos (38.9%) Fig 6, con una edad media de 74 ± 12 años, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, de julio a diciembre del 2002. Hubo antecedentes de cardiopatía isquémica en 35(48.6%), de diabetes en 22(30.6%), de hipertensión en 45(62.5%) y de tabaquismo en 41 (56.9%). Las características demográficas se resumen en la tabla 3.

FIGURA 6. SEXO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

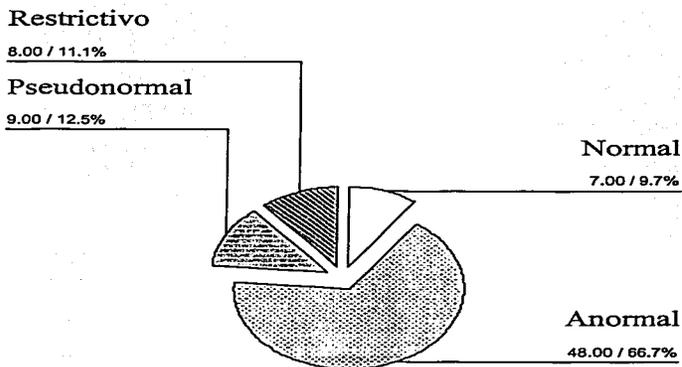
Edad	74±12 años
Cardiopatía isquémica	35(48.6%)
Hipertensión arterial	45(62.5%)
Tabaquismo	41(62.9%)
Diabetes Mellitus	22 (30.6%)
Dislipidemia	21(29.2%)

La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $44\pm 18\%$ con una mínima de 17 y una máxima de 70%. En los pacientes con disnea de origen cardíaco la fracción de expulsión fue de $36.5\pm 17\%$ y en los pulmonares fue de $61\pm 5\%$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La función diastólica fue normal en 7 pacientes (9.7%), anormal en 48 (66.7%), pseudonormal en 9 (12.5%) y restrictiva en 8 (11.1%). Fig.7 La media de la presión sistólica pulmonar fue de 54 ± 15 mmHg.

FIGURA 7. FUNCIÓN DIASTÓLICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los pacientes que cumplieron los requisitos para determinar que la disnea fue de origen cardíaco fueron 49 (68%) y pulmonares 23 (32%). El promedio del Péptido natriurético tipo B fue de 643.29 ± 468.37 .

En los pacientes con disnea de origen cardíaco la media de PNB fue de 839.39 ± 435.15 pg/dl y en los pulmonares fue de 225.5 ± 163.5 pg/dl $P < 0.001$ en pacientes con disfunción diastólica (pseudonormal y restrictiva) los valores medios de PNB fueron 973 ± 394.89 pg/dl.

Con función diastólica normal los niveles medios fueron de 730.8 ± 560 pg/dl y en relajación anormal fue de 512.2 ± 424.4 pg/dl

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

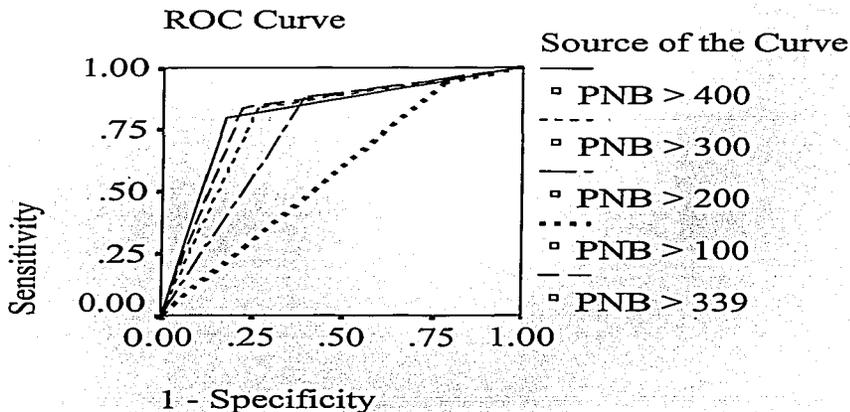
En base a curvas ROC la sensibilidad y la especificidad del PNB para detectar los pacientes con disnea para cada punto de corte hecho se muestran en la tabla 4 y figura 8.

TABLA 4. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL PNB

PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
PNB > 339	83	80
PNB > 100	93	22
PNB > 200	87	61
PNB > 300	83	74
PNB > 400	79	83

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 8. TABLAS ROC PARA EL PNB



El área bajo la curva de las gráficas para PNB de 100 pg/ml es de 0.57, el de 200 pg/ml es de 0.74, el de 300 pg/ml es de 0.78 y el de 400 pg/ml es de 0.811, sin embargo el punto de corte que se demostró mejor sensibilidad y especificidad, 83% y 80% respectivamente, fue de 399 pg/dl con un área bajo la curva de 0.81 con una P 0.05.

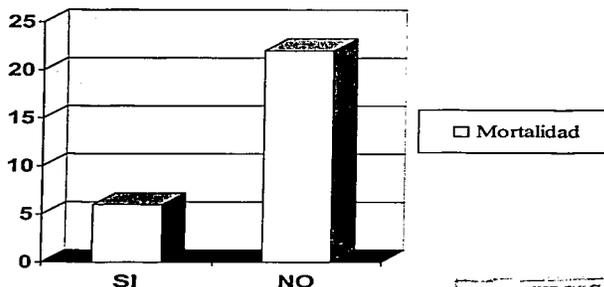
TEXIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mortalidad general a los seis meses fue del 18.1%. En pacientes con disfunción sistólica y/o diastólica la mortalidad fue de 26.5% y en los no cardiacos no se presentaron muertes.

En pacientes con fracción de expulsión menor del 35% y péptido natriurético tipo B mayor de 400 pg/ml (28 pacientes, 38%) la mortalidad fue del 21% (6 pacientes) P 0.02

FIGURA 9. MORTALIDAD EN PACIENTE CON FE<35%

Y PNB>400pg/ml



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La importancia del péptido natriurético como una herramienta para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca ha sido demostrado extensamente, este estudio confirma la utilidad del PNB para diferenciar la disnea de origen cardíaco de la pulmonar y además, determina los niveles de péptido natriurético tipo B con mejor sensibilidad y especificidad.

Se observó que en los pacientes con disnea de origen cardíaco la media de los valores del péptido natriurético tipo B fue mayor que en los pulmonares (839.39 ± 435.15 pg/dl vs 225.5 ± 163.5 pg/dl) con una $P < 0.001$, El péptido natriurético tipo B ayuda a diferenciar la etiología de la disnea en los pacientes que ingresan al servicio de urgencias.

En la función diastólica los niveles de péptido natriurético se encontraron en niveles elevados, todos los que tenían función diastólica normal presentaron disfunción sistólica, motivo por el cual el PNB se encontró elevado, en cuanto a la disfunción diastólica (pseudonormal y restrictiva) también se observó el incremento del PNB encontrándose de igual manera disfunción

sistólica. Concluyendo, que el péptido natriurético tipo B no fue capaz de distinguir entre disfunción sistólica de la diastólica, lo que concuerda con estudios ya publicados.

Según los resultados obtenidos la sensibilidad y especificidad del péptido natriurético tipo B se relacionó de manera directa con el punto de corte seleccionado, observando, que con valores menores de 100 pg/dl la sensibilidad fue 93% pero la especificidad sólo fue del 22%, en cambio, utilizando valores de 400pg/dl se alcanzó una sensibilidad de 79% y especificidad de 83%. Mediante la tabla ROC se encontró el punto de corte ideal para diferenciar la disnea de origen cardíaco de la pulmonar, siendo este de 339 pg/dl con un área bajo la curva de 0.81 con una P 0.05.

En conclusión, el péptido natriurético tipo B es una herramienta eficaz para distinguir la etiología de la disnea en el paciente que acude al servicio de urgencias, sin embargo, no es capaz de diferenciar si la falla cardíaca es sistólica y/o diastólica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Como parte del estudio se determinó que el péptido natriurético tipo B demostró ser un predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (fracción de expulsión menor de 35%) en un periodo de 6 meses, con una mortalidad en este grupo del 21% (P 0.02).

Dentro de las limitaciones que encontramos en este estudio podemos mencionar la edad de la población, con un promedio de 74 ± 12 años en que puede modificar los niveles del péptido habiéndose reportado en la literatura aumento de estos en pacientes ancianos. Otro punto a mencionar es la comorbilidad que presentaron los pacientes, siendo ésta una probable causa de sesgo en los resultados obtenidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aronow, S. Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure in Elderly Patients. Heart Disease. Vol 5, No. 5, July/August 2003. pp 279 – 294.

- 2.- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in Collaboration with International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Failure Society of America. J. Am Coll Cardiol. 2001;38:2101 – 2113.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.-Osca J, Quesada A, Aranau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido Cerebral Natriurético. Valor Diagnóstico en la Insuficiencia Cardíaca. Rev. Esp. Cardiol. 2002; 55(1):7-15

4.-The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis of Heart Failure. Eur Heart. J 1995; 16 pp 741-751.

5.-Trinity E, Apple F. Brain Natriuretic Peptide. Point of Care. Vol 1, No 4 2002. pp 246 – 252

6.-Zolty R. BNP, a New Tool for Managing Congestive Herat Failure. Primary Care Case Review. Vol 6. No 1. March 2003. pp 21 – 28.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.-McCullough PA, Nowak R, McCord J, Hollander J, Hermann H. et al. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure. Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002;106: 416 – 422.

8.-Brian D, Addo T, Lemos J. The Endocrine Heart: B-Type Natriuretic Peptide as a Diagnostic and Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease. The Endocrinologist. Vol 13. No 2. April 2003. pp 97 – 105.

9.-Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-Type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. Current Opinion in Cardiology. 2002. 17: 340 – 345.

10.-Maisel A. B-Type Natriuretic Peptide Levels: Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure: What's Next? Circulation. Vol 105. No 20. May 21, 2002. pp 2328 – 2331.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.-Maisel, A. Krishnaswamy P, Nowak R. etal. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. N. Engl J Med, Vol. 347, No.3 July 18, 2002. pp 161 – 167.

12.-Maisel, A. Algorithms for Using B-Type Natriuretic Peptide Levels in the Diagnosis and Management of Congestive Heart Failure. Critical Pathways in Cardiology. Vol 3. No2, pp 67 – 73.

13.-Vrtovec B, Delgado R. etal. Prolonged QTc Interval and High B-Type Natriuretic Peptide Levels Together Predict Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. Circulation. 2003; 107: pp 1764 – 1769.

14.-Richarda M. Nicholls G, etal. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction for Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation. 2003. 107 pp 2786 – 2792.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15.-Hobbs R. Using BNP to Diagnose, Manage, and Treat Heart Failure. Cleveland Clinic Journal of Medicine. Vol 70 No 4 April 2003 pp 333-336.

16.-Kalra P, Clague J, Bolger A, Anker S, et al. Myocardial Production of C-Type Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure. Circulación 107 (4) February 4, 2003. pp 571 – 573.

17.-Bay M, Parne J, Hassager C, Nielsen H, et al. NT-proBNP: a new Diagnostic Screening Tool to Differentiate Between Patients with Normal and Reduced Left Ventricular Systolic Function. Heart. 89.(2) Feb 2003 pp 150 – 154.

18.-Wieczorek S, Wu A, Christenson R, et al. A Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay Accurately Diagnoses Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure: A Multicenter Evaluation. Am. Heart Journal 144 (5) November 2002 pp 834 – 839.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN