

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **DIEGO PATRICIO ESCOBAR GUERRERO** con C.I. 0502948136 Y **ANDRÉS EDUARDO SUÁREZ JARAMILLO** C.I. 1719249235 autores del trabajo de graduación intitulado: **"SENSIBILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL N-TERMINAL (NT-PRO-BNP) COMPARADO CON LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA IZQUIERDA SISTÓLICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL METROPOLITANO (QUITO-ECUADOR) DESDE JULIO HASTA NOVIEMBRE DEL 2015"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 29 de marzo del 2016

Dr. Diego Escobar G.
C.I. 0502948136

Dr. Andrés Suárez J.
C.I. 1719249235

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DISERTACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTAS EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO: SENSIBILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO
CEREBRAL N-TERMINAL (NT-PRO-BNP) COMPARADO CON LA
FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA IZQUIERDA SISTÓLICA ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL METROPOLITANO (QUITO, ECUADOR) DESDE
JULIO HASTA NOVIEMBRE DEL 2015

DIRECTOR: DR VLADIMIR ULLAURI - CARDIÓLOGO

METODÓLOGA: DRA. ROSA GOYES - MPH

AUTORES:

DIEGO ESCOBAR GUERRERO

ANDRÉS SUÁREZ JARAMILLO

QUITO, 2016

LISTA DE ABREVIACIONES

1. ACC: American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología)
2. ADN: ácido desoxirribonucleico
3. AHA: American Heart Association (Asociación Americana del Corazón).
4. AI: Aurícula izquierda.
5. BB: Beta bloqueantes
6. BNP: Péptido natriurético tipo B.
7. BMJ: British Medical Journal
8. CMLV: células musculares lisas vasculares
9. DIG: Digoxin Investigators' Group
10. EAC: enfermedad arterial coronaria
11. ERO: especies reactivas de oxígeno
12. ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
13. FE: fracción de eyección.
14. FG: filtrado glomerular
15. IC: Insuficiencia Cardiaca.
16. IC-FEC: Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección conservada.
17. IC-FER: Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida.
18. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
19. IMC: Índice de masa corporal.
20. INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.
21. MAPKs: protein kinasa activada por mitógenos

22. MDRD: Modification of diet in renal disease
23. NICE: National Institute for Health and Care Excellence.
24. NYHA: New York Heart Association
25. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B.
26. VI: ventrículo izquierdo.

DEDICATORIA.

Para nuestros padres, por su cariño y su aliento permanente.

A nuestros maestros por sus enseñanzas diarias.

AGRADECIMIENTO.

A Jehová Dios por la vida.

*Al Dr. Vladimir Ullauri y la Dra. Rosa Goyes por sus enseñanzas y su colaboración para la
realización de esta tesis.*

A la Dra. Tanya Padilla por su apoyo constante.

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Causas de Insuficiencia Cardíaca | 21 |
| Tabla 2. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca en América Latina. | 23 |
| Tabla 3. Estratificación según la ACC/AHA..... | 30 |
| Tabla 4. Presentación clínica de la Insuficiencia Cardíaca | 32 |
| Tabla 5. Criterios de Framingham..... | 33 |
| Tabla 6. Clase funcional NYHA | 37 |
| Tabla 7. Anomalías electrocardiográficas más frecuentes en la Insuficiencia Cardíaca..... | 38 |
| Tabla 8 Sensibilidad y especificidad del NT-Pro-BNP con tres puntos de corte | 42 |
| Tabla 9 Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca | 44 |
| Tabla 10. Anomalías ecocardiográficas más comunes en la Insuficiencia Cardíaca | 45 |
| Tabla 11. Cálculo de la sensibilidad y especificidad..... | 54 |
| Tabla 12. Valores predictivos..... | 54 |
| Tabla 13. Prevalencia | 55 |
| Tabla 14. Tabla de operacionalización de variables..... | 57 |
| Tabla 15. Tabla cruzada de Fracción de eyección con NT-Pro-BNP..... | 65 |
| Tabla 16. Códigos de las variables | 67 |
| Tabla 17. Características generales de la población | 70 |
| Tabla 18. Porcentaje de síntomas o signos principales | 71 |
| Tabla 19. Tabla cruzada de los criterios de Framingham con el Ecocardiograma..... | 72 |
| Tabla 20. Estadísticas de los criterios de Framingham | 72 |
| Tabla 21. Características generales de la población dividida por grupos de género | 73 |
| Tabla 22. Causas de infección. | 74 |

| | |
|---|----|
| Tabla 23. Número y Porcentaje de resultados positivos y negativos de NT-Pro-BNP y la fracción de eyección | 77 |
| Tabla 24. Tabla cruzada (NT-Pro-BNP vs Fracción de eyección) | 79 |
| Tabla 25. Estadísticas de prueba diagnóstica para NT-Pro-BNP | 80 |
| Tabla 26. Asociación entre el NT-Pro-BNP y las principales variables del estudio | 81 |
| Tabla 27. Comparación del NT-Pro-BNP obtenida con otros estudios..... | 84 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Grafico 1. Prevalencia de Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes en pacientes con Insuficiencia Cardíaca según Framingham y Olmsted..... | 20 |
| Grafico 2. Categorías de índice de masa corporal | 74 |
| Grafico 3. Categorías de índice de masa corporal en el género masculino (kg/m ²) | 75 |
| Grafico 4. Categorías de índice de masa corporal en el género femenino (kg/m ²) | 75 |
| Grafico 5. . Categorías de tasa de filtración glomerular calculadas con MDRD (mL/min/1,73 m ²)..... | 76 |
| Grafico 6. Clase funcional según la NYHA | 77 |
| Grafico 7. Categorías de presión pulmonar | 78 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|------------------------------------|----|
| Figura 1 Molécula de Pro-BPN | 40 |
|------------------------------------|----|

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIACIONES | 3 |
| DEDICATORIA. | 5 |
| AGRADECIMIENTO..... | 6 |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | 7 |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS | 9 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 9 |
| ÍNDICE DE CONTENIDOS..... | 10 |
| CAPÍTULO I..... | 13 |
| RESUMEN..... | 13 |
| ABSTRACT..... | 14 |
| CAPÍTULO II..... | 15 |
| 2.1 INTRODUCCIÓN:..... | 15 |
| 2.2 JUSTIFICACIÓN | 16 |
| CAPÍTULO III..... | 18 |
| MARCO TEÓRICO | 18 |
| 3.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA (IC) | 18 |
| 3.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA | 18 |
| 3.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA | 20 |
| 3.4 TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FE) DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (VI)..... | 23 |
| 3.5 FISIOPATOLOGÍA | 24 |
| 3.6 DISFUNCIÓN SISTÓLICA. | 29 |
| 3.7 DISFUNCIÓN DIASTÓLICA. | 29 |
| 3.8 ESTADIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN ACC/AHA | 30 |
| 3.9 PRESENTACIÓN CLÍNICA..... | 31 |
| 3.10 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS..... | 37 |
| 3.10.1 ELECTROCARDIOGRAMA..... | 37 |
| 3.10.2 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX | 38 |
| 3.10.3 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS..... | 39 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| 3.11 | MECANISMO QUE REGULA LA LIBERACIÓN DEL BNP | 43 |
| 3.12 | UTILIDAD CLÍNICA..... | 43 |
| 3.13 | ECOCARDIOGRAFÍA..... | 44 |
| 3.14 | CREATININA..... | 48 |
| 3.15 | TRATAMIENTO..... | 49 |
| 3.15.1 | TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA | 49 |
| 3.15.2 | TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA (IC-FER) | 50 |
| 3.15.3 | TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN «CONSERVADA» (IC-FEC)..... | 52 |
| 3.16 | SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD..... | 53 |
| 3.17 | VALOR PREDICTIVO | 54 |
| 3.18 | PREVALENCIA | 55 |
| CAPÍTULO IV | | 56 |
| METODOLOGÍA | | 56 |
| 4.1 | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 56 |
| 4.2 | OBJETIVOS | 56 |
| 4.2.1 | OBJETIVO GENERAL | 56 |
| 4.2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 56 |
| 4.3 | HIPÓTESIS | 56 |
| 4.4 | OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO..... | 57 |
| 4.5 | UNIVERSO Y MUESTRA | 63 |
| 4.5.1 | UNIVERSO DE ESTUDIO | 63 |
| 4.5.2 | MUESTRA DE ESTUDIO | 63 |
| 4.5.3 | TIPO DE ESTUDIO..... | 64 |
| 4.5.4 | LUGAR Y TIEMPO DE EJECUCIÓN | 64 |
| 4.6 | PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN..... | 64 |
| 4.7 | PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS | 64 |
| 4.8 | MÉTODO DE DETERMINACIÓN DEL NT-PRO-BNP SÉRICO | 66 |
| 4.9 | DETERMINACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN | 66 |
| 4.10 | CÓDIGOS UTILIZADOS | 66 |
| 4.11 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 68 |

| | | |
|----------------------|------------------------------|----|
| 4.11.1 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 69 |
| 4.11.2 | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 69 |
| 4.12 | ASPECTOS BIOÉTICOS..... | 69 |
| CAPÍTULO V | | 70 |
| RESULTADOS | | 70 |
| 5.1 | ANÁLISIS UNIVARIAL | 70 |
| 5.2 | ANÁLISIS MULTIVARIAL..... | 78 |
| CAPÍTULO VI | | 82 |
| DISCUSIÓN | | 82 |
| CONCLUSIONES | | 86 |
| RECOMENDACIONES..... | | 87 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | | 88 |
| ANEXOS..... | | 96 |

CAPÍTULO I

RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población. En la actualidad existen varias estrategias para el diagnóstico de esta patología y se considera al ecocardiograma como el gold-estándar al momento de determinar cualquier trastorno anatómico y funcional sea este sistólico o diastólico. Sin embargo, este método diagnóstico no está siempre disponible y se asocia a costos elevados. Por esta razón se está buscando nuevas estrategias de diagnóstico que sean más costo efectivas. En los últimos años se ha comenzado a estudiar a los péptidos natriuréticos, específicamente al propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-Pro-BNP) como marcador de Insuficiencia Cardíaca. El objetivo de este estudio fue demostrar que la sensibilidad del NT-Pro-BNP no es inferior, en comparación al Ecocardiograma, para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (menor a 55%). Con el fin de demostrar nuestra hipótesis se realizó un estudio de prueba diagnóstica para calcular la sensibilidad del NT-Pro-BNP en el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca y comparar estos resultados con el ecocardiograma. Esta investigación se realizó en el Hospital Metropolitano de Quito-Ecuador, desde Julio hasta Noviembre de 2015. Para el análisis de datos se aplicó estadísticas descriptivas y estadísticas de pruebas diagnósticas como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Adicionalmente, se estableció asociación entre variables mediante el uso de Chi-cuadrado. Como resultado se obtuvo que el NT-Pro-BNP tiene una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%.

Palabras clave: Insuficiencia Cardiaca, NT-Pro-BNP, ecocardiograma, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Heart failure is an important cause of morbidity and mortality. Currently, there are many strategies for the diagnosis of this illness and echocardiography is considered the gold-standard, which is useful to determine any functional or anatomic alteration. However, this diagnostic tool is not always available and is expensive. Consequently, it is important to find new and cheaper test for the diagnosis of heart failure. In the last years, natriuretic peptides, particularly, NT-Pro-BNP was considered a new biological marker of heart failure. The objective of this investigation is to prove that the sensibility of N-terminal Pro-BNP is not inferior to echocardiography for the diagnosis of heart failure with low ejection fraction (less to 55%). In order to prove the hypothesis we use a diagnostic test study. This research was done at Hospital Metropolitano (Quito-Ecuador) from July to November 2015. For the data analysis we applied descriptive and diagnostic test statistics, such as sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Moreover, we used Chi-square to show associations between variables. NT-

NT-Pro-BNP has sensibility and negative predictive value of 100%.

Key words: heart failure, NT-Pro.BNP, Echocardiography, sensibility, specificity.

CAPÍTULO II

2.1 INTRODUCCIÓN:

La prevalencia de la Insuficiencia Cardíaca (IC) ha aumentado durante los últimos años. Por ejemplo, en los Estados Unidos, se incrementó de 90 a 121 por 1000 habitantes desde 1994 hasta el 2003, se estima que para el 2050 uno de cada 5 norteamericanos padecerán de esta enfermedad (1). La prevalencia en el Ecuador se estima que es del 1% a los 40 años y del 10% a los 70 años (2). Del mismo modo la mortalidad todavía sigue siendo elevada, estimándose a los 5 años del diagnóstico un porcentaje de fatalidades del 42.3% (1). La identificación temprana de la IC mejora su pronóstico a largo plazo (3), pero puede ser difícil de realizar en los estadios iniciales de la enfermedad debido a la ausencia de sintomatología específica. El diagnóstico se realiza en base a parámetros clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos (4). En la actualidad, el estudio diagnóstico complementario más utilizado para conocer la función ventricular es el ecocardiograma-Doppler, el cual es considerado como el gold estándar (1).

Además del ecocardiograma, se dispone de los péptidos natriuréticos (el péptido natriurético tipo B [BNP] y su fracción N-terminal [NT-Pro-BNP]), los cuales se pueden obtener de forma rápida y sencilla, ya sea en sangre venosa o en orina, lo que facilita el diagnóstico (5). Los péptidos natriuréticos son hormonas con efecto diurético y vasodilatador, secretados fundamentalmente en el ventrículo izquierdo como un mecanismo compensador ante una sobrecarga de presión (6). Las concentraciones plasmáticas de estas hormonas están aumentadas en pacientes con IC, y en otras cardiopatías estructurales como las valvulopatías o la fibrilación auricular (7). La edad, la alteración de la función renal, la sepsis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son otras causas de concentraciones

elevadas de los péptidos natriuréticos. El tratamiento diurético, el beta bloqueador y los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, por el contrario, disminuyen su concentración plasmática (7).

Las guías de práctica clínica actuales establecen la utilidad de los péptidos natriuréticos en el cribado y el diagnóstico de pacientes con duda diagnóstica de Insuficiencia Cardíaca, gracias a una elevada sensibilidad y un excelente valor predictivo negativo. Sin embargo, se dispone de escasa evidencia sobre la utilidad de los péptidos natriuréticos en la población latinoamericana (8). Además, el uso de estos biomarcadores, se asocia con menores costos para el sistema de salud (9), al compararlos con el ecocardiograma.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del NT-ProBNP plasmático como prueba diagnóstica de IC, para lo cual se calculó su sensibilidad en comparación con el ecocardiograma, en los pacientes del Hospital Metropolitano de Quito-Ecuador.

2.2 JUSTIFICACIÓN:

La determinación del NT-Pro-BNP sérico es una prueba rápida y se asocia con menores costos en comparación con el ecocardiograma. Por ejemplo, Ferrandis et al. realizaron una comparación de costos entre 2 estrategias: ecocardiografía en todos los pacientes con sospecha de Insuficiencia Cardíaca versus investigación inicial con NT-Pro-BNP para realizar ecocardiograma en los pacientes con resultado positivo (10). Se concluyó que el tamizaje inicial de los pacientes mediante el uso de NT-Pro-BNP se asoció con un ahorro para el sistema de salud de 19-28 millones de euros por año (10). Por lo tanto, el uso del NT-Pro-BNP es una estrategia que contribuye a reducir costos y a utilizar de forma más eficiente los recursos en la atención de pacientes con sospecha de Insuficiencia Cardíaca. Para que el NT-

Pro-BNP pueda ser utilizado como prueba diagnóstica útil en la práctica clínica debe tener una sensibilidad comparable con la del ecocardiograma. Sin embargo, no existen suficientes datos con respecto a la sensibilidad del NT-Pro-BNP en la población latinoamericana (8). Además, en nuestro país no se ha realizado ningún estudio previo sobre este tema. Por lo tanto, la presente investigación tuvo como finalidad determinar si el NT-Pro-BNP es lo suficientemente sensible para diagnosticar Insuficiencia Cardíaca Izquierda con fracción de eyección reducida, y presentarla a la población Ecuatoriana como una opción de detección temprana de la enfermedad.

CAPÍTULO III

MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA (IC):

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón definen a la IC como un síndrome clínico complejo que se produce por una alteración estructural o una alteración en la función de llenado o expulsión de sangre por parte del ventrículo. Esto da como resultado final el apareamiento de síntomas (disnea, fatiga) y signos (edema, rales, elevación de la presión venosa yugular, tercer ruido cardiaco) (1) (11). La Insuficiencia Cardiaca puede ser secundaria a desórdenes del pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardiacas o grandes vasos (1). Adicionalmente, la IC se puede definir como una anomalía de la estructura o la función cardiaca que da como consecuencia un aporte insuficiente de oxígeno y nutrientes a los tejidos (12).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA:

La IC es un problema global de salud pública. Se estima que hay aproximadamente 23 millones de casos a nivel mundial y la prevalencia en la población adulta de los países desarrollados va del 1% al 12% (13). La amplia variación de los resultados de los diferentes estudios es debido al uso de diferentes metodologías y a la aplicación de distintas definiciones de Insuficiencia Cardiaca (13). En Estados Unidos se estima que existe un total de 5.1 millones de casos en la población de 20 o más años (14). Adicionalmente, cada año más de 550.000 nuevos casos son diagnosticados (13). Las proyecciones actuales muestran que la prevalencia aumentará en 46% desde el 2012 hasta 2030 (14). Se evidencia un aumento exponencial de la prevalencia con respecto a la edad, de tal forma que del 6 al 10% de la

población mayor de 65 años está afectada por la enfermedad (13). La incidencia de la Insuficiencia Cardíaca es de 10 por 1.000 en los mayores de 65 años (14). Aunque la incidencia relativa de IC es menor en la población femenina, las mujeres constituyen por lo menos la mitad de los casos, lo que se debe a la mayor expectativa de vida de la población femenina (13). Con respecto a los diferentes grupos étnicos, los afroamericanos tienen el riesgo más alto, seguido por los hispanos, caucásicos y chinos (4.6, 3.5, 2.4 y 1.0 por 1.000 personas-año, respectivamente) (14). En lo relacionado con la mortalidad, a pesar de los avances del tratamiento, se observa que la supervivencia es del 50% y del 10% a los 5 y a los 10 años, respectivamente.

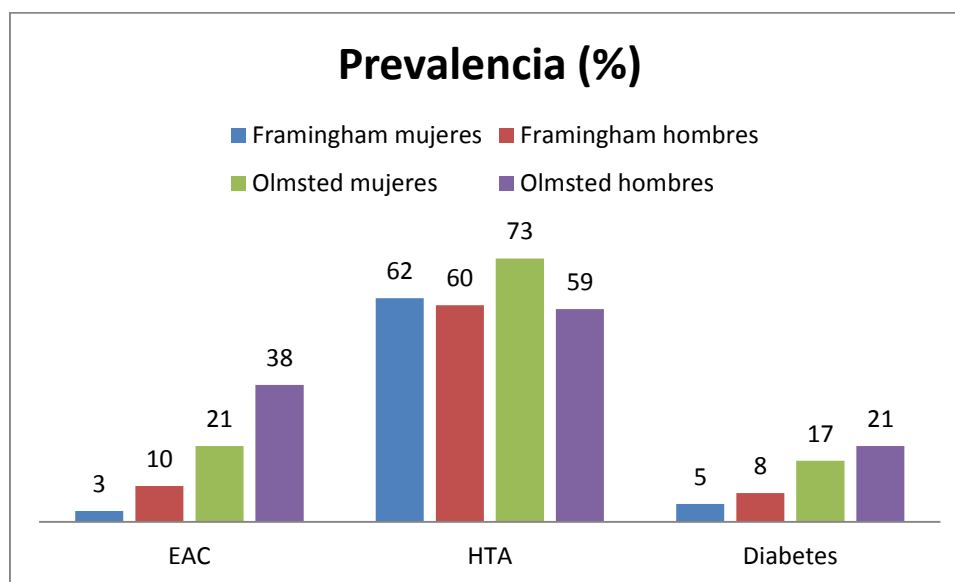
En América Latina se cuenta con registros limitados sobre la Insuficiencia Cardíaca; sin embargo, datos del Ministerio de Salud de Brasil muestran que de 743.763 admisiones hospitalarias, el 39,4% se relacionan con IC (15). En la población mayor de 60 años el porcentaje sube a 70% (15). Estos datos demuestran que la Insuficiencia Cardíaca no solo tiene un impacto importante en los países del primer mundo.

En el Ecuador, según datos del INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos), en el 2013 la Insuficiencia Cardíaca se ubicó como la novena causa de mortalidad en la población general, registrándose una tasa de mortalidad de 10.88 x 100.000 habitantes (16). En la población masculina fue la décima causa de muerte con una tasa de 11.08 x 100.000 (16). Finalmente en la población femenina fue la séptima causa de muerte con una tasa de 10.68 x 100.000 (16). Quishpe A. en un estudio descriptivo transversal menciona que la prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en el Ecuador es del 1% a los 40 años y del 10% a los 70 años (2).

3.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Cualquier condición que conduce a una alteración en la estructura o función del ventrículo izquierdo puede producir Insuficiencia Cardíaca (17). En los países industrializados las principales patologías asociadas con el desarrollo de IC son la enfermedad arterial coronaria (18), la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (13). Existen dos grandes estudios en los que se evaluó la prevalencia de estas enfermedades en la población con Insuficiencia Cardíaca (Framingham y Olmsted County), cuyos hallazgos se resumen en el gráfico 1 (13).

Grafico 1. Prevalencia de Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes en pacientes con Insuficiencia Cardíaca según Framingham y Olmsted



Fuente: Etiología de la Insuficiencia Cardíaca

Autor: Roger V.

Como se puede observar, la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de IC, tanto en hombres y mujeres. En la tabla 1 se resumen todas las etiologías de la Insuficiencia Cardíaca clasificadas en tres categorías: fracción de eyección conservada, fracción de eyección reducida y estados de alto gasto (17).

A continuación se mencionan las principales causas de Insuficiencia Cardíaca agrupadas en relación a la fracción de eyección (tabla 1).

| Tabla 1. Causas de Insuficiencia Cardíaca | |
|--|---|
| Fracción de eyección reducida | |
| Arteriopatía coronaria | Infarto de miocardio Isquemia miocárdica |
| Sobrecarga crónica de presión | Hipertensión Valvulopatías |
| Sobrecarga crónica de volumen | Insuficiencia valvular Cortocircuito intracardiaco |
| Miocardopatía dilatada no isquémica | Trastornos familiares genéticos Trastornos restrictivos |
| Daño inducido por toxinas o fármacos | Trastornos metabólicos Vírica |
| Enfermedad de Chagas | |
| Trastornos del ritmo | Bradiarritmias crónicas Taquiarritmias crónicas |
| Fracción de eyección conservada | |
| Hipertrofia patológica | Primaria (miocardopatía hipertrófica) Secundaria (hipertensión) Estenosis valvulares (estenosis |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | aórtica) |
| Envejecimiento | |
| Miocardopatía restrictiva | Trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis) Enfermedades por almacenamiento (hemocromatosis) |
| Fibrosis | |
| Trastornos endomiocárdicos | |
| Estados de alto gasto | Anemia Fistulas arteriovenosas congénitas o adquiridas Cardiopatía del beri-beri Tirotoxicosis Mieloma múltiple Policitemia Vera Embarazo |

Fuente: Harrison 18va edición/Tratado de Cardiología 7ma edición

Autor: Harrison T./Braunwald E.

En América Latina se han realizado tres grandes estudios sobre Insuficiencia Cardíaca donde se menciona entre las principales etiologías la enfermedad coronaria, valvulopatías, hipertensión arterial, enfermedad de Chagas (19) y la miocardopatía idiopática (tabla 2) (15).

Tabla 2. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca en América Latina.

| Estudio | Pacientes (n) | Edad | Enfermedad coronaria (%) | Valvulopatías (%) | HTA (%) | Chagas (%) | Miocardopatía idiopática (%) |
|----------------|--------------------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|---|
| Barreto | 903 | 53 | 34% | 22% | 7% | 6% | 26% |
| Perna | 2974 | 65 | 27-38% | 16-22% (17) | 18- 32 | 1.3- 8.4% | 1.3-14% |
| Freitas | 1220 | 46 | 17% | - | 14% | 20% | 37% |

Fuente: Epidemiología del Síndrome Coronario Agudo y la Insuficiencia Cardíaca en Latinoamérica

Autor: Hernández E.

3.4 TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FE) DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (VI).

La fracción de eyección se la puede definir como el porcentaje de volumen total del ventrículo al final de diástole expulsada en cada contracción. Para el cálculo de la fracción de eyección se utiliza la siguiente fórmula:

Fracción de eyección = $(VFD-VFS)/VFD \times 100\%$ donde:

VFD = el volumen en fin de diástole y

VFS = el volumen en fin de sístole

Se la considera como un valor normal $\geq 55\%$. Al hablar de severidad según la última recomendación de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular se tienen los siguientes puntos de corte en hombres y en mujeres. En hombres tenemos una fracción de eyección levemente disminuida de 41-51%, moderadamente disminuida de 30-40% y severamente disminuida $<30\%$, en mujeres tenemos una fracción de

eyección levemente disminuida de 41-53%, moderadamente disminuida de 30-40% y severamente disminuida <30% (20) (21). La FE del paciente es importante por su papel en el pronóstico: cuanto más baja es la FE, menor es el índice de supervivencia (12).

De acuerdo a estos valores y al cuadro clínico se los puede agrupar de dos formas a los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. La primera cuando la FE es menor al 55%, se los considera como Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER) o IC sistólica. En este grupo los diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con IECAS, ARA II, betabloqueantes y diuréticos mejoran la supervivencia (22). El segundo grupo corresponde a una fracción de eyección (FE) > 55% definida también como Insuficiencia Cardíaca con FE preservada (IC-FEP). El diagnóstico de la IC-FEP presenta más dificultades que el diagnóstico de la IC-FER porque se da principalmente por exclusión, por lo que se debe descartar posibles causas no cardíacas de los síntomas (anemia, hipotiroidismo, insuficiencia renal, sobre-hidratación o enfermedad pulmonar crónica). Por lo general, estos pacientes no tienen un corazón dilatado y muchos tienen aumentos en el grosor de la pared del VI y el tamaño de la aurícula izquierda (AI). La mayoría presenta evidencias de disfunción diastólica, que suele aceptarse como la causa probable de la IC en este tipo de pacientes (de ahí el término IC diastólica).

3.5 FISIOPATOLOGÍA.

Para entender la fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca hay que mencionar los mecanismos de homeóstasis que intervienen en la contracción cardíaca normal.

El primero es el músculo cardíaco, constituido por los filamentos de actina, miosina y las troponinas (C-T-I) que al acoplarse al calcio intracelular del retículo sarcoplásmico permiten la contracción del miocito, cuya función final es la de bombear la sangre que le llega al

corazón, sin permitir que se remanse una cantidad excesiva en las venas o dicho de otra forma es la capacidad intrínseca del corazón de adaptarse a los volúmenes de sangre que le llegan, mecanismo conocido como Frank-Starling (23).

Lo que implica que la pérdida de los miocitos, como sucede por ejemplo en los pacientes con infarto u otras cardiopatías, que generen stress miocárdico conducirán a la pérdida de la autorregulación del corazón como bomba, con el consiguiente estancamiento de sangre en las cavidades cardiacas primero y posteriormente en la circulación sistémica.

El estrés miocárdico es un importante determinante de la función ventricular y del consumo de oxígeno. Normalmente desde el nacimiento el corazón va incrementando el diámetro de sus cavidades y el espesor de sus paredes; en forma proporcional así, el crecimiento del corazón se hace a expensas de un aumento de su radio y de forma concomitante del espesor sus paredes (hipertrofia fisiológica); sin embargo, la relación entre el espesor de la pared y el radio de la cavidad en diástole (h/r) permanece constante. Así de acuerdo con la ley de Laplace: el estrés es directamente proporcional a la presión intracavitaria y al radio de la misma, e inversamente proporcional al espesor de la pared. (24)

$$\text{Tensión de la pared} = \frac{\text{presión} \times \text{radio}}{(\text{espesor de la pared})^2}$$

Es por ello que cualquier desbalance entre el radio y el espesor miocárdico conducen a mayor estrés miocárdico, como sucede en la Insuficiencia Cardiaca.

El segundo son los mecanismos neuro-humorales como es el sistema renina angiotensina aldosterona cuya función final es la retención de agua y sal. El sistema nervioso adrenérgico y

una nueva familia de vasodilatadores que son los péptidos natriuréticos además del óxido nítrico y las prostaglandinas que intervienen en el remodelamiento cardiaco y evitan la vasoconstricción periférica (25).

Además de los mecanismos mencionados anteriormente, actualmente existen mecanismos moleculares que conllevan a la IC: alteraciones en los circuitos de óxido-reducción, alteraciones en las señales intracelulares, alteraciones en el manejo intracelular de calcio (26), la disfunción mitocondrial y la presencia de mutaciones en proteínas específicas.

Actualmente se conocen al menos 18 mutaciones que conducen a miocardiopatía hipertrófica o dilatada precursores esenciales en el desarrollo de la Insuficiencia Cardiaca (27) (28). Dentro de las mutaciones mencionamos a los genes que codifican el citoesqueleto, los implicados en la cardiomiopatía hipertrófica son MYH7, MYL2 y TNNT2, mientras que en la cardiomiopatía dilatada mencionamos a los desmin (DES), lamin A/C (LMNA). Mientras que entre los genes implicados en la codificación de los canales iónicos mencionamos al codificador del canal cardiaco de sodio (SCN5A) y al regulador de la homeostasis de calcio conocido como Fosfolambana (PLN), el cual se encuentra disminuido en la Insuficiencia Cardiaca (29). Adicionalmente, la expresión de un fenotipo proteico muscular cardiaco del tipo embrionario, caracterizado por la presencia de β -miosina de cadena pesada, que sumados a la expresión de altos niveles de Péptidos Natriuréticos y a la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona conllevan a la aparición del IC.

Disfunción endotelial: en las fases iniciales de la Insuficiencia Cardiaca se ha observado una disfunción endotelial que conlleva a una alteración en la síntesis y liberación del óxido nítrico el principal vasodilatador del organismo, involucrado en la determinación del tono vascular, contractilidad miocárdica, además de poseer funciones autócrinas como son:

antiateroscleróticas, antiapoptóticas, antiinflamatorias y antioxidativas (30). Dentro de los efectos parácrinos del NO están la inhibición de la agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV) y la promoción de la remodelación vascular positiva (31).

De igual forma las especies reactivas de oxígeno (ERO) pueden participar, en la señalización celular que pueden inducir daño celular irreversible y la consecuente muerte celular. Esto lo logran directamente al interactuar con los lípidos celulares (produciendo principalmente peroxidación y un subsecuente daño a la membrana celular), con las proteínas (causando inactivación y desnaturalización de algunas enzimas críticas) y con el ADN (por la capacidad mutagénica que poseen).

El NO regula además el consumo miocárdico de oxígeno, efecto que se pierde en la IC; en ese caso hay un aumento del consumo de oxígeno bajo cualquier condición física, ya sea en reposo o durante el ejercicio. Se ha propuesto que el aumento de la rigidez aórtica, vinculado a la disfunción endotelial y a la alteración de la liberación de NO, contribuye a la intolerancia al ejercicio en los pacientes con IC con fracción de eyección conservada (IC-FEC).

Existen múltiples procesos biológicos mediados por las ERO en el corazón, los cuales están asociados en la génesis de la IC. Debido a que la enfermedad arterial coronaria (EAC) con la subsecuente isquemia y necrosis miocárdica es una de las principales causa de IC en el mundo, se debe hacer énfasis en el posible papel que las ERO pudieran desempeñar en la génesis y progresión de la EAC, además de la remodelación cardíaca. Se ha propuesto que la unión de la angiotensina II a su receptor asociado a proteínas G inicia una cascada intracelular que lleva a la producción de O_2^- y su conversión a H_2O_2 y OH^- por efecto de la superóxido dismutasa. El H_2O_2 y el OH^- producen la activación de una serie de proteincinasas conocidas

como MAPKs, lo que da como consecuencia la hipertrofia miocárdica o la apoptosis (32). Las ERO también pueden señalar a través de ASK-1 (kinasa reguladora de señales en la apoptosis) induciendo hipertrofia cardíaca o apoptosis y también pueden fosforilar a la troponina T, con los consiguientes trastornos en la contractilidad miocárdica.

Mecanismos Inflamatorios: En la fisiopatología de la IC juegan un importante papel las citoquinas proinflamatorias, siendo estas moléculas glicoproteínas de bajo peso molecular secretadas por células de diversos tejidos en respuesta a distintos estímulos, que ejercen acciones autócrinas y parácrinas (33).

Dentro de las citoquinas proinflamatorias se mencionan al factor de necrosis tumoral- α , a las Interleucinas 1, 6, 18 liberadas por las células nucleadas del corazón y al interferón- γ , estos conllevan una sobreproducción de radicales libres y aceleran la muerte celular programada de las células miocíticas y endoteliales (34). Además se menciona al PCR, un reactante de fase aguda sintetizada en el hígado, involucrado en la génesis de la IC al disminuir la síntesis del óxido nítrico y aumentar la liberación de endotelina I, ambas involucradas en la disfunción endotelial (35).

Esto no significa que las citoquinas causen el síndrome clínico, sino que su exceso conlleva a la progresión del mismo, al menos en parte, como resultado de los efectos tóxicos de la cascada inflamatoria sobre el corazón y la circulación periférica. Dándonos como resultado final una reactividad tisular y trastornos de la contractilidad cardíaca.

La mitocondria es el principal generador de energía de la célula miocárdica, principalmente por la oxidación de ácidos grasos y glucosa. Los cuales son oxidados en la mitocondria, y posteriormente entran al ciclo de los ácidos tricarboxílicos generando NADH y FADH₂. Posteriormente, en presencia del oxígeno molecular, generan ATP que es la principal

fuelle de energía del miocito. En el corazón adulto el ATP proviene casi exclusivamente de la oxidación de los ácidos grasos (70%), mientras que en la insuficiencia cardíaca se ha observado que el ATP cambia de sustrato preferencial a la glucosa. Esto es debido a la disminución en la actividad del complejo coactivador transcripcional PGC-1 α y de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos PPAR α (36).

El funcionamiento dinámico normal de cada uno de estos elementos ayuda a que el corazón funcione como bomba y cumpla con las funciones de oxigenación y nutrición al organismo; mientras que la alteración y la asociación de todos los mecanismos mencionados se los puede encontrar en la Insuficiencia Cardíaca.

3.6 DISFUNCIÓN SISTÓLICA.

Es la incapacidad del ventrículo izquierdo para contraerse normalmente, debido en esencia a la remodelación miocárdica en la que intervienen mecanismos neuro-humorales, que conlleva a la pérdida del acoplamiento excitación-contracción, expresión génica de la cadena pesada de la miosina (fetal), desensibilización adrenérgica- β y finalmente a la hipertrofia ventricular excéntrica y en casos más graves insuficiencia mitral (25). Durante este proceso existe pérdida de los miocitos a través de tres mecanismos: apoptosis, autofagia y necrosis, así como cambio de la matriz extracelular que conlleva a la fibrosis miocárdica.

Es por ello que se utilizan los IECA y los betabloqueantes para impedir el remodelamiento miocárdico y conservar la función del miocito.

3.7 DISFUNCIÓN DIASTÓLICA.

Entendiéndose a esta como la incapacidad de miocardio para relajarse y dilatarse en la fase de diástole, con un incremento similar en las presiones de llenado o al final de la diástole. El mecanismo fisiopatológico es la hipertrofia concéntrica que conduce a un aumento de la

presión telediastólica que se trasmite a los capilares pulmonares, con la consiguiente aparición de disnea.

3.8 ESTADIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN ACC/AHA.

La ACC/AHA correlaciona el daño estructura, sintomatología y factores de riesgo que presentan los pacientes con Insuficiencia Cardíaca y proponen medidas terapéuticas según el estadiaje (ver tabla 3) (1):

| Tabla 3. Estadificación según la ACC/AHA | | |
|---|---|--|
| Estadio A | Sin daño estructural o alteración funcional. Sin signos o síntomas de IC. Factores de riesgo: HTA, DM, EAC, obesidad y síndrome metabólico. | Objetivos: Cambios en el estilo de vida Estatinas según el caso. Prevención secundaria. Medicación: IECAS, ARA II, Estatinas. |
| Estadio B | Alteración estructural fuertemente relacionada con el desarrollo de IC. Sin signos o síntomas de IC (disfunción ventricular asintomática, hipertrofia ventricular). Ejemplo: Enfermedad valvular asintomática, IAM previo, Hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección reducida. | Objetivos: prevenir remodelamiento cardíaco y los síntomas de IC. Medicación: IECAS, BB, ARA II. |
| | IC sintomática asociada con daño | Objetivos: prevención de |

| | | |
|------------------|---|--|
| Estadio C | estructural cardíaco. Ejemplo: pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural conocida. | hospitalizaciones, mortalidad. Control de los síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente. IC-FER: Diuréticos, IECAS, ARA II, BB. IC-FEC: Diuréticos, IECAS, ARA II, BB, digitálicos, hidralazina, isosorbide. Re-sincronización cardíaca según el caso. |
| Estadio D | IC con sintomatología en reposo a pesar de tratamiento máximo, alteración estructural cardíaca avanzada. | Objetivos: control de los síntomas, mejorar la calidad de vida, disminuir las readmisiones hospitalarias, paciente candidato a cuidados paliativos. Opciones: trasplante cardíaco, inotrópicos crónicos, cuidados paliativos. |

Fuente: Guideline for the Management of Heart Failure

Autor: Yancy C.

3.9 PRESENTACIÓN CLÍNICA.

La sintomatología dependerá en gran medida del grado de Insuficiencia Cardíaca y el tipo de disfunción que predomine en el paciente, así podemos agrupar la sintomatología dependiendo de si se trata de Insuficiencia Cardíaca derecho o izquierda (tabla 4).

| Tabla 4. Presentación clínica de la Insuficiencia Cardíaca | |
|---|---------------------------------------|
| Cardíaca | |
| Insuficiencia Cardíaca izquierda | Insuficiencia Cardíaca derecha |
| Edema agudo de pulmón | Ascitis, anasarca |
| Intolerancia al ejercicio | Reflujo hepatoyugular |
| Disnea de esfuerzo | Edema periférico postural |
| Palpitaciones | Venas varicosas |
| Angina de pecho | Ingurgitación yugular |
| Ortópnea | Hepatomegalia |
| Crepitantes | Derrame pleural |

Nota: la intolerancia al ejercicio, palpitaciones y angina de pecho se pueden presentar tanto en Insuficiencia Cardíaca izquierda como en derecha dependiendo del estadio de la enfermedad.

Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna 18va edición.

Autor: Harrison T.

La IC no es una entidad única, sino una multitud de situaciones clínicas caracterizadas por su progresión. Se han desarrollado y estandarizado ciertos criterios clínicos para Insuficiencia Cardíaca, que son los criterios de Framingham (tabla 5), estos presentan una excelente sensibilidad y valor predictivo positivo (96.4 y 97% respectivamente), pero escasa especificidad (38.7%) para el diagnóstico de IC sistólica y diastólica, es por ello que aún se considera al ecocardiograma como gold estándar al momento de determinar el tipo de disfunción cardíaca.

| Tabla 5. Criterios de Framingham | | |
|---|--------------------|---|
| Mayores | Menores | Mayores o menores |
| Disnea paroxística nocturna | Edema de MI | Adelgazamiento de >4.5kg después de 5 días de tratamiento |
| Reflujo hepatoyugular | Tos nocturna | |
| Edema agudo de pulmón | Disnea de esfuerzo | |
| Crepitantes | Hepatomegalia | |
| Cardiomegalia | Derrame pleural | |
| Galope por S3 | | |

Fuente: The natural history of congestive Heart Failure

Autor: Patrick M.

Para establecer el diagnóstico de IC se necesitan 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores (37).

Edema: se define como la tumefacción o el aumento del volumen con la consiguiente formación de un tercer espacio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el edema de miembros inferiores progresivo vespertino, derrame pleural, edema agudo de pulmón y en casos menos comunes, además, de la Insuficiencia Cardíaca se suma la hipoalbuminemia como factor agravante y del mal pronóstico según el estudio EPICUR (38) cuya presentación clínica es la anasarca.

Edema agudo de pulmón: consiste en la acumulación de líquido, primero en la región hiliar de los pulmones, luego en el intersticio pulmonar, y en su forma más grave con la extravasación del mismo al interior de los alveolos, lo cual dificulta el intercambio de oxígeno a través de la barrera alveolo-capilar (39). Esta es una situación clínica que pone en riesgo la vida del paciente, con la presencia de estertores crepitantes que en ausencia de neumopatía hacen sospechar en Insuficiencia Cardíaca.

El mecanismo fisiopatológico es el siguiente, en el ventrículo izquierdo con disfunción sistólica o diastólica, aumenta la presión de llenado ventricular que conlleva un aumento de presión hidrostática en la aurícula izquierda, las venas pulmonares y finalmente los capilares pulmonares cuya presión normal es de 7mmHg, pudiendo alcanzar valores de hasta 30 mmHg o más en casos de Insuficiencia Cardíaca (23). Se vence a la presión oncótica y al drenado linfático, dando como consecuencia fuga de líquido al intersticio y al interior de los alveolos, cuya presentación clínica será la disnea marcada, con estertores crepitantes a la auscultación y una placa congestiva (patrón alas de mariposa) en una radiografía anteroposterior (40).

Disnea: es un término que engloba tanto la percepción global de dificultad para respirar como la falta de aire o el ahogo (41). Dentro del mecanismo fisiopatológico intervienen mecanismos neuro-humorales y mecánicos, cuya presentación clínica puede ser:

- Disnea paroxística
- Disnea de reposo
- Disnea de esfuerzo
- Disnea en decúbito u ortopnea
- Disnea producida en decúbito lateral o trepopnea
- Disnea producida en posición vertical o platipnea

Disnea paroxística: es la que se presenta en cualquier momento y puede tener o no una causa aparente. Su intensidad y su tiempo de duración es variable, por lo que puede presentarse desde episodios de leve intensidad que duran pocos minutos hasta episodios de gran intensidad que persisten por largo tiempo.

Disnea de reposo: Es la que se presenta cuando el paciente no está realizando ningún tipo de actividad física.

Disnea de esfuerzo: Es la que se presenta al realizar un nivel de actividad física usual. Constituye la forma más frecuente de disnea.

Trepopnea: Es la que se produce cuando el paciente se encuentra en decúbito lateral y se alivia en la posición sentada o semisentada.

Platipnea: Es la que se desarrolla cuando el paciente se encuentra en sedestación o bipedestación. Mejora cuando el paciente se coloca en decúbito supino (41).

Ortopnea: se la define como la disnea que aparece en decúbito y se alivia con la sedestación o al dormir con almohadas adicionales. El mecanismo fisiopatológico es la redistribución del líquido de la circulación esplácnica y de los miembros inferiores hacia la circulación central durante el decúbito, con aumento de la presión capilar pulmonar que se trasmite en disnea para el paciente (25).

Disnea paroxística nocturna: se la define como la disnea que aparece generalmente 1 a 3 horas después de haber conciliado el sueño y al encontrarse en decúbito obligan al paciente a despertarse e incorporarse por la sensación de ahogo (41). El mecanismo fisiopatológico es el aumento de la congestión pulmonar en decúbito, por dilatación del lecho vascular pulmonar en especial de las anastomosis capilares y bronquiales, que conducen a congestión, edema de los

bronquios y espasmo bronquial reflejo, con la aparición de tos y estertores sibilantes, también denominado asma cardiaca.

Galope o S3: es un tercer ruido audible a través de la auscultación producida por relajación pasiva del ventrículo izquierdo asociada a un llenado diastólico inicial rápido. Es el resultado de una falta de distensibilidad de la pared ventricular y el choque de la sangre sobre la misma. Se puede considerar normal en las personas menores de 30 años y patológico en los mayores de 35 años. Se produce por estados de gasto cardiaco elevado (defectos del septum interventricular, persistencia del conducto arterioso, anemia y tirotoxicosis), llenado ventricular anormalmente rápido (insuficiencia mitral, tricuspídea o aortica) y por menor llenado diastólico ventricular secundario a la presencia de volumen diastólico residual o distensibilidad ventricular anormal (Insuficiencia Cardiaca por cualquier etiología) (41).

Cardiomegalia: se define como un crecimiento patológico de las cavidades cardíacas. Se considera que para el diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca, este signo clínico tiene una especificidad del 85% y una sensibilidad del 27% (42).

La velocidad de aparición de la sintomatología estará condicionada por el grado inicial de Insuficiencia Cardiaca. Esto dificulta notablemente el establecimiento de fases evolutivas bien definidas que, por otra parte, resultan necesarias para un mejor entendimiento y aplicación terapéutica. Tratando de asociar la aparición de síntomas con el grado de actividad física que la desencadena, se utiliza la clasificación NYHA (tabla 6) caracterizada por cuatro clases funcionales correspondientes a grados progresivos de severidad. La misma, se encuentra avalada internacionalmente por su correlación con el pronóstico, la evolución y el tratamiento.

| Tabla 6. Clase funcional NYHA | |
|--------------------------------------|--|
| Grado I | No existe limitación en la actividad ordinaria. |
| Grado II | Ligera limitación (actividad ordinaria) |
| Grado III | Limitación importante (actividad inferior a la ordinaria) |
| GRADO IV | Incapacidad de realizar cualquier actividad (síntomas en reposo) |

Fuente: Guideline for the Management of Heart Failure

Autor: Yancy C, et al.

3.10 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

Existen diferentes pruebas que se pueden utilizar para el diagnóstico de IC, las cuales se mencionan a continuación, recalcando que estas pruebas generalmente son más sensibles en la detección de la IC con la fracción de eyección reducida.

3.10.1 ELECTROCARDIOGRAMA.

Los cambios electrocardiográficos encontrados con mayor frecuencia en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca son los siguientes: (tabla 7)

Tabla 7. Anomalías electrocardiográficas más frecuentes en la Insuficiencia Cardiaca

| |
|-------------------------------------|
| Taquicardia sinusal |
| Bradicardia sinusal |
| Fibrilación auricular |
| Arritmias ventriculares |
| Isquemia o infarto ondas Q |
| Hipertrofia ventricular izquierda |
| Bloqueos AV |
| Microvoltaje |
| Patrón de bloqueo de rama izquierda |

Fuente: Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la de la Insuficiencia Cardiaca Aguda y Crónica 2012

Autor: McMurray J, et al.

Un ECG anormal tiene poco valor predictivo para determinar la presencia de IC. Si el ECG es completamente normal, especialmente los parámetros relativos a la función sistólica, la presencia de IC es poco probable (< 10%) (12).

3.10.2 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

La radiografía de tórax nos permite evaluar la presencia de congestión pulmonar y puede revelar causas pulmonares o torácicas que expliquen la disnea. La radiografía de tórax es útil para detectar cardiomegalia, congestión pulmonar y acumulación de líquido pleural, y puede evidenciar la presencia de enfermedad o infección pulmonar que podría causar o

contribuir a la disnea. Aparte de la congestión, los hallazgos de la radiografía de tórax sólo tienen un valor predictivo de IC cuando haya signos y síntomas típicos de esta enfermedad. La cardiomegalia puede estar ausente tanto en la IC aguda como en su forma crónica (41).

3.10.3 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS:

Son hormonas que están constituidas por una estructura circular, compuesta por 17 aminoácidos comunes a todos los péptidos, hasta el momento se han identificado 4 de ellas (43):

1. Péptido natriurético tipo auricular (ANP)
2. Péptido natriurético tipo cerebral (BNP) ambos de origen cardiaco
3. Péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial y
4. Péptido tipo D se ha aislado recientemente en serpientes

3.10.3.1 Péptido natriurético tipo A.

El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las aurículas en el corazón adulto normal. Almacenada en forma de una pre-hormona es dividida por una proteasa en un fragmento terminal de 98 aminoácidos (NT-Pro-ANP) y la molécula biológicamente activa (ANP).

El ANP posee una semivida de 2 a 5 minutos mientras que el NT-Pro-ANP posee una vida media plasmática significativamente mayor (cerca de 10 veces), por ello, su valor en el plasma suele ser 10-50 veces la concentración de ANP (43).

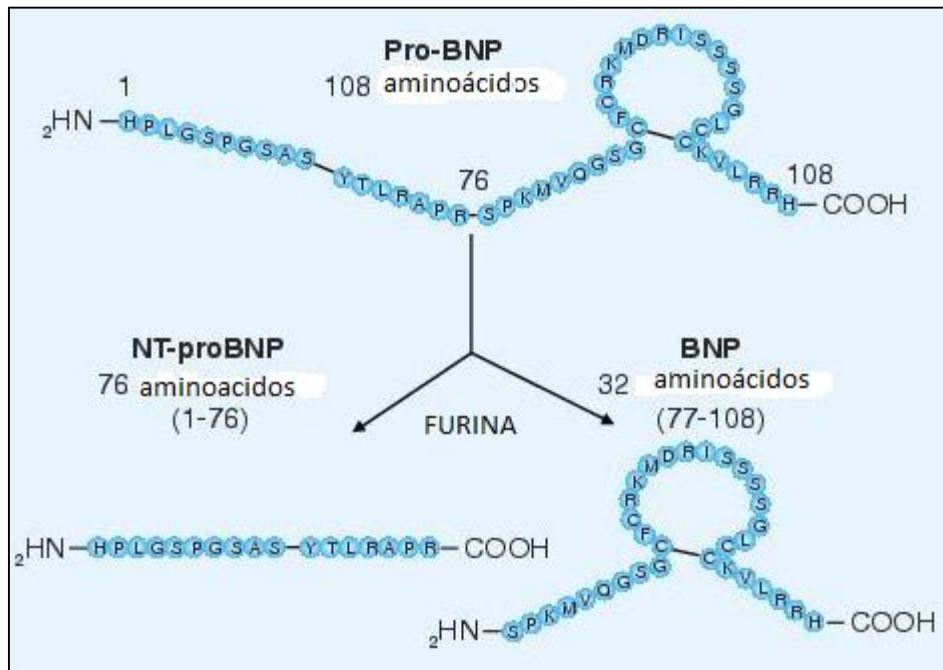
El ANP es rápidamente extraído de la circulación, principalmente al unirse a los receptores y mediante hidrólisis por una endopeptidasa neutra.

Debido a que el NT-Pro-ANP es menos variable y tiene una vida media más larga dentro del sistema circulatorio, parece ser un mejor y más representativo marcador de sobrecarga cardiaca que el ANP.

3.10.3.2 Péptido natriurético tipo B.

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos sintetizado como una prohormona, ProBNP (108 aminoácidos), el cual es dividido por una furina en dos moléculas la forma activa BNP e inactiva NT-Pro-BNP (33) (ver figura 1). Tanto el Pro-BNP como el BNP y NT-Pro-BNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. Ambos comparten su metabolismo a nivel renal, es por ello que se encuentran elevadas en pacientes con insuficiencia renal (44).

Figura 1 Molécula de Pro-BPN



Fuente: Serum BNP and NT-Pro-BNP (45)

Autor: Gianpiero Pescarmona

El BNP tiene una vida media de 22 min, mientras que la vida media del NT-ProBNP es de 70 min, unas 15 veces mayor que el BNP.

El NT-Pro-BNP al igual que el ANP son hormonas liberadas de forma sistemática por los ventrículos y las aurículas respectivamente. Ambas con efectos diuréticos, natriuréticos e hipotensores cuyo mecanismo se basa en la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona y en menor medida a la endotelina y al sistema nervioso simpático. Se ha descrito que hasta el 40% de las variaciones del valor del NT-Pro-BNP, pueden deberse a factores genéticos de cada persona (46).

El valor del Pro-BNP y el NT-Pro-BNP no son equiparables, debido a que este último es mayor en los pacientes con disfunción ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica.

La sensibilidad del NT-Pro-BNP en Insuficiencia Cardíaca es alta según el punto de corte, mientras más bajo es el punto de corte mayor es la sensibilidad y menor la especificidad. Un meta-análisis realizado por Robert y colaboradores detalla la sensibilidad según los diferentes estudios (tabla 8) (se encuentra entre 67% a un 100% con una especificidad del 5% a un 95%) (47) (48); con un excelente valor predictivo negativo, por lo que valores bajos excluyen su diagnóstico. Sin embargo existen otras condiciones que se debe tener en cuenta en las cuales los valores del NT-Pro-BNP pueden estar elevados:

- Origen cardíaco: Síndromes coronarios agudos, valvulopatías, pericarditis, miocarditis, fibrilación auricular, cirugía cardíaca, cardioversión.
- No cardíacas: Sepsis bacteriana, anemia, insuficiencia renal, neumonía severa, hipertensión pulmonar, apnea del sueño, edad avanzada, las cuales se elevan bajo condiciones de stress del músculo cardíaco principalmente.

| Tabla 8 Sensibilidad y especificad del NT-Pro-BNP con tres puntos de corte | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| Estudio | Sensibilidad (IC 95%) | Especificidad (IC 95%) |
| NT-Pro-BNP menor o igual a 300ng/L | | |
| Jannuzzi 2006 | 99% (0.98-1) | 60% (0.56-0.64) |
| Shaikh 2011 | 100% (0.95-1) | 43% (0.22-0.66) |
| Sanz 2006 | 100% (0.93-1) | 50% (0.31-0.69) |
| Mueller 2005 | 95% (0.90-0.98) | 53% (0.43-0.62) |
| Nazerian 2009 | 98% (0.92-1) | 22% (0.14-0.33) |
| Alibay 2005 | 100% (0.94-1) | 5% (0.02-0.11) |
| Chenevier 2010 | 100% (0.97-1) | 27% (0.22-0.33) |
| NT-Pro-BNP entre 300ng/L a 1800 ng/L | | |
| Zaninotto 2005 | 80% (0.68-0.90) | 76% (0.64-0.85) |
| Potocki 2010 | 85% (0.78-0.90) | 85% (0.78-0.91) |
| Mueller 2005 | 87% (0.8-0.92) | 81% (0.72-0.87) |
| Gorissen 2007 | 80% (0.64-0.91) | 65% (0.48-0.79) |
| Shaikh 2011 | 96% (0.89-0.99) | 81% (0.58-0.95) |
| Sanz 2006 | 98% (0.88-1) | 93% (0.78- 0.99) |
| Ray 2005 | 75% (0.65-0.84) | 76% (0.67-0.84) |
| Eckstein 2012 | 84% (0.80-0.88) | 87% (0.82-0.91) |
| NT-Pro-BNP mayor o igual a 1800ng/L | | |
| Berdgue 2006 | 87% (0.81-0.92) | 72% (0.63-0.80) |

| | | |
|---------------|------------------|-----------------|
| Nazerian 2009 | 83% (0.71-0.91) | 70% (0.59-0.80) |
| Klemen 2009 | 67% (0.60-0.73) | 95% (0.91-0.98) |

Fuente: The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta- analysis in the acute care setting.

Autor: Roberts E, et al.

3.10.3.3 Péptido natriurético tipo C.

El CNP contiene 22 aminoácidos, es producido por el endotelio vascular y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular. Tiene una acción local en los vasos sanguíneos y en el interior de los órganos donde se produce.

Recientemente, se ha descubierto que el CNP es capaz de ser sintetizado por el miocardio al comprobar las distintas concentraciones en la raíz aórtica y el seno coronario en pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Por ello, se cree que éste podría ser un nuevo e importante mediador local en estos pacientes (43).

3.11 MECANISMO QUE REGULA LA LIBERACIÓN DEL BNP.

El principal mecanismo de liberación y síntesis del BNP es el stress de la pared miocárdica sumado además el estímulo dado por la expansión de volumen ventricular y la sobrecarga de presión.

3.12 UTILIDAD CLÍNICA.

El uso actualmente del NT-Pro-BNP como marcador diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca, al ser una prueba rápida y de bajo costo, es de utilidad al momento de establecer el diagnóstico de IC, cuyo valor de cohorte fue ya visto en las últimas Guías de la Sociedad española de Cardiología cuyo punto de corte fue establecido en 300 pg/ml (12), la cual se utilizó en este estudio.

3.13 ECOCARDIOGRAFÍA.

El término ecocardiografía se utiliza para referirse a todas las técnicas de imagen cardíaca por ultrasonidos e incluye el Doppler pulsado y de onda continua, el Doppler color y el Doppler tisular (TDI).

La confirmación del diagnóstico de IC o disfunción cardíaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha de IC (ver tabla 9).

| Tabla 9 Diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca |
|--|
| El diagnóstico de la IC-FE reducida requiere que se cumplan tres condiciones: |
| <ol style="list-style-type: none">1. Síntomas típicos de IC2. Signos típicos de IC3. FEVI reducida |
| El diagnóstico de la IC-FE conservada requiere que se cumplan cuatro condiciones: |
| <ol style="list-style-type: none">1. Síntomas típicos de IC2. Signos típicos de IC3. FEVI normal o solo levemente reducida y VI no dilatado4. Cardiopatía estructural relevante (hipertrofia del VI/agrandamiento de la AI) y/o disfunción diastólica |

Fuente: Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda y Crónica 2012

Autor: McMurray J, et al.

Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información sobre la anatomía cardíaca (volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona información fundamental sobre la etiología de la IC. En general, el proceso diagnóstico para determinar la IC debe incluir además del cuadro clínico la realización de una ecocardiografía, cuya sensibilidad es de un 96 % con una especificidad del 80% (49).

Cuando se pretende valorar la función ventricular, la determinación de la FEVI (valor normal, > 55%) es la prueba más práctica, que permite diferenciar a los pacientes con disfunción sistólica de los que tienen la función sistólica conservada. Sin embargo, el punto de corte es relativamente arbitrario. La FEVI no equivale exactamente a los índices de contractilidad, ya que depende en gran medida de los volúmenes, la precarga, la poscarga, la frecuencia cardíaca y la función valvular. La dilatación cardíaca y el aumento de volúmenes pueden mantener el volumen de eyección. En la tabla 10 se presentan las alteraciones más habituales en la IC observadas mediante ecocardiografía y Doppler.

| Tabla 10. Anomalías ecocardiográficos más comunes en la Insuficiencia Cardíaca | | |
|---|-------------------|----------------------|
| FEVI | Reducida (<55%) | Disfunción sistólica |
| | Hombres | |
| | Leve (41-51%) | |
| | Moderado (30-40%) | |
| | Severa (< 30%) | |
| | Mujeres | |

| | | |
|--|--|---|
| | Leve (41-53%) Moderado (30-40%) Severa (< 30%) (20) | |
| FEVI, general y focal | Acinesia, hipocinesia, discinesia Miocardiopatía, miocarditis | Infarto de miocardio/isquemia |
| Diámetro telediastólico | Aumentado (> 58 mm) | Sobrecarga de volumen IC probable |
| Diámetro telesistólico | Aumentado (> 40 mm) | Sobrecarga de volumen IC probable |
| Fracción de acortamiento | Reducido (< 25%) | Disfunción sistólica |
| Volumen indexado de la aurícula izquierda | Aumentada (> 34 ml/m ²) | Presiones de llenado aumentadas Disfunción mitral Fibrilación auricular |
| Índice de masa del ventrículo | Hipertrofia concéntrica Hombres (> 115g/m ²) | Hipertensión, estenosis aórtica, miocardiopatía |

| | | |
|--|---|---|
| izquierdo | Mujeres (>95 g/m ²) (20) | Hipertrófica |
| Función y estructura valvular | Estenosis o regurgitación valvular (especialmente estenosis aórtica e insuficiencia mitral) | Puede ser la causa primaria de la IC o un factor agravante Evaluar gradientes y fracción regurgitante Valorar las consecuencias hemodinámicas Considerar cirugía |
| Perfil de flujo diastólico mitral | Anomalías de los patrones de llenado diastólico, tempranos y tardíos | Indica disfunción diastólica y el posible Mecanismo |
| Máxima velocidad de regurgitación tricuspídea | Aumentada (> 3 m/s) | Presión sistólica ventricular derecha aumentada Sospecha de hipertensión pulmonar |
| Pericardio | Derrame, hemopericardio, engrosamiento | Considerar taponamiento, uremia, enfermedad maligna, enfermedad |

| | | |
|--|---------------------------|--|
| | | sistémica, pericarditis aguda o crónica, pericarditis constrictiva |
| Integral tiempo velocidad del flujo de salida aórtica | Reducida (< 15 cm) | Volumen de eyección reducido |
| Vena cava inferior | Flujo retrógrado dilatado | Presiones auriculares derechas aumentadas Disfunción ventricular derecha Congestión hepática |

Fuente: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults

Autor: Lang R, et al..

3.14 CREATININA.

La creatinina es el marcador más usado para estimar la filtración glomerular en las últimas 4 décadas. La creatinina es un derivado del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina; circula por el plasma, no se une a las proteínas, su excreción se realiza a través de los riñones y se filtra por el glomérulo; no sufre proceso de reabsorción, del 10 al 40% de la creatinina es secretada por el túbulo proximal (50).

La creatinina secretada en el túbulo contorneado proximal (25), por su mecanismo de transporte puede llegar a un máximo de filtración, esto se demuestra en la enfermedad renal crónica donde el aclaramiento de creatinina disminuye con el transcurso del tiempo (23).

Los niveles de creatinina en plasma varían inversamente con la tasa de filtración glomerular. En pacientes con enfermedad renal leve, un incremento mínimo de la creatinina implica una caída importante de la tasa de filtración glomerular, en cambio en pacientes con enfermedad renal severa un gran aumento de creatinina refleja una pequeña reducción de la tasa del filtrado glomerular.

La reducción de la tasa de filtración glomerular también incrementa la secreción tubular de creatinina lo que enmascara el aumento de creatinina en plasma. Una de las desventajas de la creatinina es que se eleva luego que la tasa de filtración glomerular ha descendido por debajo del 50% del valor normal, es por ello la utilidad clínica de la cistatina C como marcador temprano de insuficiencia renal, aun cuando no se ha elevado la creatinina. El rango de referencia de la creatinina sérica para hombres es de 0,7 a 1,2 mg/dl y para mujeres es de 0,5 a 1 mg/dl.

Para el cálculo del clereance renal se utilizó la fórmula del MDRD (51) que se presenta a continuación.

$$eFG = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

3.15 TRATAMIENTO.

El tratamiento se basa en dos pilares fundamentales que el médico debe tratar de alcanzar:

3.15.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Es de vital importancia el control de los factores de riesgo como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, coronariopatía, apnea del sueño y la anemia, ya que estos trastornos mal controlados pueden conllevar a Insuficiencia Cardíaca. Así como la modificación de

estilos de vida como son el evitar el consumo del tabaco y el alcohol. Se debe explicar al paciente la importancia de llevar un registro del peso, síntomas de alarma como son: aumento de la disnea o de los edemas. Se recomienda disminuir la ingesta de sal en la dieta (2-3 g al día) (25) y el cumplimiento de la toma de la medicación.

3.15.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA (IC-FER).

Los objetivos del tratamiento en pacientes con IC establecida son aliviar los síntomas y signos, disminuir las admisiones hospitalarias así como disminuir la mortalidad.

El tratamiento dependerá de la clase funcional en que se encuentre el paciente al inicio del tratamiento: en pacientes con NYHA I el objetivo será evitar el remodelamiento cardiaco y para ello se podrán utilizar tres antagonistas neurohumorales que son: IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o ARA-II (bloqueador del receptor ATI de la angiotensina II), un beta bloqueador y un ARM (antagonistas del receptor mineralocorticoideo) (25); son de suma importancia a la hora de modificar el curso de la IC sistólica, y se los debe tener en cuenta en cada paciente. En los pacientes con NYHA II-IV cuyos síntomas principales serán la disnea y los edemas, el tratamiento será un diurético sumado a un antagonista neurohumoral. Debiendo tenerse en cuenta que el uso del BB debe ser manejado con cuidado en pacientes con Insuficiencia Cardiaca descompensada y hacerlo una vez que se haya instaurada la terapia con un diurético más IECA o ARA II para aliviar los síntomas y signos de la congestión.

Diuréticos: los diuréticos son el pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con clase funcional II-IV. En orden de potencia tenemos a los diuréticos de ASA, entre los que mencionamos a la furosemida, torsemida y bumetanida, los cuales actúan a nivel del asa de

Henle inhibiendo de forma reversible la reabsorción de Na^+ , K^+ y Cl^- en la rama ascendente gruesa del asa de Henle con una fracción de excreción de sodio de un 20 a 25%. Los diuréticos tiazídicos y la metolazona reducen la reabsorción de Na^+ y Cl^- en la primera mitad del túbulo contorneado distal, con una fracción de excreción de sodio de un 5-10% y finalmente los diuréticos ahorradores de potasio, siendo el más utilizado la espironolactona, cuyo mecanismo de acción es antagonizar el efecto de la aldosterona al competir con los receptores de los mineralocorticoides intracelulares en el túbulo contorneado distal. Ello incrementa la excreción de agua y sodio, mientras que disminuye la excreción de potasio, con escaso efecto diurético. Los estudios clínicos han demostrado que la espironolactona disminuye la mortalidad y la tasa de ingresos hospitalarios en los pacientes con IC-FER, no así en los pacientes con IC-FEC (52).

IECA Y ARA 2: Mientras que los primeros bloquean la enzima que participa en la conversión de angiotensina I a angiotensina II, los ARA bloquean los efectos de la angiotensina II sobre los receptores tipo 1 de angiotensina, ambos evitan el remodelamiento cardiaco mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y disminuyen la mortalidad (22) (53). Dentro de los efectos adversos más comunes de los IECA están la tos no productiva (5 a 15% de los pacientes) (54) y el angioedema (0,1 al 0.2% de los pacientes) (54).

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos β : actúan inhibiendo de forma competitiva los receptores adrenérgicos (α_1 , β_1 y β_2). Estos sumados a un IECA han demostrado revertir el proceso de remodelamiento cardiaco, reducir los síntomas y disminuir la mortalidad (25).

Digitálicos: cuyo mecanismo de acción es inhibir la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$ sobre la cara extra-citoplasmática en la sub-unidad alfa, disminuyendo la salida de Na^+ y aumentando los niveles de Ca^{+2} intracelular, por lo que tiene un efecto inotrópico positivo, aumentando la

fuerza de contracción del músculo cardíaco; y como efecto indirecto inhibe la bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa a nivel neural, creando una estimulación vagal a nivel de los nódulos auricular y auriculoventricular (AV) con la consiguiente disminución de la frecuencia cardíaca y de la estimulación simpática. En el estudio DIG (Digoxin Investigators' Group) (55) en el cual fueron evaluados 6800 pacientes no se demostró que la digoxina mejore la supervivencia, es por ello que se lo reserva para aquellos pacientes con IC-FER que se encuentra en la clase funcional C o D según la estratificación de ACC/AHA (1).

Debido al entendimiento de las bases moleculares de la Insuficiencia Cardíaca se ha planteado en los últimos años a la terapia génica como una estrategia de tratamiento, pues ofrece la posibilidad de corregir los defectos básicos de la enfermedad a escala celular (56).

3.15.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN «CONSERVADA» (IC-FEC).

Ningún tratamiento ha demostrado de manera convincente reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC-FEC; sin embargo existen tres pilares en el manejo farmacológico: el uso de diuréticos, el tratamiento de la hipertensión sistólica y diastólica, y el manejo de otras comorbilidades. Los diuréticos se utilizan para controlar la retención de sodio y agua, y además para el alivio de los síntomas congestivos como son la disnea y los edemas. El tratamiento adecuado de la hipertensión arterial se debe realizar mediante la aplicación de las guías de práctica clínica actuales. La elección del fármaco antihipertensivo adecuado debe ser individualizada de acuerdo a las necesidades del paciente. En el caso de las otras comorbilidades asociadas se debe hacer énfasis en la isquemia miocárdica y en las arritmias cardíacas, particularmente la fibrilación auricular (FA). La isquemia miocárdica se trata mediante el uso de estatinas y anti-agregantes plaquetarios. Se debe valorar, de igual manera la

necesidad de realizar intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass coronario. Con respecto al control de la frecuencia ventricular en pacientes con FA, Setaro et al, en su estudio del uso del verapamilo en Insuficiencia Cardíaca diastólica al igual que Hung et al. demostraron que el verapamilo puede mejorar la capacidad para hacer ejercicio físico y los síntomas en este tipo de pacientes. Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) limitadores de la frecuencia pueden ser útiles también en el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular (FA) y en el tratamiento de la hipertensión y la isquemia miocárdica. Sin embargo, su uso debe limitarse en los pacientes con IC-FER, debido al mayor riesgo de efectos adversos. De manera similar, los beta bloqueantes (BB) también pueden utilizarse para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con IC-FEC y FA (57).

3.16 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

En la certificación de las pruebas diagnósticas se usan varias medidas para evaluar su validez. Las más utilizadas son la sensibilidad y especificidad. Se define a la sensibilidad como la proporción de pacientes que tienen la enfermedad y el resultado de la prueba diagnóstica es positivo. Dicho de otra forma es la probabilidad de que la prueba detecte la enfermedad cuando está presente. La especificidad es la proporción de pacientes que no tienen la enfermedad y en los cuales la prueba diagnóstica es negativa. Por lo tanto, es una medida de la probabilidad de que la prueba indique ausencia de enfermedad cuando esta no está presente. Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad se utiliza las tablas 2 x 2, como se indica a continuación (tabla 11) (58):

| Tabla 11. Cálculo de la sensibilidad y especificidad | | |
|--|--------------------------------------|----------------------|
| Resultado de la prueba | Verdadero diagnóstico | |
| | Enfermo | Sano |
| Positivo | Verdaderos positivos | Falsos positivos |
| Negativo | Falsos negativos | Verdaderos negativos |
| Sensibilidad | $Especificidad = \frac{VN}{VN + FP}$ | |
| | $= \frac{VP}{VP + FN}$ | |

VP: Verdadero positivo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VN: verdadero negativo

Fuente: Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad.

Autor: Fernández P.

3.17 VALOR PREDICTIVO

EL valor predictivo positivo (VPP) de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene una persona con la prueba diagnóstica positiva de tener la enfermedad.

El valor predictivo negativo (VPN) de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene una persona que ha resultado negativa en la prueba diagnóstica de no tener la enfermedad.

| Tabla 12. Valores predictivos | |
|-------------------------------|----------------------------|
| Positivo | Negativo |
| $VPP = \frac{VP}{VP + FP}$ | $VPN = \frac{VN}{VN + FN}$ |

VP: Verdadero positivo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VN: verdadero negativo

Fuente: Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad.

Autor: Fernández P.

3.18 PREVALENCIA

Es la proporción de individuos de una población que presentan un determinado trastorno en un momento dado (Ver tabla 13) (59).

Tabla 13. Prevalencia

$$P = \frac{N \text{ casos}}{\text{Total de la población}}$$

Fuente: Que es la incidencia y la prevalencia de una enfermedad.

Autor: Ibáñez C.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El NT-Pro-BNP sérico es igual de sensible para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca izquierda con fracción de eyección menor al 55% determinada por ecocardiograma en los pacientes del Hospital Metropolitano desde 01 Julio hasta 30 Noviembre del 2015.

4.2 OBJETIVOS:

4.2.1 OBJETIVO GENERAL:

- Demostrar que la sensibilidad del NT-Pro-BNP es igual o superior al Ecocardiograma en Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección menor al 55%.

4.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Establecer si el NT-Pro-BNP puede ser utilizado como prueba de tamizaje inicial para la detección de Insuficiencia Cardíaca en base a su sensibilidad y especificidad.
2. Determinar el valor del NT-Pro-BNP sérico en Insuficiencia Cardíaca y compararlo con la fracción de eyección ventricular izquierda obtenida mediante ecocardiograma.

4.3 HIPÓTESIS:

El NT-Pro-BNP sérico con un punto de corte $>$ o igual a 300 pg/ml (12) es igual de sensible que el ecocardiograma para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección $<$ al 55%.

4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO.

| Tabla 14. Tabla de operacionalización de variables | | | | | | |
|--|---|--|------------------|--------------------------|-----------|--------------------|
| Variables | Definición | Dimensiones | Tipo de variable | Indicadores | Escala | Instrumento |
| Edad | Cantidad de años vividos por una persona. | Paciente > o = 18 años. | Independiente | Promedio, media, moda. | Discreta. | Historias clínicas |
| Género | Características físicas, psicológicas y sociales que diferencia al hombre y la mujer. | 1. Masculino. 2. Femenino | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas |
| IMC | Índice del peso de una persona en relación con su altura. | >18.5 = peso bajo 18.5-24.9= normal 25-29.9= sobrepeso 30-34.9 = obesidad | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas |

| | | | | | | |
|--------------------|--|--|---------------|----------------------------|---------|---------------------|
| | | grado I 35-39.9 = obesidad grado II >40 = obesidad mórbida | | | | |
| Peso | Peso es el volumen del cuerpo expresado en kilos | Kilos | Independiente | Promedio, media, moda | Nominal | Historia clínica |
| Talla | Talla la longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros | Centímetros | Independiente | Promedio, media, moda | Nominal | Historia clínica |
| Escala NYHA | Escala desarrollada por la New York | NYHA I: no se aprecia limitación en | Independiente | Frecuencias y porcentajes. | Nominal | Historias clínicas. |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| | <p>Heart Association para la valoración funcional del paciente con insuficiencia cardiaca.</p> | <p>la actividad física diaria.</p> <p>No hay disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA II: la actividad física diaria causa disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA III: Con menos de la actividad física diaria se produce disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA IV:</p> | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|-------------------|---|---|---------------|--------------------------|---------|---|
| | | en reposo se da disnea, fatiga o palpitaciones. | | | | |
| NT-Pro-BNP | Péptido natriurético utilizado en el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca. | Un valor mayor o igual a 300 pg/mL se considera positivo para Insuficiencia Cardiaca. | Dependiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas. Pruebas de laboratorio |
| Disnea | Sensación de dificultad para respirar | Si = 1 No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas. |
| Edema | Acumulación de líquido en el espacio intercelular, intersticial, o en las cavidades del organismo Edema de | Si = 1 No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas. |

| | | | | | | |
|------------------------------------|---|--|---------------|--------------------------|---------|--|
| | miembros inferiores, Anasarca | | | | | |
| Disnea paroxística nocturna | Disnea que obliga a la incorporación durante el sueño | Si = 1 No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Historias clínicas. |
| Derrame pleural | Acumulación de líquido en cavidad pleural | Si = 1 ó No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Pruebas de imagen: Radiografía o TAC tórax. |
| Edema agudo de pulmón | Acumulación de líquido intersticial pulmonar | Si = 1 ó No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Pruebas de imagen: Radiografía o TAC tórax. |
| Insuficiencia renal crónica | Elevación de azoados en sangre por más de tres meses | Estadio 1 FG: ≥ 90 (ml/min/m ²) Estadio 2 FG: 60-89 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nominal | Pruebas de laboratorio BUN, Creatinina ó Cistatina C. |

| | | | | | | |
|------------------------------|--|--|---------------|--------------------------|-------------|---|
| | | (ml/min/m ²) Estadio 3 FG: 30-59 (ml/min/m ²) Estadio 4 FG: 15-29 (ml/min/m ²) Estadio 5 FG: <15 o diálisis | | | | |
| Fracción de eyección. | Porcentaje de sangre que el corazón expulsa con cada latido. | 1. Positivo (< 55%) 2. Negativo (> o igual a 55%) | Dependiente | Frecuencia y porcentajes | Nomina 1 | Historias clínicas. Ecocardiograma |
| Sepsis | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica + foco infeccioso | Si = 1 ó No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nomina 1 | Historia clínica + pruebas de laboratorio |
| Galope S3 | relajación pasiva del ventrículo | Si = 1 ó No = 2 | Independiente | Frecuencia y porcentajes | Nomina 1 | Historia clínica |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | asociada a un llenado diastólico inicial rápido | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

Elaborado: por los investigadores

4.5 UNIVERSO Y MUESTRA:

4.5.1 UNIVERSO DE ESTUDIO:

El universo estuvo constituido por los pacientes que ingresaron al hospital Metropolitano desde julio hasta noviembre de 2015, en los que se evidenció signos o síntomas sugestivos de Insuficiencia Cardiaca.

4.5.2 MUESTRA DE ESTUDIO:

Para el cálculo de la muestra se aplicó la siguiente fórmula (60):

$$N = \frac{\{z_{1-\alpha/2}\sqrt{[\pi_1(1 - \pi_1)]} + z_{1-\beta}\sqrt{[\pi_2(1 - \pi_2)]}\}}{\delta^2}$$

Dónde:

$\pi_1 =$ sensibilidad del Ecocardiograma 0.96

$\pi_2 =$ sensibilidad de la prueba en estudio 0.84 (61) (62)

$\delta^2 = \pi_2 - \pi_1$ 0.12

$z_{1-\alpha/2} =$ constante 1.96

$$z_{1-\beta} = \text{constante } 0.84$$

Al desarrollar la fórmula se obtuvo:

$$N = \frac{\{1.96\sqrt{[0.96(0.04)]} + 0.84\sqrt{[0.84(0.16)]}\}}{0.12}$$

Por lo tanto, la muestra fue de 33 pacientes, la misma que se logró superar ya que al final del estudio se terminó con 42 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

4.5.3 TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica.

4.5.4 LUGAR Y TIEMPO DE EJECUCIÓN:

El estudio fue realizado en el Hospital Metropolitano (Quito-Ecuador) durante el periodo comprendido desde Julio del 2015 hasta Noviembre de 2015.

4.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos del Hospital Metropolitano, mediante una hoja de recolección de datos (anexo). Previo a la obtención de la información se solicitó aprobación por parte del Comité de Investigación y del departamento de Enseñanza Médica. De la misma forma, se firmó un formulario de consentimiento informado con cada paciente seleccionado para el estudio.

4.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Se inició con un análisis estadístico descriptivo para calcular frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión de las principales variables. Para establecer

asociación entre variables se elaboró tablas cruzadas, a partir de las cuales, se calculó Chi-cuadro. Como esta investigación tuvo como objeto evaluar una prueba diagnóstica se obtuvo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, error alfa, error beta y razón de verosimilitud del NT-Pro-BNP. Para la determinación de la sensibilidad y especificidad se utilizó una tabla de 2x2 en la cual se compara el Ecocardiograma con el NT-Pro-BNP y se le presenta a continuación (tabla15):

| Tabla 15. Tabla cruzada de Fracción de eyección con NT-Pro-BNP | | |
|---|--------------------|-----------------|
| | FE < 55% | FE ≥ 55% |
| NT-Pro-BNP | Verdaderos | Falsos |
| ≥300 pg/ml | positivos | Positivos |
| NT-Pro-BNP | Falsos | Verdaderos |
| <300 pg/ml | Negativos | negativos |

Elaborado: Investigadores

De la tabla 15 podemos definir que los pacientes expuestos en la segunda columna con una fracción de eyección menor al 55% por Ecocardiograma y con un NT-Pro-BNP mayor a 300 pg/ml son los pacientes afectados por la enfermedad; es decir están los pacientes con Insuficiencia Cardiaca, mientras que en la tercera columna se encuentra los pacientes sin la enfermedad. El NT-Pro-BNP en el caso de los pacientes sin Insuficiencia Cardiaca fue realizado sin aumentar el costo de la atención, el mismo que fue cubierto por los investigadores.

Con el objetivo de demostrar la significancia estadística de los datos, se acompañó a los resultados de valores p e intervalos de confianza del 95% según corresponda. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics 22.

4.8 MÉTODO DE DETERMINACIÓN DEL NT-PRO-BNP SÉRICO:

Para la medición del NT-Pro-BNP sérico en los pacientes se utilizó el sistema NT-Pro-BNP II de Roche el cual utiliza analizadores automáticos elecsys 2010 y cobas e, la prueba está basada en inmunoensayo de electro-quimioluminiscencia, con intervalos de medición de 5-350000 pg/ml (63).

4.9 DETERMINACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN:

Para la medición de la fracción de eyección se utilizó el Ecocardiograma Vivid E9 de General Electric.

4.10 CÓDIGOS UTILIZADOS:

Las variables más importantes para el análisis de los datos y para cumplir los objetivos de investigación fueron (tabla 16):

Tabla 16. Códigos de las variables

| Variables | Códigos |
|------------------------------------|--|
| IMC (Kg/m²) | <p>>18.5 = peso bajo</p> <p>18.5-24.9= normal</p> <p>25-29.9= sobrepeso</p> <p>30-34.9 = obesidad grado I</p> <p>35-39.9 = obesidad grado II</p> <p>>40 = obesidad mórbida</p> |
| Escala NYHA | <p>NYHA I: no se aprecia limitación en la actividad física diaria. No hay disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA II: la actividad física diaria causa disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA III: Con menos de la actividad física diaria se produce disnea, fatiga o palpitaciones.</p> <p>NYHA IV: en reposo de da disnea, fatiga o palpitaciones.</p> |
| NT-Pro-BNP | <p>Mayor o igual a 300 pg/mL (positivo para Insuficiencia Cardíaca) = 1</p> <p>Menor a 300 pg/mL (negativo para Insuficiencia Cardíaca)=2</p> |
| Disnea | <p>Si = 1</p> <p>No = 2</p> |
| Disnea paroxística nocturna | <p>Si = 1</p> <p>No = 2</p> |

| | |
|--|--|
| Edema | Si = 1 No = 2 |
| Derrame pleural | Si = 1 ó No = 2 |
| Edema agudo de pulmón | Si = 1 ó No = 2 |
| Insuficiencia renal crónica (ml/min/m2) | Estadio 1 FG: ≥ 90 Estadio 2 FG: 60-89 Estadio 3 FG: 30-59 Estadio 4 FG: 15-29 Estadio 5 FG: <15 o diálisis |
| Fracción de eyección. | 1. Positivo (< 55%) 2. Negativo (> o igual a 55%) |
| Sepsis | Si = 1 ó No = 2 |

Autor: investigadores

4.11 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Para la selección de los pacientes que participaron en el estudio, se aplicaron los siguientes criterios:

4.11.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se eligieron a los pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica de Insuficiencia Cardíaca Izquierda (uno o más criterios de Framingham), que firmaron la hoja de consentimiento informado.

4.11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

No participaron en el estudio los pacientes con las siguientes características: menos de 18 años, obesidad mórbida, tromboembolia pulmonar, fibrilación auricular, insuficiencia renal en diálisis y sepsis grave. Además se excluyó a los pacientes que decidieron no firmar el formulario de consentimiento informado.

4.12 ASPECTOS BIOÉTICOS.

Se solicitó el consentimiento de cada paciente que participó en el estudio. Para lograr esto se explicó los objetivos y los procedimientos a realizarse de forma detallada y se aclararon dudas. Cada participante dio su aprobación mediante la firma de un formulario de consentimiento informado, el cual fue elaborado según las normas de la Organización Mundial de la Salud. Se respetó en todo momento los principios de confidencialidad y los derechos del paciente. No se aumentó los costos de hospitalización para los participantes, ya que el valor de las pruebas diagnósticas no solicitadas por el médico tratante, fue cubierto por los investigadores. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de investigación de Hospital Metropolitano y por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (64).

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS UNIVARIAL.

Un total de 42 pacientes cumplieron los criterios de inclusión desde Julio hasta Noviembre de 2015 y, por lo tanto fueron analizados en este estudio. Del total de participantes el 50% fueron hombres y el 50% mujeres. La edad promedio fue de 69,88 años.

En la tabla 17 se resume los diferentes valores de la estadística descriptiva en la población general con relación a nuestras variables.

| Tabla 17. Características generales de la población | | | |
|---|---------|---------------------|---------------|
| n=42 | Media | Desviación estándar | Rangos |
| Edad (años) | 69.88 | 17.887 | 26-97 |
| IMC (kg/m2) | 27.81 | 4.92 | 17.72-39.73 |
| Creatinina (mg/dl) | 1.10 | 0.43 | 0.40-2.40 |
| NT-Pro-BNP (pg/ml) | 3830.98 | 6044.28 | 7.86-32805.00 |
| FE% en los pacientes con IC-FER | 40.3% | 8.2 | 20 |
| Presión pulmonar (mmHg) | 44.19 | 15.09 | 22-88 |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

En la tabla 18 se resume la frecuencia de los síntomas y signos encontrados en la población general al momento de su admisión hospitalaria

| Tabla 18. Porcentaje de síntomas o signos principales | |
|--|-------------------|
| Síntoma o signo | Porcentaje |
| Disnea | 90.5 |
| Cardiomegalia | 33,3% |
| Edema de miembros inferiores | 28.6 % |
| Edema agudo de pulmón | 12% |
| Disnea paroxística nocturna | 7.1% |
| Anasarca | 2,4% |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

En la tabla 19 se muestra el número y el porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de Framingham (definido por dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores) en los grupos fracción de eyección positiva y negativa para Insuficiencia Cardíaca sistólica.

| Tabla 19. Tabla cruzada de los criterios de Framingham con el Ecocardiograma | | | | |
|---|-------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| | | Ecocardiograma | | Total |
| | | Positivo para IC (< 55%) | Negativo para IC (>=55%) | (n) |
| Criterios de Framingham | Si | 6 (14.3%) | 4 (9.5%) | 10 |
| | No | 0 (0%) | 32 (76.2%) | 32 |
| | Total | 6 | 36 | 42 |

Fuente: base de datos

Elaborado: investigadores

En base a la tabla 19 se determinó la sensibilidad y valores predictivos de los criterios de Framingham las cuales se muestran en la tabla 20.

| Tabla 20. Estadísticas de los criterios de Framingham | |
|--|----------------------------|
| Sensibilidad | 100% (IC 95%: 91,67-100) |
| Especificidad | 88,8% (IC 95%: 77,23-100) |
| Valor predictivo + | 60% (IC 95%: 24.64-95.3) |
| Valor Predictivo - | 100% (IC 95%: 98,4-100) |
| Índice de validez | 90.48% (IC 95%: 80.41-100) |

Fuente: base de datos

Elaborado: investigadores

En la tabla 21 se resume los diferentes valores de la estadística descriptiva según el género con relación a nuestras variables.

| Tabla 21. Características generales de la población dividida por grupos de género | | |
|--|-----------------------|----------------------|
| | Femenino | Masculino |
| (n=42) | 21 (50 %) | 21 (50 %) |
| Promedio de edad. | 73,9 (40-93) | 65,86 (26-97) |
| Promedio de NT-Pro-BNP (pg/mL) | 3271,07 (10,32-11829) | 4390,90 (7,86-32805) |
| Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca por ecocardiograma. | | |
| Cardiomegalia. | 4,8% | 23,8% |
| Disnea. | 28,6% | 38,1% |
| Edema de miembros inferiores. | 90,5% | 90,5% |
| Disnea paroxística nocturna | 33,3% | 23,8% |
| Edema agudo de pulmón | 0% | 14.3% |
| Infección. | 4.8% | 19% |
| | 23,8% | 42,9% |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

En la tabla 22 se muestran las causas de infección encontradas en el estudio. La categoría otros incluye infecciones herpéticas, celulitis y EPOC sobreinfectado.

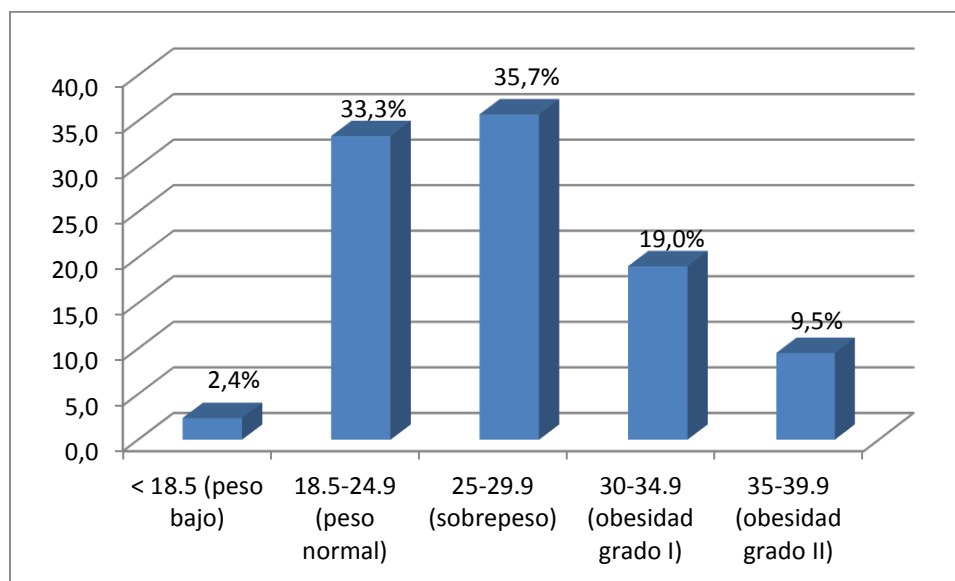
| Tabla 22. Causas de infección. | |
|---------------------------------------|-------------------|
| Infección | Porcentaje |
| Neumonía de la comunidad | 30,77% |
| Infección de vías urinarias | 30,77% |
| Otros | 38,46% |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Se analizó el índice de masa corporal (IMC) en la población general y por grupo de género (Gráficos 2 al 4). En el grupo masculino y femenino el 33,3% tienen el peso dentro de rangos normales.

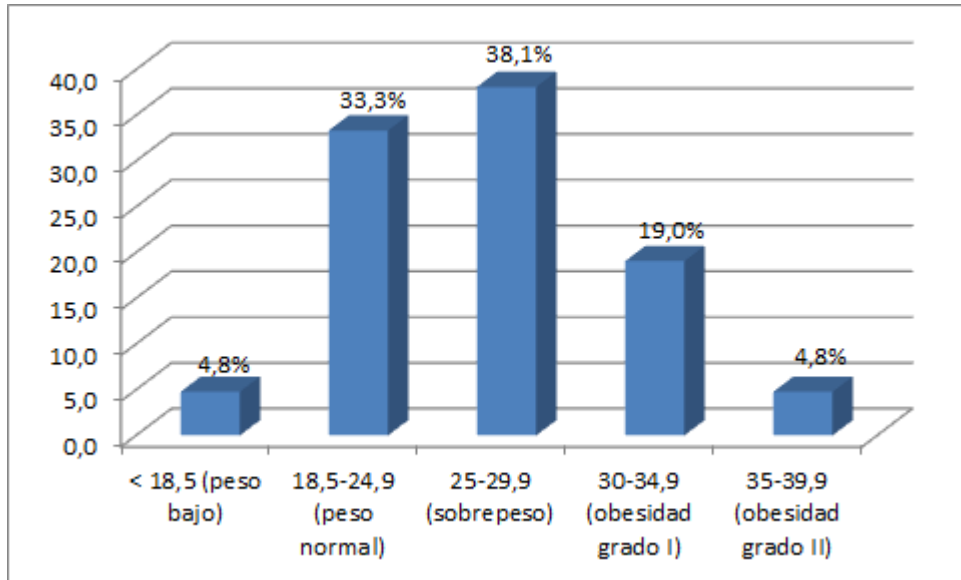
Gráfico 2. Categorías de índice de masa corporal



Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

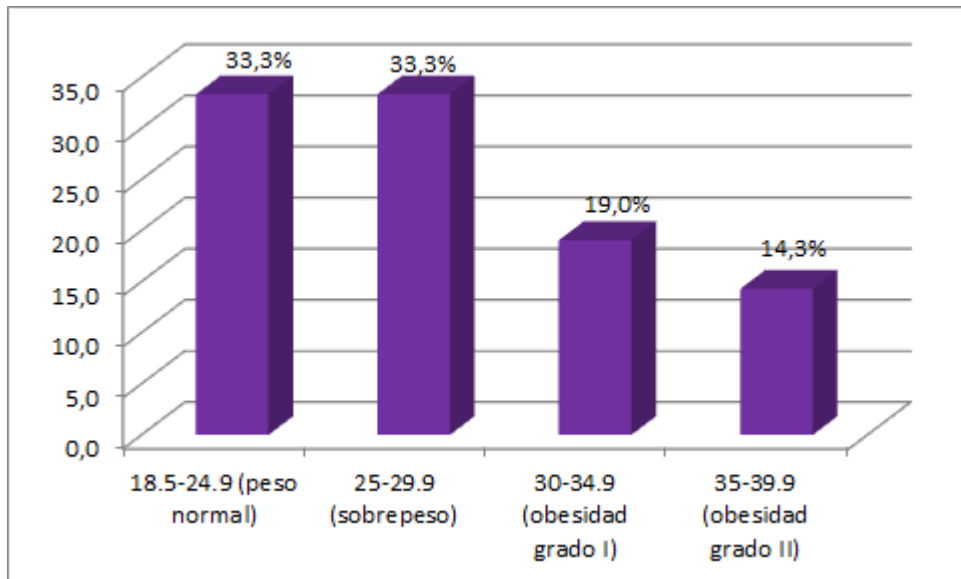
Grafico 3. Categorías de índice de masa corporal en el género masculino (kg/m²)



Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Grafico 4. Categorías de índice de masa corporal en el género femenino (kg/m²)

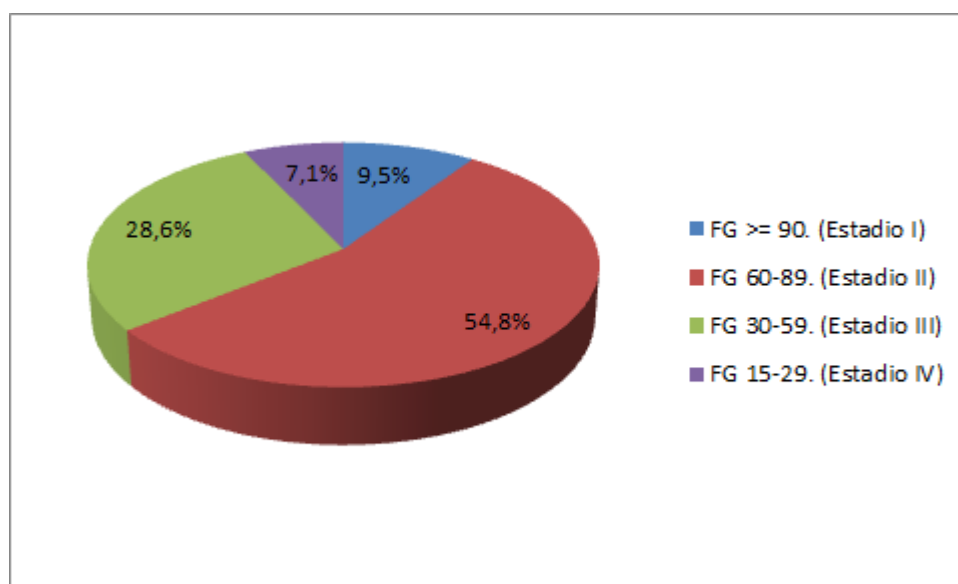


Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Una de las variables estudiadas fue la función renal para lo cual se realizó el cálculo de la filtración glomerular por MDRD en cada participante. En el grafico 6 se muestra los porcentajes de las categorías de función renal. Como se puede notar, el 90,5 % de los pacientes tienen algún grado de disfunción renal.

Grafico 5. . Categorías de tasa de filtración glomerular calculadas con MDRD (mL/min/1,73 m2)



Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Para el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca izquierda se midió el nivel de NT-Pro-BNP sérico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En la tabla 23 se muestra el porcentaje de valores positivos y negativos de NT-Pro-BNP y de fracción de eyección encontrados en el estudio. De la tabla se obtiene que el 71.4% o 30 de los pacientes tuvo un NT-Pro-BNP mayor a 300pg/ml. Así como 6 pacientes tuvieron una fracción de eyección menor a 55% es decir un 14.3 de la población estudiada.

Tabla 23. Número y Porcentaje de resultados positivos y negativos de NT-Pro-BNP y la fracción de eyección

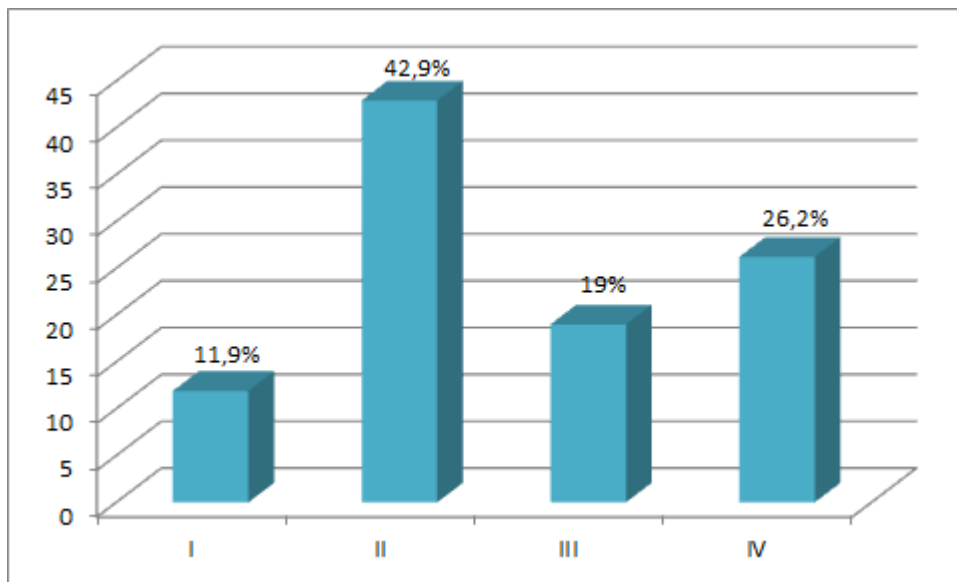
| Variable | Positivo | Negativo |
|----------------------------|------------|------------|
| NT-Pro-BNP >300pg/ml | 71,4% (30) | 28,6% (12) |
| Fracción de eyección < 55% | 14,3% (6) | 85,7% (36) |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Se valoró la clase funcional según la escala de la NYHA (grafico 6). Se encontró que el 42,9% de los pacientes cumplieron los criterios de la clase II, y por lo tanto fue la clase funcional más frecuente del estudio.

Grafico 6. Clase funcional según la NYHA

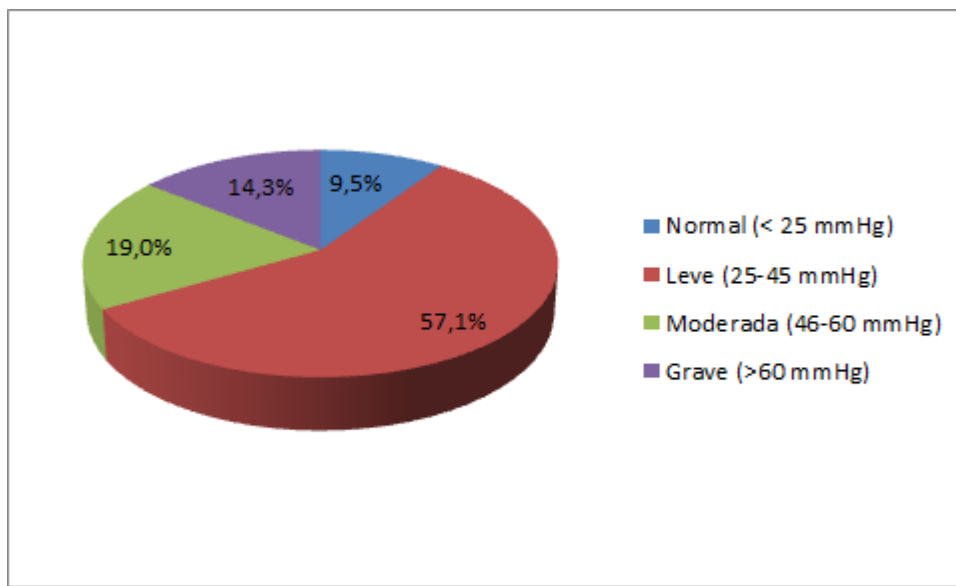


Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Mediante ecocardiografía se midió la presión pulmonar sistólica (Gráfico 7). El 9,5% de los pacientes presentaron un valor dentro de rangos normales.

Gráfico 7. Categorías de presión pulmonar



Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

5.2 ANÁLISIS MULTIVARIAL.

Se realizó una tabla de 2x2 para comparar el NT-Pro-BNP y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), la cual se muestra a continuación (tabla 24):

| Tabla 24. Tabla cruzada (NT-Pro-BNP vs Fracción de eyección) | | | |
|---|--------------------|---------------------|------------|
| | FE < 55% | FE >= 55% | (n) |
| NT-Pro-BNP >= | 6 | 24 | 30 |
| 300 | | | |
| NT-Pro-BNP < | 0 | 12 | 12 |
| 300 | | | |
| Total | 6 | 36 | 42 |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

En base a la tabla 24 se determinó las estadísticas de prueba diagnóstica las cuales se muestran en la tabla 25.

| Tabla 25. Estadísticas de prueba diagnóstica para NT-Pro-BNP | |
|---|------------------------------|
| Sensibilidad | 100% (IC 95%: 91,67-100) |
| Especificidad | 33,33% (IC 95%: 16,55-50,12) |
| Valor predictivo + | 20% (IC 95%: 4,02-35,98) |
| Valor Predictivo - | 100% (IC 95%: 95,83-100) |
| Índice de validez | 42,86% (IC 95%: 26,70-59,01) |
| Índice de Youden | 0,33 (IC 95%: 0,18-0,49) |
| Razón de verosimilitud + | 1,50 (IC 95%: 1,19-1,89) |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson acompañada de su valor p para determinar la asociación entre el NT-Pro-BNP y las variables más importantes del estudio. Los resultados se muestran en la tabla 26.

| Tabla 26. Asociación entre el NT-Pro-BNP y las principales variables del estudio | | |
|---|---------------------|----------|
| Variable | Chi-Cuadrado | P |
| Fracción de eyección | 2,8 | 0,094 |
| IMC | 7,052 | 0,217 |
| Presión pulmonar | 2,596 | 0,458 |
| Infección | 4,725 | 0,030 |
| Tasa de filtración glomerular | 3,723 | 0,293 |
| Cardiomegalia | 2,100 | 0,147 |
| Disnea | 0,995 | 0,319 |
| Edema de miembros inferiores | 0,105 | 0,746 |
| Clase funcional NYHA | 3,354 | 0,340 |

Fuente: Base de datos

Elaborado: investigadores

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en Ecuador a una altitud de 2831 metros que compara el NT-Pro-BNP con el Ecocardiograma en el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.

Clásicamente el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca se lo ha hecho en base al cuadro clínico y al ecocardiograma; sin embargo, en la última década con la aparición de nuevos marcadores de stress cardíaco como son los péptidos natriuréticos, existen opciones costo-efectivas para el tamizaje temprano de la enfermedad. Permitiendo una mejor selección de los pacientes candidatos que se beneficiarían del Ecocardiograma y de esta forma ahorrar costos en salud pública.

Este estudio tuvo una distribución homogénea en cuanto al género ya que de los 42 pacientes estudiados el 50% fueron hombres y el 50% restante fueron mujeres, con una población mayoritariamente adulta mayor, con un promedio de edad de los 65.86 y los 73.9 años en hombres y mujeres, respectivamente. El 35.3% de los participantes presentó sobrepeso y apenas un 2,4% presentó peso bajo.

De los 42 pacientes, 10 (23.8%) cumplieron los criterios de Framingham (definido por 2 criterios mayores o dos criterios menores y un mayor) para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER), confirmándose que la sensibilidad de los criterios de Framingham es alta, no así su especificidad.

El síntoma principal de ingreso al estudio fue la disnea el cual se encontró en el 90.5% de los casos, seguido de cardiomegalia en un 33.3 % y finalmente edemas con un 28.6%. La

clase funcional predominante en nuestros pacientes con un 42.9% fue el NYHA II seguido en un 26.2% del NYHA IV.

El 90.5% de nuestra población tuvo cierto grado de insuficiencia renal, lo que se explicaría por la edad avanzada de los participantes con una edad promedio de 69.88 años.

En nuestra población de estudio se encontró que el promedio del NT-Pro-BNP fue de 4390.90 pg/ml para los hombres y de 3271.07 pg/ml para las mujeres, lo que implica que la población de nuestro estudio refleja un NT-Pro-BNP por encima del punto de corte independientemente de la etiología.

El Gold estándar para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca sistólica es la medición de la fracción de eyección por Ecocardiograma, encontrándose en la población de nuestro estudio una fracción de eyección por debajo del 55% en el 14.3% de los participantes y de estos el 100% tuvo un NT-Pro-BNP por encima del punto de corte, es decir que el 14.3% de la población estudiada tuvo el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.

A partir de la tabla 2*2 se calculó las estadísticas de prueba diagnóstica encontrándose un 100% de sensibilidad y de valor predictivo negativo, traducándose que la prueba es útil para captar pacientes enfermos, con un 100% de probabilidad para catalogar como sano a un paciente, si la prueba es negativa.

La especificidad y el valor predictivo positivo se encontraron en torno al 33.33 y 20% respectivamente, lo que nos indica que el NT-Pro-BNP no es útil como prueba confirmatoria, lo que conlleva que frente a un NT-Pro-BNP positivo el siguiente paso es el ecocardiograma para confirmar el diagnóstico.

Los resultados encontrados en este estudio son comparables a estudios internacionales como se muestra a continuación (tabla 27):

| Tabla 27. Comparación del NT-Pro-BNP obtenida con otros estudios | | | | |
|---|---------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Estudio | Sensibilidad | Especificidad | Valor Predictivo + | Valor Predictivo - |
| Nuestro estudio (n=42) | 100% | 33.33% | 20 | 100 |
| Fuat (65), 2006 (n=297) | 94%. | 40% | 48% | 92% |
| Goode (66), 2008 (n=427) | 100%. | 47% | 8.8% | 100% |
| Behnes (67) , 2009 (n= 401) | 96%. | 48% | 45% | 96 |
| Roberts (47), 2015 (n=15263) | 99% | 43% | 64% | 98% |

Fuente: The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta- analysis in the acute care setting.

Autor: Roberts E, et al.

Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson acompañada de su valor p para determinar la asociación entre el NT-Pro-BNP y fracción de eyección con una $p=0.094$, lo que nos indica que el NT-Pro-BNP es independiente de la fracción de eyección así como de la hipertensión pulmonar ($p=0,458$) y la tasa de filtración glomerular ($p=0,293$), este último no es equiparable a lo encontrado por Valdebenito et al (68), ya que en nuestro estudio se incluyó a todos los

pacientes independiente de la tasa de filtrado glomerular, excluyéndose a los pacientes con clereance menor a 15ml/min.

La única relación estadísticamente significativa es con la presencia de infecciones, indicándonos que el NT-Pro-BNP se eleva en presencia de algún foco infeccioso ($p=0.030$), dato que lo confirma Rudiger A. et al, en los pacientes con sepsis (69).

CONCLUSIONES

- El NT-Pro-BNP tiene una alta sensibilidad por lo que debe ser usada como prueba de tamizaje en pacientes con sospecha de Insuficiencia Cardíaca izquierda.
- Debido a la baja especificidad del NT-Pro-BNP si hay un resultado positivo es necesario confirmar con ecocardiografía.
- El alto valor predictivo negativo indica que si el NT-Pro-BNP es negativo se puede excluir el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca sin necesidad de pruebas adicionales.
- Los resultados obtenidos en este estudio son equiparables a los obtenidos en grandes series como en el metanálisis de Roberts et, al.
- La prevalencia de Insuficiencia Cardíaca que se obtuvo en este estudio es relativamente más alta que en países desarrollados.

RECOMENDACIONES

- Recomendamos no realizar estudios adicionales de laboratorio ni de imagen en pacientes en quienes se sospeche de Insuficiencia Cardíaca con un NT-Pro-BNP negativo.
- Es necesario en los próximos estudios aumentar el número del tamaño de la muestra.
- Recomendamos realizar estudios que evalúen la elevación del NT-Pro-BNP en insuficiencia renal e hipertensión pulmonar con las cuales no se encontró asociación estadísticamente significativa en este estudio.
- Recomendamos buscar causas no cardíacas en los pacientes con un NT-Pro-BNP negativo.
- Recomendamos un nuevo estudio que relacione el NT-Pro-BNP con Insuficiencia Cardíaca diastólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancy C, Jessup M, Bozhkurt B, et al. Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013 Octubre; 128(1810).
2. Quispe A. Calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garces Quito; durante los meses de Febrero a Abril del 2011, mediante la aplicación del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. 2011th ed. Quito; 2011.
3. Hobbs F, Doust J, Mant J, Cowie M. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart*. 2010; 96: p. 1773–7.
4. Remes J, Miettinen H, Reunamen A, Pyraola K. Validity of clinical diagnosis of Heart failure in primary care. *Eur Heart J*. 1991; 12(315–21).
5. Collinson P. Determinación de péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con insuficiencia cardiaca: ¿autopista o carretera secundaria? *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(355–7).
6. Kim H, Januzzi Jr J. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011; 123(2015–9).
7. Baggish A, Van Kimmenade R, J. J. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol*. 2008; 101(Suppl A:A43–8.).
8. Januzzi J, Van Kimmenade , Lainchbury 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. *EurHeart J*. 2006; 27:330–7.

9. Collinson P. The cost effectiveness of B-type natriuretic peptide measurement in the primary care setting—a UK perspective. *CongestHeartFail*. 2006; 12: 103–7.
10. Ferrandis MJ, Ryden I, et al. Ruling out cardiac failure: Cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography. *Ups J Med Sci*. 2013;: p. 75-79.
11. Jessup M, Abraham W, Casey D, Feldman A, Francis G, Ganiats T. ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation*. 2009;(119): p. 1977–2016.
12. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10): p. 938.e1-e59.
13. Roger V. Epidemiology of Hearth Failure. *Circ Res*. 2013; 113(646-659).
14. Go A, Mozaffarian D, Roger V, et al. Heart Disease and Stroke Stadistics—2014 Update. *Circulation*. 2014; 129(e28-e292).
15. Hernández E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardiaca en latinoamérica. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64((Supl 2)): p. 34-43.
16. INEC. Estadísticas de nacimientos y defunciones (generales y fetales). [Online].; 2013 [cited 2015 02 20. Available from: .
17. Kasper D, Hauser S, L J, et al. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 1501st ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
18. McMurray J. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010; 362: p. 228-238.

19. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: p. 456-466.
20. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;(28): p. 1-39.
21. Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: p. 1440-1463.
22. Colucci W. Uptodate Waltham, MA. [Online].; 2014 [cited 2015 Diciembre 15. Available from: http://www.uptodate.com/contents/ace-inhibitors-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-therapeutic-use?source=search_result&search=falla+cardiaca+IECAS&selectedTitle=1~150.
23. Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Medica. 10th ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2004.
24. Cué J, Meave A, Guadalajara J. Estimación del estrés parietal sistólico del ventrículo. *Arch Cardiol Mex.* 2005 ener/mar; 75(1): p. 63-70.
25. Harrison T, Resnick W, Wintrobe M. Harrison. Principios de Medicina Interna. Decimo octava ed. Longo D, Fauci A, editors. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.; 2012.
26. Reyes J, Zarain-Herzberg A. Function and role of the sarcoplasmic reticulum in heart disease. *Arch Cardiol Mex.* 2006 Oct-Dec; 76(4): p. 18-32.

27. Towbin J. INHERITED CARDIOMYOPATHIES. *Circ J.* 2014; 78(10): p. 2347–2356.
28. Fatkin D, Graham R. Molecular Mechanisms of Inherited Cardiomyopathies. *Physiol Rev.* 2002; 82: p. 945–980.
29. Butanda A, Guevara A, Matuz D, Mares D, Lara R. La bomba de calcio SERCA2 y la calsecuestrina en el corazón: mecanismos transcripcionales que regulan su expresión. *Mensaje Bioquímico.* 2014; XLI: p. 175-196.
30. Garcia G, Mejia O, García A, Gaitan A. Esenciales en biología, patobiología y bioclínica del oxido nitrico. *MÉD. UIS.* 2009; 22(1): p. 41-54.
31. Dias R, Negrão C, Krieger M. Óxido Nítrico y Sistema Cardiovascular: Activación Celular, Reactividad Vascular y Variante Genética. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(1): p. 68-75.
32. Eng-Ceceña. Biología molecular de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex.* 2007; 77(4): p. 94-105.
33. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008 Mayo; 358: p. 2148-59.
34. Rodríguez J, Gallardo G. Bases moleculares de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex.* 2006; 76(4): p. 10-17.
35. Venugopal , Deveraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic-role. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14: p. 33-7.
36. Fruchart J. Últimos conocimientos sobre los PPAR α . *Clin Invest Arterioscl.* 2002; 14(4): p. 217-8.
37. Patrick M, Willian C. The natural history of congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23; 285(26): p. 1441-6.

38. López J, Almazán R, Pérez De Juan Romero M, González J. Factores pronósticos de mortalidad de la insuficiencia cardíaca en una cohorte del noroeste de España. Estudio EPICOUR. Rev Clin Esp. 2010; 210(9): p. 438-47.
39. Pappasa L, Filippatosb G. Congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca aguda: de la hemodinámica a la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera alveolocapilar. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(9): p. 735–738.
40. Guarderas C, Montenegro R, Sánchez J, Mayorga G, Ramírez H, Renteria E. Fisiopatología Integrada. I ed. Quito: Centenario; 1994.
41. Braunwald E. Tratado de Cardiología. 7th ed. Madrid: Elsevier España SA.; 2006.
42. Colucci W. Uptodate Waltham, MA. [Online].; 2015 [cited 2015 Diciembre 16. Available from: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?source=search_result&search=avaluacion+sosopecha+de+falla+cardiaca&selectedTitle=6~150.
43. Almenar Bonet , Martínez-Dolz. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol Supl. 2006; 6:15F-26F.
44. Han-Na K, James L, Januzzi J. Determinación del péptido natriurético en la insuficiencia cardiaca. Circulation. 2011;(123:2015-2019).
45. Pescarmona G. Serum BNP and NT-pro-BNP. [Online].; 2014 [cited 2016 Enero 12. Available from: <http://flipper.diff.org/app/items/info/6791>.
46. Colucci W, Chen H. Uptodate Waltham, MA. [Online].; 2014 [cited 2015 10 10. Available from: http://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-heart-failure?source=search_result&search=pro+bnp&selectedTitle=1~94.

47. Roberts E, Ludman A, Dwolzynski K, Al-Mohammad A, Cowiw M, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015 Mar; 4(350).
48. Verdú J, et al. Punto de corte ó ptimo de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. *Revista Española Cardiología*. 2012 Abril; 65(7).
49. Dokainish H, Zoghbi W. Comparative accuracy of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *America Journal of Cardiology*. 2004 Mayo; 93(9).
50. Castaño I, Slon M, García. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. *NefroPlus* 2009. ; 2(1): p. 17-30.
51. Slavador B, Rodríguez L, Güell R, Álvarez V, Sanz H, et al. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. *Nefrología*. 2013; 33(4): p. 552-63.
52. Pitt B, Pfeffer M, et a. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014 April; 370(15): p. 1383-92.
53. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355(9215): p. 1575.
54. Garcia S, Parodi R. Tos y Angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: ¿siempre es culpable la medicación? *Rev Argent Cardiol*. 2011; 79: p. 157-163.

55. Group DI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336(8): p. 525.
56. Reyes L, Zarain–Herzberg A. Terapia génica en la insuficiencia cardiaca. *Arch. Cardiol. Méx.* 2009 abr./jun.; 79(2): p. 147-156.
57. Borlaug B, Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011 Marzo; 32(6): p. 670-679.
58. Fernández , Díaz P. Pruebas diagnosticas: sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria.* 2010; 10: 120-124.
59. Ibáñez C. Salud Pública y algo mas. [Online].; 2012 [cited 2016 Enero 12. Available from: http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2012/02/29/133136.
60. Sánchez R, Echeverry J. Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. *Rev Fac Med UN Col.* 2001; 49(03): p. 175-180.
61. Mueller T, Gengenhuber A, Poelz W, M. H. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in emergency diagnosis of heart failure. *Heart.* 2005 May; 91(5): p. 606-612.
62. Eckstein J, Potocki M, Murray K, Breidhardt T, Ziller R, Mosimann T, et al. Direct comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the diagnosis of patients with atrial fibrillation and dyspnoea. *Heart.* 2012; 98: p. 1518-22.
63. Roche. Roche Dialog. [Online].; 2015 [cited 2015 Diciembre 16. Available from: <http://e-labdoc.roche.com>.

64. Organización Mundial de la Salud. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. [Online]. [cited 2015 Enero 21. Available from: <http://www.puce.edu.ec/documentos/Consentimiento-Clinico.pdf>.
65. Fuat A, Murphy J, Hungin A, Curry J, Mehrzad A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *British Journal of General Practice*. 2006 Mayo; 56:(327–333.).
66. Goode K, Clark A, Cleland J. Ruling out heart failure in primary care: the cost-benefit of pre-screening using NT-ProBNP and QRS width. *Int J Cardiol*. 2008 Noviembre; 130(3): p. 426–437.
67. Behnes M, Brueckmann M, hmad-Nejad P, Lang S, Wolpert C, et al. Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal Pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. *Int J Cardiol*. 2009 Junio; 135(2): p. 165-174.
68. Valdebenito , Paredes A, Baeza R, Castro P, Jalil J. Utilidad diagnóstica del Péptido Natriurético tipo B en pacientes con. *Rev Chil Cardiol* 2014; 33: 51-57. 2014 Marzo; 33: p. 51-57.
69. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006; 34(8): p. 2140.
70. McMurray J. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10): p. 938.e1-e59.

ANEXOS:

Consentimiento informado para el estudio: Sensibilidad del NT-Pro-BNP comparado con la fracción de eyección del ecocardiograma en pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda atendidos en el Hospital Metropolitano (Quito, Ecuador) desde 1 de Julio hasta 30 de Noviembre del 2015

Investigadores:

- **Diego Escobar G.**
- **Andrés Suárez J.**

I. Información:

a. Introducción: En el siguiente documento le vamos a dar información e invitarle a participar en el estudio: Sensibilidad del NT-Pro-BNP comparado con el ecocardiograma en pacientes con Insuficiencia Cardiaca izquierda atendidos en el Hospital Metropolitano (Quito, Ecuador) desde 1 de Julio hasta el 30 de Noviembre del 2015.

Por favor, tómese el tiempo que considere necesario para leer esta hoja de consentimiento informado. En cualquier momento que desee puede hacer las preguntas que considere necesarias. No se olvide que su participación es voluntaria. Le agradecemos de antemano por su colaboración.

b. Propósito: La Insuficiencia Cardiaca es una enfermedad que hace que el corazón se debilite y, por lo tanto, tiene consecuencias graves en la salud de las personas. Para el diagnóstico de este padecimiento se utiliza con frecuencia un

estudio que se llama ecocardiograma, en el cual, mediante un aparato se ven los movimientos del corazón y se mide la fuerza de contracción de cada latido; esta última conocida como fracción de eyección, este procedimiento no implica dolor alguno y se lo realiza de forma externa, colocando un monitor en su pecho. Se considera que este método es el más exacto para llegar al diagnóstico. Lamentablemente, el ecocardiograma es un estudio caro y no está siempre disponible.

En los últimos años se han descubierto sustancias que se encuentran elevadas en la sangre de las personas con Insuficiencia Cardíaca. Una de estas sustancias se llama NT-Pro-BNP. De esta forma, con un examen de sangre se podría diagnosticar la enfermedad, lo que es más barato y accesible. En la presente investigación se quiere probar que medir los niveles de NT-Pro-BNP en la sangre de un paciente es igual de efectivo para el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca que el uso del ecocardiograma.

- c. Tipo de intervención:** A cada participante se le realizará un ecocardiograma y se le tomará una muestra de sangre para medir los niveles de NT-Pro-BNP.
- d. Selección de participantes:** Se invita a participar a los pacientes en los que se sospecha Insuficiencia Cardíaca o ya han sido diagnosticados de esta enfermedad anteriormente.
- e. Participación voluntaria:** Le recordamos que su participación en esta investigación es totalmente voluntaria y exenta de costos adicionales a los de su hospitalización. Tanto si elige participar o no, continuará recibiendo su tratamiento y todos los servicios que proporciona el Hospital Metropolitano. Su

médico tratante seguirá tratando su enfermedad con la misma calidad. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

- f. Procedimientos:** Una vez que nos dé su consentimiento para la participación en el estudio, se le realizará un ecocardiograma. Para esto un médico especialista, con la ayuda de un aparato, tomara varias imágenes de su corazón en movimiento y las analizará. Posteriormente, el personal de laboratorio o enfermería le toma una muestra de sangre de una vena del brazo. Se analizaran todos los resultados y se los comparará con los obtenidos en los otros participantes.
- g. Efectos secundarios y riesgos:** Tanto el ecocardiograma como el examen de sangre son procedimiento seguros que no se asocian a efectos secundarios o riesgos importantes. En el caso del examen de sangre, este se puede asociar a un leve dolor o en los días posteriores quizá la aparición de un pequeño moretón.
- h. Confidencialidad:** Toda información personal, así como los resultados que se obtengan del análisis de sus exámenes serán conocidos únicamente por el grupo de investigación.

II. Formulario de consentimiento:

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que se afecte mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

CI _____

Fecha _____

Nombre del investigador _____

Firma del investigador _____

CI _____

Fecha _____