



Universidad de Especialidades Espiritu Santo Facultad “Dr. Enrique Ortega Moreira” de Ciencias Médicas Escuela de Medicina

Título de la investigación:

ASOCIACIÓN DEL NT-PROBNP CON LA MEJORÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, PERTENECIENTES A LA UNIDAD DE FALLA CARDÍACA (CICCMA) EN LA CLÍNICA CARDIOCENTRO MANTA, EN EL PERÍODO AGOSTO 2017 – ENERO 2019

Título académico

Trabajo de Investigación que se presenta como requisito para el título de Médico

Autora: Anabelén Machuca León

Tutor: Dr. Luis Hallón Rodríguez

Samborondón, Septiembre del 2020

CARTA DE APROBACION DEL TUTOR

Guayaquil, 10 de Septiembre del 2020


Doctor

Pedro Barberan Torres

Decano de la facultad de medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Yo, *Luis Hallón Rodríguez* en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "ASOCIACIÓN DEL NT-PROBNP CON LA MEJORA CLÍNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, PERTENECIENTES A LA UNIDAD DE FALLA CARDÍACA (CICMA) EN LA CLÍNICA CARDIOCENTRO MANTA, EN EL PERÍODO AGOSTO 2017 – ENERO 2019" presentado por la alumna *Anabelén Lailing Machuca León*, egresada de la carrera de Medicina.

Mediante la presente, certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el honorable consejo de la Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.



LUIS HALLÓN RODRÍGUEZ
Médico - ELECTROFISIOLÓGICO
MSP Y FOLIO 2056 TP 2014
RENECYT 5032 P-15-00010

Dr. Luis Hallón Rodríguez

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado en primer lugar a mi familia, que siempre estuvo ahí; a mi mamá, que siempre me apoyo y me animaba en los momentos difíciles, a mi papá, quién me daba consejos y siempre me sacaba una sonrisa en cualquier situación, a mi hermana, quien me animaba cuando estaba triste y con quien siempre podía hablar de las peculiaridades que ocurrían en mi vida universitaria.

Dedico este trabajo a los mejores amigos que me pudo dar la universidad, Jaime Hidalgo y Krystel Garzón, por ese apoyo incondicional que siempre está presente, en cualquier momento, mi experiencia en estos años no hubiese sido la misma sin ellos.

Pero, sobre todo, quiero dedicar este trabajo a una persona que ya no está conmigo físicamente, pero a quien llevo en mi corazón todos los días, mi abuelito Pepe, quien cada noche y hasta su partida me llamaba y me decía lo orgulloso que estaba de mí, el Señor no permitió que estuviera a mi lado en la actualidad, pero sé que desde donde está me mira y me sonrío por estar tan cerca de mi objetivo.

Agradecimiento

Mi agradecimiento a la Clínica Cardiocentro Manta y al Dr. Alfredo Palacio, por permitirme realizar mi trabajo de investigación en sus instalaciones.

Al doctor Luis Hallón, cardiólogo del Hospital Luis Vernaza, por su ayuda y consejo en la realización de este proyecto

ÍNDICE

Introducción	1
CAPÍTULO 1: EI PROBLEMA	4
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	6
Justificación	8
Objetivo General	9
Objetivos específicos	10
Hipótesis	10
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	11
Historia de la Insuficiencia Cardíaca (IC)	11
Definición de Insuficiencia Cardíaca	12
Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca	14
Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca	16
Definición de péptidos natriuréticos	18
Definición y características de NT-proBNP	19
Factores que afectan a los péptidos natriuréticos	20
Uso Diagnóstico del NT-ProBNP	21
Uso pronóstico del NT-proBNP	22
Uso Terapéutico del NT-proBNP	23
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	26
Tipo de estudio	26
Localización	26
Población	27
Muestra y Criterios de inclusión y exclusión	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	28
Recursos Humanos	28
Recursos Materiales	28
Procedimiento/Investigación	28
Análisis de datos	29
Matriz de operacionalización de variables	30
Aspectos éticos y legales	37
Marco Legal	38

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS	39
Discusión	46
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	66
Anexo 1: Carta de aceptación de la clínica Cardiocentro Manta	66
Anexo 2: Carta al decano	67
Anexo 3: Cronograma de actividades	68
Anexo 4: Reporte de tutorías	71
Anexo 5: Reporte de Safe Assign	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	16
Tabla 2	40
Tabla 3	41
Tabla 4	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	42
Figura 2	43
Figura 3	43
Figura 4	44
Figura 5	45

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón de suministrar sangre y oxígeno suficiente a los tejidos periféricos para satisfacer la demanda metabólica, siendo así uno de los principales problemas de salud pública debido a su alta tasa de hospitalización. Para el diagnóstico y su pronóstico se utiliza muy frecuentemente la medición del NT-proBNP en relación con los síntomas y respuesta al tratamiento; el objetivo del presente estudio es relacionar los niveles del mismo con la evolución clínica en pacientes diagnosticados de la enfermedad.

El estudio es de alcance descriptivo, retrospectivo, diseño de corte transversal, realizado en la clínica Cardiocentro Manta, los datos fueron recolectados a partir de las historias clínicas, cuya población fue de 77 pacientes seleccionados diagnosticados con IC que recibían tratamiento para su enfermedad y presentaban mediciones de NT-proBNP basal y a los 6 meses.

Los resultados obtenidos demuestran que la comorbilidad más frecuentemente presentada fue la hipertensión arterial y que el 91% de los participantes recibían algún beta-bloqueante en su régimen terapéutico, referente a la FEVI, se observó que la medición basal fue de 38% en promedio y luego de 6 meses aumento en un 40%; en la medición del NT-proBNP basal y 6 meses después se encontró una reducción significativa, en la cual el primer grupo tenía un NT-proBNP promedio de 3.24 y este disminuyó después del tratamiento a una media de 3.06, demostrando que el 30% presentó una mejoría.

Como conclusión, se demostró la eficacia del NT-proBNP como marcador biológico para el monitoreo clínico en pacientes con IC donde predomina FEVI conservada y que su variación tiene relación con cambios en la clase funcional NYHA de estos pacientes.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un estado fisiopatológico que se caracteriza por disfunción ventricular desatada por múltiples causas y que se considera el estadio final de múltiples mecanismos compensadores ante la imposibilidad del corazón para mantener la presión arterial necesaria para la perfusión de órganos adecuada(1).

Es un gran problema médico y económico a nivel mundial, puesto que aproximadamente el 1-2% de gastos en salud pública se destinan a pacientes que se encuentran bajo manejo terapéutico de esta entidad. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca ha incrementado en las últimas décadas, no obstante, se prevee que va a continuar en aumento debido a una mayor proporción de adultos mayores en la población, dada las mejores tasas de supervivencia de pacientes con afecciones como hipertensión y diabetes, que desencadenan el desarrollo de IC(1).

Se estima que en la actualidad el 0.4 - 2.2% de la población en países industrializados padecen de insuficiencia cardiaca(2), con un aproximado de 500000 – 60000 casos nuevos diagnosticados anualmente. Importante considerar que la IC afecta de manera especial a la población mayor a 65 años de edad, cuyo impacto es bastante marcado ya que representa el 80% de las hospitalización relacionadas con IC y 90% de muerte relacionada a IC(3).

Cabe recalcar que la IC empeora de manera grave la calidad de vida del paciente, al generar frecuentes hospitalizaciones. La prevención es imprescindible, y ante esto se ha destacado que existe un menor riesgo de

desarrollar IC en pacientes con peso normal, que realizan actividad física con regularidad, tienen consumo moderado de alcohol, no consumen tabaco y que mantienen una dieta adecuada en la que incluyen variedad de frutas y vegetales. Sin embargo, en los casos incidentes, un manejo integral con seguimiento exhaustivo de este complejo síndrome clínico resulta crucial para evitar deterioro progresivo en el paciente(4).

Una herramienta de laboratorio de alta utilidad para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con IC son los péptidos natriuréticos. Si bien se conoce que existen 3 familias de péptidos natriuréticos, se ha determinado que los de tipo B proveen mayor utilidad clínica, existiendo a su vez 3 formas mayoritarias que son el BNP, NT-proBNP y proBNP. Son moléculas producidas en aurículas y ventrículos, siendo el ventrículo izquierdo la fuente principal y su aumento de producción ocurre ante la presencia de disfunción ventricular. Dada la vida media de 70 minutos del NT-proBNP superior a la del BNP de 21 minutos, es la forma que clínicamente tiene interés y se mide en la práctica(5).

Se conoce que todo incremento de los niveles de NT-proBNP se deben interpretar, no solo como apoyo diagnóstico, sino también como una alerta que aporta información de riesgo tanto a corto y medio plazo, que a su vez debe ser correlacionado al cuadro clínico que presenta el paciente. Es claro que cualquier elevación de su concentración indica mayor riesgo de complicaciones y posiblemente peor evolución clínica. Sin embargo, también es importante descartar otras causas que pueden precipitar variaciones de esta molécula como lo son la sepsis y tromboembolia pulmonar. Una de las aplicaciones de gran importancia es la de relacionar los niveles de péptidos natriuréticos con la optimización del tratamiento farmacológico y permitir un mejor seguimiento de la enfermedad cardíaca(5). Si bien es cierto que los distintos estudios que se han realizado

hasta la actualidad indican que hay disminución de los niveles de NT-proBNP posterior al tratamiento adecuadamente instaurado; es importante notar que no todos han obtenido sus resultados bajo significancia estadística óptima. Considerando esto, es relevante evaluar la evolución clínica en conjunto a los niveles de NT-proBNP para determinar la utilidad de este marcador en una determinada población.

CAPÍTULO 1: EI PROBLEMA

Antecedentes

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para suministrar a los tejidos periféricos la cantidad necesaria de sangre y oxígeno para satisfacer sus demandas metabólicas (6). La IC es un problema de salud pública ya que resulta ser la principal causa de hospitalización de personas mayores de 65 años (7).

El uso de biomarcadores como el péptido natriurético cerebral y su marcador molecular inactivo (NT-ProBNP) han sido de uso en el diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca (7). Múltiples estudios, indican que estos péptidos natriuréticos son efectivos para redefinir el riesgo predictivo para enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo convencionales de tal manera que han ayudado a mejorar el paradigma acerca de la IC (8).

La reducción de los péptidos natriuréticos está asociada con la reducción de la mortalidad y morbilidad de los pacientes mientras que el aumento de los mismos ha sido asociado a pobres desenlaces (9). Acerca de este tema existen varios estudios, de diferente tamaño y diseño que intentan probar esta hipótesis, con resultados mixtos, debido a varias limitaciones en los mismos (10).

En el 2016, el *American College of Cardiology* realizó un estudio cuyo propósito era observar las implicaciones pronósticas sobre los cambios del NT-proBNP en pacientes con IC en tratamiento médico, aunque no hubo una interacción significativa entre el tratamiento y el cambio en los niveles del biomarcador, se observó que aquellos pacientes que tenían una reducción significativa del mismo, disminuían su riesgo futuro de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (9).

En el 2017, se realizó el estudio *Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure* (TIME-CHF), en el que emplearon de indicador el NT-proBNP para el tratamiento en un grupo y seguimiento de síntomas en otro, cuyo resultado fue neutral, pero se apreció que si había un beneficio significativo en el grupo donde fue usado el biomarcador, en donde también hubo efectos positivos en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (11).

Otro artículo, publicado en el 2018 se realizó el seguimiento de los niveles de NT-ProBNP en 15 pacientes entre 40 y 70 años de edad. Se evaluó el antes y el después del tratamiento para IC durante un período de 90 días. Los resultados demostraron que sí hubo un descenso en los niveles de NT-ProBNP según variables clínico- epidemiológicas como la edad, que a su vez se relaciona con una mejoría en la función cardíaca (12).

En el 2018, se publicó un estudio que enroló a 563 pacientes en los que se podía medir tanto el BNP como el NT-proBNP en plasma en el cual fue posible realizar un seguimiento. El primer punto de corte fue un evento mayor, ya fuese hospitalización o muerte por descompensación en el cual los niveles de los biomarcadores estuvieron elevados en aquellos pacientes que alcanzaron este primer punto de corte versus los que no lo hicieron. De igual manera, la conclusión a la que llegaron los autores fue que estos péptidos eran fuertes predictores de muerte y rehospitalización en IC (13).

La relación entre el seguimiento con el NT-proBNP y la mejoría de la FEVI en pacientes con IC con fracción de eyección reducida, este demuestra que hubo una mejoría en la fracción de eyección (FE) >50% en 22 pacientes y 40-49% en 47 pacientes y que también hubo una disminución de los niveles base del biomarcador, mientras que en aquellos con FE preservada no hubo un cambio significativo(14,15).

Planteamiento del problema

La insuficiencia cardíaca (IC) es considerada como una epidemia que amenaza la vida, la cual afecta alrededor de 26 millones de personas en el mundo, con una supervivencia a los 5 años del 50%, una morbilidad, mortalidad y gastos sanitarios considerables (9). Según lo estudiado por Savarese et al, la IC fue responsable de un gasto en salud de 31 millones de dólares que corresponde a más del 10% del total de gasto en salud en los Estados Unidos. Se sostiene que para el 2030 los gastos aumentarían en un 130% (10).

Alrededor de 5.7 millones de personas en los Estados Unidos de América presentan IC y en Europa los números también van en ascenso, en lo que refiere a Asia, alrededor de 500.000 casos nuevos son reportados cada año, lo que hace de esta enfermedad un gran problema en el área de la salud pública (16).

La prevalencia de esta enfermedad afecta más a hombres, entre los cuales, aquellos entre las edades entre 50 – 59 años son perjudicados en una relación de 8:1000, mientras que en los pacientes entre 80 – 89 años, estos números aumentan, damnificado en una proporción de 66:1000 (17).

En Ecuador, en el 2015 fue estimado que el 7.8% de la población sufre de alguna enfermedad al corazón, lo cual conlleva a una pérdida significativa de la calidad de vida, al igual de una carga económica difícil, ya que el costo total se encontró alrededor de 1.5 billones de dólares (18).

El uso de los biomarcadores, BNP y NT-ProBNP para el pronóstico de esta enfermedad y las conclusiones a las que han llegado estos autores son alentadoras, ya que en su mayoría lo ubica como un buen predictor de mortalidad, otros eventos cardíacos y mejoría clínica tras el tratamiento médico (19).

Los péptidos natriuréticos demuestran ser de gran utilidad, es de interés el conocer si las variaciones en los niveles de NT-ProBNP están

asociados a una mejoría clínica en pacientes con IC, para la estratificación de la enfermedad o el seguimiento de la misma.

Justificación

Los péptidos natriuréticos (PN), se han convertido en una herramienta de laboratorio con importantes repercusiones en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de pacientes con IC. Su uso afecta a diferentes ámbitos asistenciales y a diferentes profesionales, tanto en la atención primaria como en la especializada. Por todo ello, el uso correcto de los PN tiene implicaciones tanto en el paciente como para el sistema sanitario, más si se considera el carácter epidémico de la IC (20).

La sensibilidad del NT-proBNP es alta (77% con un valor de corte de 1.335 pg/mL), especificidad alta (92%) con valores predictivos, tanto positivos (94%) como negativos (68%) de gran significancia (11). Constituye una herramienta muy útil para la toma de decisiones, en lo que respecta al tratamiento general de estos pacientes.

Sin embargo, la información sobre el uso de este biomarcador en Ecuador es limitada, pues no todos los centros cuentan con la determinación de los mismos, razón por la cual considero importante el realizar esta investigación, ya que, si los resultados son fructíferos, su

incorporación contribuirá a una mejor evolución y seguimiento de los pacientes con IC.

En Ecuador, esta patología se encuentra dentro del grupo de enfermedades no transmisibles, según el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). Razón por la cual el presente trabajo está dirigido al sector de la salud pública, pues los PN se podrían incorporar en nuestras instituciones dentro de los protocolos de tratamiento de los pacientes con IC, reduciendo los costos por atención médica e ingresos hospitalarios.

La presente investigación se realiza en la Clínica Cardiocentro Manta, ya que se recibe un número significativo de pacientes con IC provenientes de Manabí, Santo Domingo y Esmeraldas. Es un centro pionero de primera categoría en lo que refiere a patologías cardíacas, a su vez cuenta con un equipo médico especializado en el manejo de pacientes que presentan esta patología y de equipamiento de laboratorio necesario para la determinación de NT-proBNP de manera rápida y eficiente.

Objetivo General

Relacionar los niveles de NT-proBNP con una evolución clínica satisfactoria en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca pertenecientes a la Unidad de Falla Cardíaca en la Clínica Cardiocentro Manta durante Agosto 2017 a Enero 2019.

Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes del estudio desde un enfoque clínico-epidemiológico.
- Evaluar los valores de NT-proBNP de los pacientes al momento de la consulta y en el control a los seis meses.
- Comparar los valores del FEVI de los pacientes al momento de la consulta y en el control realizado a los seis meses.

Hipótesis

La disminución en los niveles de NT-proBNP después del tratamiento médico, se relaciona con la mejoría clínica de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

Historia de la Insuficiencia Cardíaca (IC)

La historia de la IC traza un camino a partir de los registros más antiguos de las prácticas de curación humana hace varios milenios, serpenteando a través de varios modelos cambiantes de fisiología, enfermedad y salud (21). Se cree que el caso más antiguo, identificado de esta esta enfermedad se descubrió en una tumba saqueada en el Valle de las Reinas por el italiano Ernesto Schiaparelli, la fecha estimada de los restos es de 3500 años atrás, pertenecientes al Faraón Thutmose III (1479-24 BC). Andreas Nerlich, un patólogo alemán descubrió la presencia de un edema pulmonar, que atribuyó a una insuficiencia cardíaca (22).

Sin embargo, el avance más significativo sobre la insuficiencia cardíaca apareció entre 1940 y 1960, con la introducción del cateterismo cardíaco y la cirugía cardíaca, ya que esto permitió la caracterización de varias formas de enfermedades estructurales del corazón, tanto congénita como reumática; no obstante, estos avances no daban no resolvían los desafíos clínicos y etiopatogénicos de esta enfermedad, dado que en ese tiempo patologías como la hipertensión, enfermedad isquémica cardíaca y cardiomiopatías dilatadas estaban surgiendo como causas mayores de IC (21).

En 1980, hubo un cambio de dirección, dado que se catalogó a la IC como una enfermedad neuroendocrina; como consecuencia, se introdujeron exitosamente como parte del tratamiento, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs); que disminuían el riesgo de

muerte y hospitalizaciones y los bloqueantes beta; que mejoraba paradójicamente la fracción de eyección, elimina síntomas y reducía el riesgo de mortalidad y hospitalización, posteriormente se presentaron nuevos fármacos como los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y los bloqueantes del receptor de angiotensina(21).

En 1990 se tomaron en cuenta los beneficios sustanciales de los dispositivos intracardíacos (ICD), como medida invaluable para evitar las muertes relacionadas a arritmias, luego la función de estos ICD fue actualizada a la resincronización de la contracción de los ventrículos, actualmente, este tipo de terapia puede ser muy precisa y personalizada, esto depende de las necesidades de cada paciente (23).

Hoy en día, las investigaciones sobre esta enfermedad no están limitadas únicamente hacia los aparatos o biología celular, sino que también se extiende a nuevas terapias farmacológicas, teniendo en cuenta que el objetivo principal es la presencia de crisis hemodinámicas. Lastimosamente, lo que se conoce acerca de la IC sigue siendo relativamente poco, ya que es una enfermedad revolucionaria, pero la aparición de nuevas tecnologías, da esperanzas para un futuro lleno de posibilidades (21).

Definición de Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca se la puede definir como un estado fisiopatológico y clínico, donde el corazón es incapaz de aportar la sangre necesaria para cumplir con los requerimientos metabólicos periféricos (24). Una de sus características más llamativas es el remodelado des adaptativo

que sufre el miocardio, lo cual empieza a partir de un episodio que da como resultado una caída en la capacidad de bomba del corazón, lo cual compromete a los ventrículos, ya que les impide llenarse y bombear sangre de una manera correcta (24).

Clínicamente, se la describe como una entidad en la que se presentan síntomas como disnea, fatiga, edema u ortopnea y signos como aumento de la presión venosa, crepitantes pulmonar o latido en el ápex desplazado (25). La causa más común de IC es la función miocárdica reducida del ventrículo izquierdo, sin embargo, otras causas asociadas son la disfunción del pericardio, miocardio, endocardio, válvulas del corazón o grandes vasos (26). La IC debida a una disfunción ventricular, según las guías americanas de IC, puede ser clasificada en tres grupos de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), como IC con FEVI reducida (<40%), FEVI intermedia (41-50%), FEVI conservada (>50%), también existe el término de IC con FEVI recuperada, es importante reconocer a qué grupo pertenecen los pacientes, ya que de acuerdo a esto hay diferentes factores de riesgo asociados, etiologías, comorbilidades y porcentajes de respuesta ante tratamientos (27).

En lo que refiere a la clasificación según su severidad, mundialmente se utiliza los parámetros dados por el Colegio Americano de Cardiólogos/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) y la Asociación Neoyorquina del Corazón(NYHA).

Según la ACC/AHA se clasifica de la siguiente manera:

- Estadio A: Alto riesgo de Insuficiencia Cardíaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas.

- Estadio B: Enfermedad cardíaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardíaca, pero sin signos ni síntomas
- Estadio C: Insuficiencia Cardíaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
- Estadio D: Enfermedad Cardíaca Estructural Avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardíaca en reposo a pesar del tratamiento médico (25).

Según la NYHA, se puede clasificar a la IC según las siguientes clases

- Clase I: No limitaciones, no síntomas con actividades usuales
- Clase II: Síntomas leves o síntomas solo con ejercicio moderado
- Clase III: Síntomas moderados o síntomas con ejercicio leve
- Clase IV: Síntomas en reposo (28).

Por último, entre los mecanismos patogénicos que pueden llevar al desarrollo de la IC se encuentran varios, como sobrecarga hemodinámica, isquemia relacionada a la disfunción, remodelado ventricular, estimulación neurohumoral excesiva, proliferación inadecuada de la matriz extracelular, apoptosis acelerada y mutaciones genéticas (26).

Epidemiología de la Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública mayor con una prevalencia de alrededor de 26 millones de personas afectadas alrededor del mundo (17). En 1997, se declaró a esta enfermedad como una epidemia emergente (17).

De los pacientes que ingresan por esta situación clínica, la mayoría tiene una edad >70 años y suele tener cierta predilección por el sexo masculino, de estos ingresados, una gran parte tiene antecedentes previos de IC, mientras que aquellos que presentan una IC “de novo” constituyen a una tercera parte de los casos totales y alrededor de un 55% de pacientes presentan una FEVI conservada (29).

La prevalencia de la IC y de la disfunción del ventrículo izquierdo, aumenta con la edad, el Estudio Framingham encontró que la prevalencia era mayor en adultos mayores alrededor de los 80 – 89 años (30). Este mismo estudio demostró que el riesgo de padecer de esta enfermedad era de 1 en 5 para hombres y mujeres y que a partir de los 40 años de edad el riesgo de sufrir IC sin historia previa de infarto de miocardio fue de 1 en nueve en hombres y de 1 en 6 en mujeres (30).

Respecto a la mortalidad, el Estudio Framingham mostró que el grado de muerte en Estados Unidos después del diagnóstico era del 10% a los 30 días, 20 – 30% al años y entre 45-60% a los 5 años (31). Igualmente, el estudio Rotterdam de Europa, mostró una mortalidad menor, con porcentajes de 11% y 41% al años y a los 5 años respectivamente (31).

Recientemente varios estudios epidemiológicos demostraron una tendencia hacia la disminución de los grados de mortalidad en IC en las últimas décadas, un ejemplo de esto, es que de 1969 a 1990, la mortalidad en los pacientes por IC disminuyó del 70% al 59% en hombres y del 57% a 45% en mujeres (32).

Esto puede ser atribuido a la amplia gama de tratamientos disponibles para esta enfermedad como los inhibidores de aldosterona o IECAs (33). Otro ensayo también demostró que el sacubitril – valsartan disminuye la mortalidad y morbilidad de la IC comparada con el uso de los IECAs cuando se usaba en conjunto con otras terapias estándar (33).

Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen presentarse con signos y síntomas no específicos, por lo cual hacer el diagnóstico solo basado en la clínica que presentan es muy difícil, sin embargo existen los Criterios de Framingham para ayudar a su diagnóstico (Tabla 1) (34).

Tabla 1. Criterios de Framingham

Criterios Mayores	Criterios Menores
Disnea Paroxística Nocturna	Disnea de esfuerzo
Edema agudo del pulmón	Edema en miembros
Crepitantes	Tos nocturna
Distensión venosa yugular	Derrame pleural
Aumento de la presión venosa >16 cmH2O	Capacidad vital disminuida en un tercio
Reflujo hepatoyugular positivo	Hepatomegalia
Ritmo de galope por tercer tono (3R)	Taquicardia
Cardiomegalia	
Criterio Mayor o Menor	
Adelgazamiento = 4.5 kg después de 5 días de tratamiento	

Para la evaluación de la IC se usan varios parámetros: el examen físico, análisis sanguíneos; incluidos un conteo de sangre completa, urianalisis, perfiles metabólicos completos, nitrógeno ureico sanguíneo,

creatinina sérica, glucosa, perfiles lipídicos en ayunas, pruebas de función hepática y hormona estimulante de tiroides (26).

Otras pruebas de laboratorio utilizadas incluyen en péptido natriurético cerebral (BNP) el cual tiene una especificidad alta y el N-terminal proBNP (NT-proBNP) el cual tiene una alta sensibilidad, la medición de estos ha sido recomendada tanto para pacientes ambulatorios como intrahospitalarios (35). De acuerdo a esto se ha estipulado que niveles bajos de estos PN (BNP<100 pg/ml o NTproBNP<300 pg/ml) sirven para descartar IC, mientras que niveles altos (BNP>500 pg/ml o NTproBNP >1800 pg/ml) tienen un nivel relativamente bajo de evidencia en el ámbito clínico (26).

Sin embargo, los niveles de BNP <200 pg/ml son asociados con un grado de mortalidad de 2% opuesto al 9% de mortalidad que se observa en aquellos pacientes admitidos con niveles de BNP >200 pg/ml (26). De igual manera, los niveles de NT-proBNP iguales o mayores a 5000 pg/ml se relacionan con una mortalidad intrahospitalaria de 22.5% y a una estadía prolongada en aquellos pacientes que sobreviven (26).

Otras pruebas diagnósticas utilizadas son la radiografía de tórax, las cuales son útiles para evaluar el tamaño del corazón, congestión pulmonar o para detectar otras enfermedades; el ecocardiografía transtorácica, se utiliza principalmente para evaluar la función ventricular, tamaño, grosor de la pared, movimiento de la pared, función de las válvulas y también ayuda a determinar la fracción de eyección del corazón, lo cual se toma en cuenta al momento de elegir el tratamiento (36).

La tomografía computada también es muy utilizada, ya que provee información segura sobre la estructura y función cardíaca, incluyendo las arterias coronarias (36). La Resonancia Magnética brinda datos sobre el volumen del ventrículo izquierdo y medidas de la fracción de eyección comparables con la ecocardiografía; adicionalmente también informa sobre la perfusión miocárdica, viabilidad y fibrosis, lo cual ayuda a identificar etiologías y a asesorar el pronóstico (36).

Definición de péptidos natriuréticos

El sistema de los péptidos natriuréticos afecta el manejo de sal y agua y la regulación de la presión y puede influenciar en la estructura miocárdica y su función (37). El péptido natriurético cerebral es una hormona natriurética identificada inicialmente en el cerebro, pero su liberación principalmente es desde el corazón, particularmente de los ventrículos, este péptido también tiene una contraparte biológicamente inerte, el cuál es el NT-proBNP (37).

El péptido natriurético auricular, es una hormona liberada desde las células miocárdicas de la aurícula y en ciertos casos de los ventrículos, en respuesta a la expansión de volumen y el posible aumento del estrés de la pared, también presenta una prohormona, pro-ANP (37).

Tanto ANP como BNP se encuentran aumentados en insuficiencia cardíaca, debido a que las células ventriculares son reunidas para secretar estos péptidos en respuesta a grandes presiones ventriculares de llenado (38).

Ambos péptidos tienen efecto diurético, natriurético e hipotensivo, también inhiben el sistema renina – angiotensina, la secreción de endotelina y la actividad simpática sistémica y renal (38). En ciertos pacientes las acciones de ambos péptidos pueden contrarrestar los efectos de la norepinefrina, endotelina y la angiotensina 2, limitando así el grado de vasoconstricción y de retención de sodio (38).

Definición y características de NT-proBNP

Como se mencionó anteriormente, el NT-proBNP es la contraparte biológicamente inerte del BNP y tiene algunas ventajas sobre el mismo, entre ellas destacan que esta prohormona tiene una vida media más larga comparado con el BNP (39), mayores niveles circulantes y una estabilidad superior por lo que solo se necesita una pequeña cantidad de suero para su medición (7).

La razón por la cual el NT-proBNP tiene una vida media mayor que la del BNP, se debe a que este último se secreta por 3 vías, que incluyen:

- Captura por sus receptores para transducción de señales
- Inactivación por la endopeptidasa neutra
- Excreción por parte del riñón en su forma activa

En contraste el NT-proBNP se excreta exclusivamente en la orina sin ser metabolizado (40) y a diferencia del BNP, este no es afectado por la neprilisina, lo cual es importante, dado que últimamente se ha estado

utilizando el sacubitril, el cual es un inhibidor de la neprilisina, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (41).

Factores que afectan a los péptidos natriuréticos

Existen ciertos puntos a tomar en cuenta cuando se interpretan los resultados del BNP o del NT-proBNP, ya que el sexo masculino o la edad avanzada podrían llevar a niveles más altos de los mismos, igualmente se encuentran valores altos en ciertos pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca, enfermedades valvulares, arritmias como fibrilación auricular o flutter auricular y ciertas drogas cardiotoxicas como el caso de la quimioterapia con antraciclina (42).

Otras condiciones no cardíacas que pueden elevar los niveles de este péptido son el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el síndrome de Conn, la cirrosis hepática con ascitis, uso de glucocorticoides, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Chagas, enfermedad de Kawasaki y algunas infecciones.

En adición, existen enfermedades pulmonares que tienen como consecuencia un aumento de la presión del ventrículo derecho, que está asociado a niveles elevados de estos péptidos, entre las condiciones que pueden causar están el trombo embolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar, enfermedades congénitas del corazón y la apnea del sueño (42).

Por último, existen ciertos estados que también están asociados a concentraciones menores a las esperadas de estos péptidos, algunos

casos son aquellas personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) elevado, se cree que esto es debido a la supresión de la síntesis o liberación de péptidos natriuréticos en pacientes obesos (43).

Uso Diagnóstico del NT-ProBNP

Es muy común el uso del NT-proBNP, junto al BNP, para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca, según el estudio PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), las concentraciones elevadas de NT-proBNP son altamente sensibles y específicas para el diagnóstico (44).

De igual manera el estudio ICON (International Collaborative of NT-proBNP) examinó las aplicaciones óptimas de este biomarcador en 1256 pacientes que tenían disnea aguda, los resultados de este arrojaron que los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada tenían niveles considerablemente altos de NT-proBNP (34).

Lo que también demostraron los investigadores fue que la mejor manera de utilizar este biomarcador, era estableciendo puntos de cortes para los diferentes grupos de edades, como resultado se encontró que la sensibilidad subió al 90% y la especificidad a un 84%; adicionalmente se encontró que las concentraciones muy bajas de NT-proBNP eran muy útiles para excluir IC, con un excelente valor predictivo negativo (34).

El NT-proBNP añade un poder diagnóstico considerable, ya que las muestras de sangre pueden ser tomadas en la casa de los pacientes y su

medición pueden ser hechas en la mayoría de los laboratorios, para la práctica diaria, estos hallazgos podrían ser utilizados para cuantificar la probabilidad de insuficiencia cardíaca en pacientes que presenten síntomas sugestivos (45).

Por último, La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) recomienda la medición de los péptidos natriuréticos como prueba diagnóstica inicial, especialmente en el ámbito no agudo, cuando la ecocardiografía no está disponible inmediatamente (25).

Según la SEC, los niveles elevados ayudan a establecer un diagnóstico de trabajo inicial, identifica a aquellos que requieren una investigación cardíaca más profunda y en ciertos casos, ayuda que aquellos pacientes que están por debajo del punto de corte puedan ser excluidos de disfunción cardíaca importante que no requieren ecocardiografía (25).

Uso pronóstico del NT-proBNP

Tanto el NT-proBNP como el BNP son predictores independientes de la mortalidad y otros eventos cardíacos en pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Generalmente, las concentraciones elevadas de estos péptidos en el momento de la admisión, son asociadas a un mayor riesgo de mortalidad, morbilidad o una combinación de ambas; mientras que una disminución en los niveles post-admisión, es predictor de una reducción de los grados de mortalidad y morbilidad (46).

El poder predictivo de estos PN es importante, ya que pueden existir diferentes escenarios, por ejemplo, si los niveles son medidos al ingreso del paciente, pueden ocurrir situaciones en que las concentraciones sean sugestivas de que los sujetos no habían experimentado una intervención para manejar el episodio agudo. Igualmente, las mediciones durante el curso de hospitalización reflejan una respuesta (o falla de respuesta) al tratamiento a corto plazo que se inició después de la admisión; también el realizar una medición previa al alta, podría demostrar valores que reflejan que el paciente está lo suficientemente estable como para ya no requerir hospitalización (46).

Estos biomarcadores han sido usados a gran escala en aquellos pacientes con IC con FEVI reducida, pero trabajos recientes han demostrado que también pueden ser de utilidad en IC con FEVI preservada, tanto para propósitos diagnósticos y pronósticos.

Estos pacientes en general tienen un nivel de estos péptidos menor que aquellos con FEVI reducida, pero para una concentración específica, igualmente existe un riesgo asociado de mortalidad y un grado de hospitalización alto, similar al que se encuentra en pacientes con IC con FEVI reducida (47).

Uso Terapéutico del NT-proBNP

Debido a que los PN son reflectores del estado hemodinámico y severidad de la IC, su función como guía terapéutica es investigada arduamente (43). Datos recientes muestran que la terapia guiada por medio del NT-proBNP mejora los resultados de IC en aquellos pacientes que

tienen menor o igual a 75 años de edad, por lo que se cree que el efecto de esta terapia guiada es dependiente de la edad. Se debe recalcar, que la eficacia del NT-proBNP como guía es influenciada de manera significativa por la presencia de comorbilidades, ya que se cree que las mismas pueden afectar la respuesta al tratamiento médico de IC (48).

El estudio PROTECT (Use of NT-proBNP Testing to Guide Heart Failure Therapy in the Outpatient Setting) demostró que la adición de una guía por medio del NT-proBNP mejoraba el primer punto de corte de eventos cardiovasculares totales para pacientes que presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y era bien tolerado, teniendo efectos favorables en la calidad de vida y mejoría significativa en los volúmenes del ventrículo izquierdo e imágenes en la ecocardiografía (49).

Según otros datos, el ajuste de la medicación para IC guiado por NT-proBNP en pacientes con IC con FEVI reducida crónica, llevo a una reducción del 20% en causas de mortalidad comparado con ajustes estándar, también las dosis de medicamentos a las que se llevo fue mayor en el grupo que fue guiado por el biomarcador que en el grupo guiado por terapia estándar (50).

Aunque en uso del NT-proBNP es más estudiado en aquellos pacientes que padecen de IC con fracción de eyección reducida, existen algunos investigadores que han estudiado la función de este péptido en los pacientes con fracción de eyección preservada.

Desafortunadamente en este grupo de personas los resultados no fueron satisfactorios, ya que se encontró que el desenlace en IC con FEVI

preservada no fue mejor que en IC con FEVI reducida, también se vio que un enfoque en el tratamiento similar para ambos grupos, inducía reducciones más pequeñas de NT-proBNP y menos alivio de síntomas en pacientes con fracción de eyección preservada, por lo que se concluyó que la terapia guiada por este péptido no presentaba un progreso positivo en este grupo de individuos (51).

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio de alcance descriptivo, temporalidad retrospectiva, con un diseño de corte transversal cuya finalidad fue definir la relación entre la mejoría clínica en pacientes con Insuficiencia Cardíaca en tratamiento médico y los niveles de NT-proBNP en la unidad de falla cardíaca de la clínica Cardiocentro Manta en el período agosto 2017 hasta enero 2019.

Los datos fueron recabados a partir de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con Insuficiencia Cardíaca basados en la presentación clínica, comorbilidades, exámenes ecográficos y de laboratorio, procedimientos y medicación a la que fueron sometidos los sujetos de estudio. Se tabularon datos en Excel y posterior a ello el análisis estadístico se llevó a cabo en SPSS.

Localización

El estudio será realizado en la Clínica Cardiocentro Manta. Este establecimiento es pionero en tratamientos y procedimientos dirigidos hacia patologías cardíacas, en constante innovación para servir a la sociedad.

Población

La población de estudio fueron los pacientes que ingresaron a la Unidad de Falla Cardíaca de la Clínica Cardiocentro Manta con diagnóstico confirmado según datos clínicos, imagenológicos y de laboratorio de Insuficiencia Cardíaca.

Muestra y Criterios de inclusión y exclusión

El número de pacientes con insuficiencia cardíaca incluidos en el estudio fue un total de 77 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Datos demográficos completos.
- Individuos mayores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado de Insuficiencia Cardíaca mediante clínica y ecocardiografía.
- Reporte de NT-proBNP al ingreso y control subsecuente.
- Reportes completos de ecocardiografía.
- Historia clínica que detalle el tratamiento y la evolución.

Criterios de exclusión

- Pacientes que abandonaron la Unidad de Falla Cardíaca.
- Pacientes que no proceden con registro de NT-proBNP en la primera consulta.
- Pacientes que no proceden con registro ecocardiográfico en la primera consulta.

Recursos Humanos

En este caso, quien esté involucrada en la recolección, análisis y tabulación de los datos, será la autora, con la subsecuente revisión de parte de su tutor.

Recursos Materiales

- Computadoras
- Papel y bolígrafo
- Internet

Procedimiento/Investigación

Se realizó la elaboración de la carta de solicitud al encargado de la unidad de investigación del centro médico para el acceso a la base de datos

de los pacientes, una vez aprobada dicha solicitud, se procederá a obtener la información que se tabula en base a los criterios de inclusión y exclusión.

Una vez obtenidos los datos, se empezó a revisar las diferentes variables, haciendo hincapié en los niveles del NT-proBNP, FEVI antes y después del tratamiento médico. Finalizado la recolección de datos, se procedió a hacer un análisis de los mismos, para establecer la relación entre el marcador biológico y la mejoría clínica de los pacientes. Los resultados se expresaron en porcentajes.

Análisis de datos

Se analizó mediante estadística descriptiva las variables cualitativas las cuales fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y comparadas entre sí mediante Chi cuadrado. Las variables cuantitativas por su parte fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t de Student para muestras pareadas, o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon si la distribución de las variables mostraba una distribución no normal.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS versión 24 (2016) y a partir de los resultados principales se generaron tablas y gráficos; además se usaron gráficos de Microsoft Excel para generar la visualización gráfica de las diferencias de medias.

Matriz de operacionalización de variables

Variable		Definición	Dimensión	Indicador	Instrumento de medición	Estadística
<i>Demográfica</i>	<i>Sexo</i>	Condición orgánica que clasifica como masculino o femenino a individuos de una misma especie	Condición orgánica que clasifica como masculino o femenino a individuos de una misma especie, aplicado a pacientes con Insuficiencia Cardíaca	Masculino Femenino	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje ; Razón
	<i>Edad</i>	Cantidad de tiempo existente entre la fecha de nacimiento del paciente y su diagnóstico	Cantidad de tiempo existente entre la fecha de nacimiento del paciente y su diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca	35 – 50 años 51 – 65 años 66 – 76 años >80 años	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje

<i>Comorbilidades</i>	<i>Hipertensión arterial</i>	Presión arterial alta	Presión arterial alta en pacientes que presentan diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca	<120/80 mmHg 120-129/<80 mmHg 130-139/80-89 mmHg ≥140/≥90 mmHg >180/>120 mmHg	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
	<i>Diabetes Mellitus Tipo II</i>	Enfermedad endocrina crónica en la cual hay niveles elevados de glicemia en a sangre	Pacientes con Insuficiencia Cardíaca que como comorbilidad presentaban esta enfermedad.	Si No	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
	<i>Infarto Agudo de Miocardio (IAM)</i>	Patología cardiovascular que se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo al miocardio	Pacientes con Insuficiencia Cardíaca que como comorbilidad presentan historia de esta enfermedad	No IAM con elevación segmento ST IAM sin elevación del segmento ST	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
	<i>Enfermedad Renal Crónica</i>	Enfermedad renal en la cual los	Pacientes con diagnóstico	Creatinina, Urea, Filtrado Glomerular,	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje

		riñones son imposibilidad de filtrar la sangre de manera normal	de Insuficiencia Cardíaca que presentaban como comorbilidad Insuficiencia Renal Crónica	según la escala KDIGO		
	<i>Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)</i>	Enfermedad crónica inflamatoria de pulmonar en la cual hay obstrucción del flujo de aire proveniente de los pulmones	Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca que presentaban como comorbilidad EPOC	Si No	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
	<i>Ecocardiografía</i>	Método utilizado para obtener información gráfica sobre la posición del corazón y su movimiento, gracias al uso ecos	Método utilizado para obtener información gráfica sobre la posición del corazón y su movimiento, gracias al uso ecos que	FEVI DDVI	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje

	que proviene del ultrasonido	proviene del ultrasonido, en pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca			
<i>Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)</i>	Medida, expresada en porcentaje, que informa cuánta sangre expulsa el ventrículo izquierdo con cada contracción cardíaca	Medida, utilizada en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, expresada en porcentaje, que informa cuánta sangre expulsa el ventrículo izquierdo con cada contracción cardíaca	<40% 41-50% >50%	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje

<p><i>Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI)</i></p>	<p>Medición hecha al final de la diástole, justo después del cierre de la válvula mitral, que corresponde a la dimensión cardíaca más grande</p>	<p>Medición, en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, hecha al final de la diástole, justo después del cierre de la válvula mitral, que corresponde a la dimensión cardíaca más grande</p>	<p><i>Hombres</i> 42-59 mm 60-63 mm 64-68 mm >69 mm <i>Mujeres</i> 39-53 mm 54-57 mm 58-61 mm >62 mm</p>	<p>Historia Clínica</p>	<p>Frecuencia; Porcentaje</p>
<p><i>Clase Funcional NYHA</i></p>	<p>Herramienta de ayuda, que provee una forma simple de clasificar la extensión de la Insuficiencia Cardíaca</p>	<p>Herramienta de ayuda, que provee una forma simple de clasificar la extensión de la Insuficiencia Cardíaca, en los pacientes con diagnóstico confirmado</p>	<p>Clase I Clase II Clase III Clase IV</p>	<p>Historia Clínica</p>	<p>Frecuencia; Porcentaje</p>

<i>NT-proBNP</i>	Marcador biológico útil para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento en Insuficiencia Cardíaca	Marcador biológico útil para el seguimiento de tratamiento en Insuficiencia Cardíaca	Elevado Normal Disminuido	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
<i>Estado de Ingreso</i>	Estado general en el cual llegó el paciente al centro médico	Estado general en el cual llegó el paciente al centro médico, aplicado a los pacientes con Insuficiencia Cardíaca	Compensado Descompensado	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje
<i>Evolución</i>	Curso clínico de la Insuficiencia Cardíaca	Curso clínico de la Insuficiencia Cardíaca en pacientes con diagnóstico confirmado	Vivo Muerto	Historia Clínica	Frecuencia; Porcentaje

<p><i>Medicación</i></p>	<p>Administración de medicamentos para prevenir o tratar una enfermedad</p>	<p>Administración de medicamentos para tratar la Insuficiencia Cardíaca</p>	<p>Beta-bloqueantes Digitalicos Vasodilatadores IECAs ARAII Antagonistas de los receptores de Aldosterona Diuréticos</p>	<p>Historia Clínica</p>	<p>Frecuencia; Porcentaje</p>
<p><i>Procedimientos</i></p>	<p>Intervenciones quirúrgicas o no quirúrgicas cuyo fin es mejorar el estado clínico del paciente</p>	<p>Intervenciones quirúrgicas o no quirúrgicas cuyo fin es mejorar el estado clínico a las cuales fue sometido el paciente con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca</p>	<p>Cirugía Cardíaca Cateterismo Cardíaco Implante de dispositivos eléctricos Marcapasos Endoprotesis aortica</p>	<p>Historia Clínica</p>	<p>Frecuencia; Porcentaje</p>

Aspectos éticos y legales

Estudio que cuenta con la aprobación del Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y del Centro de Investigaciones de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de Manabí (CICCMA) que reside dentro de la clínica Cardiocentro Manta.

Los datos que se recolectan serán manejados con estricta confidencialidad y para mantener la privacidad de los pacientes se les asignará códigos numéricos para la tabulación de los mismos. La información será plasmada en fichas clínicas con la aprobación de los médicos envueltos.

Cabe recalcar, que el presente trabajo no repercute sobre el bienestar de los pacientes dado que la información será obtenida de las historias clínicas y base de datos de la unidad; dado que este estudio es de carácter retrospectivo, no será necesario el uso de consentimiento informado, ya que no se interacciona directamente con los pacientes.

Marco Legal

La investigación cumple con el marco constitucional, legal y reglamentario que rige las actividades de los ecuatorianos y los artículos relacionados se detallan a continuación

- Art. 350 de la Constitución de la República del Ecuador: “El Sistema de Educación Superior tiene como finalidad (...) la investigación científica y tecnológica; (...), la construcción de soluciones para los problemas del país...” (Asamblea Constituyente).
- Art. 8. Inciso f. LOES, 2010:“(...) ejecutar programas de investigación de carácter científico, tecnológico y pedagógico que coadyuven al mejoramiento y protección del ambiente y promuevan el desarrollo sustentable nacional;(Asamblea Nacional, 2010).
- Art 12, inciso d. LOES, 2010: “Fomentar el ejercicio y desarrollo de (...) la investigación científica e todos los niveles y modalidades del sistema;”
- Art. 138. LOES, 2010: “Las instituciones del Sistema de Educación Superior fomentarán las relaciones interinstitucionales entre universidades, escuelas politécnicas e institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y conservatorios superiores tanto nacionales como internacionales, a fin de facilitar la movilidad docente, estudiantil y de investigadores, y la relación en el desarrollo de sus actividades académicas, culturales, de investigación y de vinculación con la sociedad”

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS

77 pacientes con Insuficiencia Cardíaca que fueron seleccionados para el estudio, quienes cumplieron con los criterios de inclusión determinados, todos los sujetos elegidos provenían de la unidad de falla cardíaca de la clínica Cardiocentro Manta.

De estos individuos 57 (74%) fueron de género masculino y 20 de género femenino (26%). La mayoría presentaban comorbilidades como hipertensión arterial (83,1%), diabetes mellitus tipo 2 (31,2%), EPOC (6,5%), enfermedad renal crónica (7,8%) o antecedentes de infarto agudo al miocardio (36,4%).

Cada paciente del estudio fue tomado como su propio control en un diseño de muestras dependientes. Dado que la variable NT- pro BNP presenta una gran variabilidad y muestra una distribución no normal con valores atípicos muy marcados, se decidió expresar esta variable de forma logarítmica para volver más simétrica la distribución en función de los análisis.

Para determinar la asociación del NT- pro BNP como variable independiente y la clase funcional por la NYHA como variable dependiente se determinó la diferencia de ambas variables entre los valores medidos al control restado del valor basal para cada uno de los sujetos de la muestra.

Así, los valores negativos demuestran mejoría en términos clínicos ya que refleja la reducción del péptido y la reclasificación de la categoría NYHA a una categoría menor (mejor estado funcional). Luego se determinaron las diferencias de promedios entre las categorías de reducción de la clase funcional para estimar la medida del efecto de una variable sobre la otra.

Se logró establecer como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$ para todos los análisis con un intervalo de confianza de 95%.

Tabla 2. Principales características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Características Principales		N = 77
Sexo, n (%)	Femenino	20 (26%)
	Masculino	57 (74%)
Edad (años), media \pm DE		65 \pm 14
HTA, n (%)		64 (83,1%)
DM Tipo 2, n (%)		24 (31,2%)
EPOC, n (%)		5 (6,5%)
Enfermedad Renal Crónica, n (%)		6 (7,8%)
IAM, n (%)		28 (36,4%)

Estado al ingreso, n (%)	Compensado	50 (64,9%)
	Descompensado	27 (35,1%)

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de monoterapias o terapias combinadas usados en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Medicación usada	Frecuencia	Porcentaje
Beta-bloqueantes	70	90,9%
Digitálicos	2	2,6%
IECAs	5	6,5%
ARAII	35	45,5%
Ant aldosterona	60	77,9%
Diuréticos	51	66,2%
Sacubitril/Valsartan	36	46,8%
Antagonistas del calcio	9	11,7%
Ivabradina	16	20,8%
Anti agregantes plaquetarios	60	77,9%
Anticoagulantes	22	28,6%
Estatinas	39	50,6%
Anti arrítmicos	13	16,9%
Cirugía Cardíaca	2	2,6%
Cateterismo	46	59,7%
Implante de dispositivos eléctricos	10	13,0%
Marcapasos	1	1,3%

Los medicamentos más usados en la mayoría de los pacientes fueron los beta-bloqueantes (90,9%), de los cuales hay evidencia sólida que son efectivos en el tratamiento de esta enfermedad, también se demuestra que otros fármacos utilizados en su gran mayoría fueron los antagonistas aldosterónicos (77,9%), los diuréticos (66,2%) y los antiagregantes plaquetarios (77,9%), también cabe recalcar que otro medicamento utilizado en su gran parte fue el sacubitril/valsartan (46,8%) el cual es un compuesto relativamente nuevo que ha demostrado resultados fructíferos en el tratamiento de esta enfermedad.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe ser integral, esto significa que debe tratarse a más de la falla cardíaca (fallo de bomba), las causas y comorbilidades asociadas.

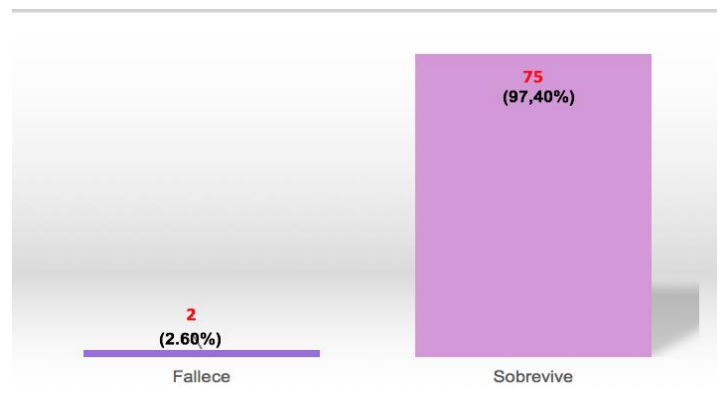


Figura 1. Diagrama de sectores donde se muestra la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca en términos de supervivencia.

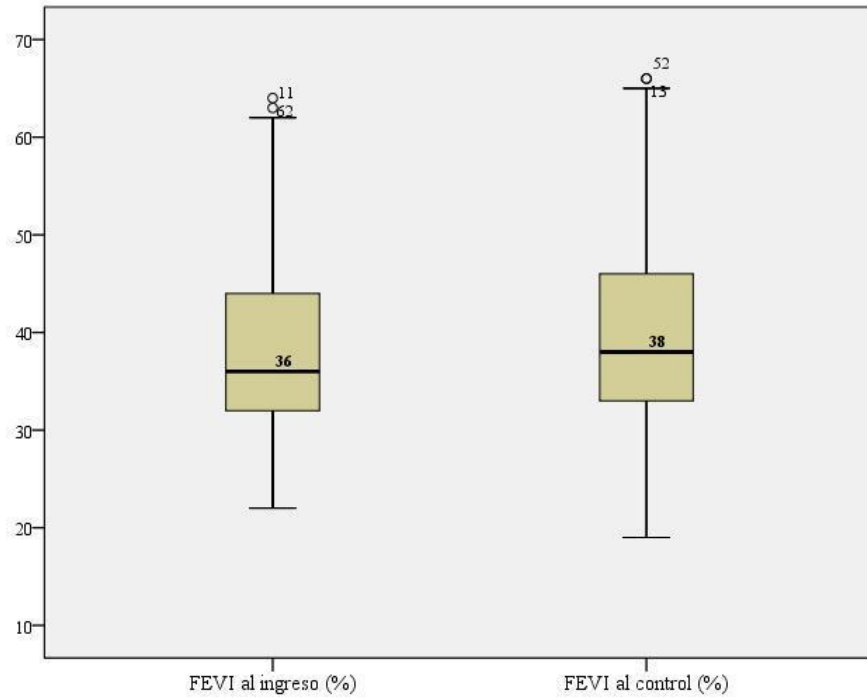


Figura 2. Diagrama de cajas donde se compara la media de FEVI medida de forma basal con la media FEVI medida al control.

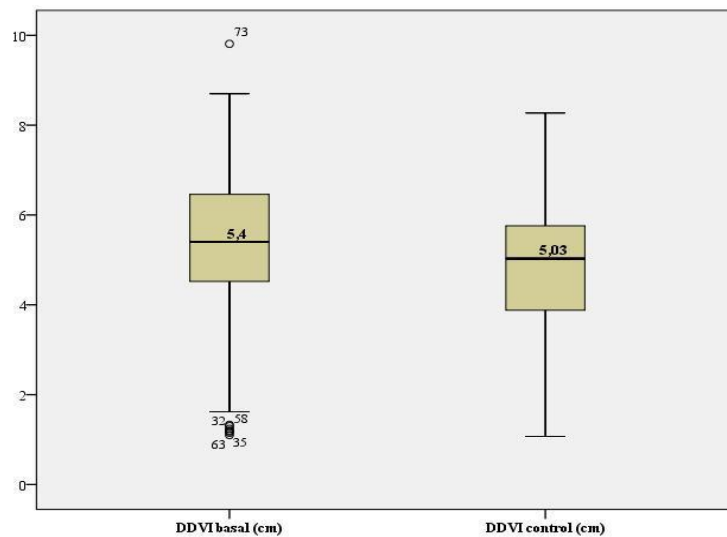


Figura 3. Diagrama de cajas donde se compara la media de DDVI medida de forma basal con la media de DDVI medida al control.

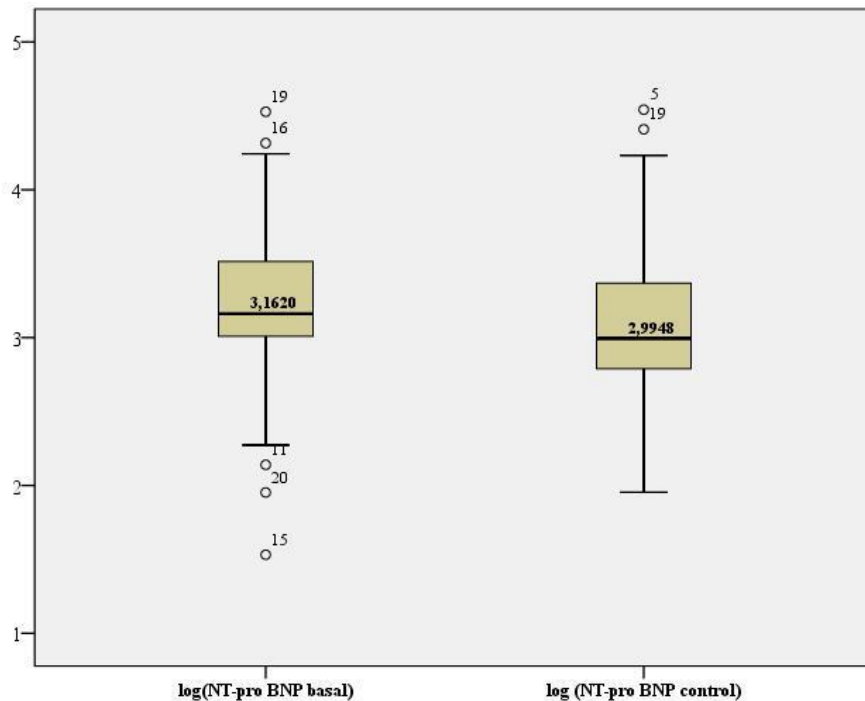


Figura 4. Diagrama de cajas donde se compara la media del logaritmo de NT-pro BNP medida de forma basal con la media del logaritmo de NT-pro BNP medida al control.

Tabla 4. Comparación entre los parámetros basales y medidos al control.

Parámetro	Basal	Control	valor p
FEVI (%)	38 ± 9	40 ± 11	0.002
DDVI (cm)	5,18 ± 1,98	4,62 ± 1,86	<0.001
log(NT-pro BNP)	3,24 ± 0,54	3,06 ± 0,50	<0.001
Clase funcional NYHA	Clase I 12 (15,6%)	28 (36,4%)	0.359

Clase II	37 (48,1 %)	44 (57,1 %)
Clase III	26 (33,8 %)	3 (3,9 %)
Clase IV	2 (2,6 %)	2 (2,6 %)

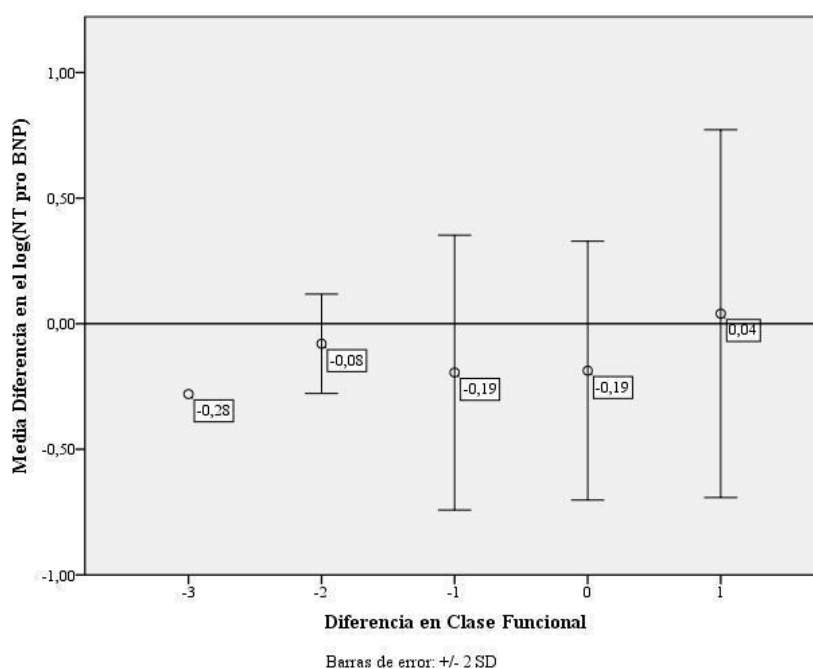


Figura 5. Reducción del promedio de log (NT-pro BNP) en relación a la reclasificación de la clase funcional NYHA. Se puede observar mayor reducción del NT-pro BNP en aquellos sujetos que mejoraron en 3 estadios la clase funcional (-3) en comparación con aquellos individuos que empeoraron su estado funcional (+1).

Discusión

La edad promedio en latinoamérica de IC es de 74 años donde el 55% son hombres (12). En el presente estudio el 74% son hombres con una media de 65 años. La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública con rápido crecimiento con una prevalencia estimada de >37,7 millones de personas en todo el mundo (52).

Aunque las causas subyacentes de la insuficiencia cardíaca varían según el sexo, la edad, el origen étnico, las comorbilidades y el entorno, la mayoría de los casos siguen siendo prevenibles. La comorbilidad más frecuente en el presente estudio fue la hipertensión arterial que guarda relación con lo expuesto en la literatura, sin embargo, debido a mejoras en los servicios de prevención y detección la enfermedad coronaria y diabetes mellitus son la causa primaria de falla cardíaca en países industrializados (25,30).

El estudio de Framingham, un gran estudio de cohorte de Massachusetts en los Estados Unidos, informó una prevalencia estimada de insuficiencia cardíaca del 0,8% en ambos sexos dentro del grupo de edad de 50 a 59 años. La prevalencia aumenta notablemente a medida que avanza la edad, aumentando a 6.6% y 7.9% en hombres y mujeres, respectivamente, de 80 a 89 años (53). En el presente estudio se observó que a medida que la población envejecía era más frecuente tener más pacientes con diagnóstico de IC (54,55).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca a menudo tienen múltiples afecciones concomitantes que complican el manejo y pueden afectar negativamente los resultados. Los datos de Medicare y Medicaid demuestran que el 55% de los pacientes codificados con insuficiencia cardíaca también tienen más de cinco comorbilidades crónicas.

Los datos de la Encuesta piloto de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología indican que la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tienen al menos una afección comórbida, la más común de las cuales es la enfermedad renal, la anemia y la diabetes mellitus (56).

Las comorbilidades suponen una carga adicional para los pacientes, la utilización de la asistencia sanitaria y el gasto para la insuficiencia cardíaca y se asocian con un peor resultado. Además, las comorbilidades pueden constituir factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca, desencadenar episodios de exacerbación y se ha propuesto impulsar el proceso subyacente de la enfermedad (57,58).

La enfermedad coronaria y la diabetes mellitus se han vuelto cada vez más responsables de la insuficiencia cardíaca, mientras que la hipertensión y la enfermedad valvular se han vuelto menos comunes debido a las mejoras en la detección y la terapia (59).

Durante cuatro décadas de observación en el Estudio Framingham, la prevalencia de enfermedad coronaria como causa de falla cardíaca aumentó 41% por década en hombres y 25% en mujeres; La prevalencia de diabetes como causa contribuyente aumentó en más del 20% por década. Los pacientes de Cardiocentro Manta no presentaron con mayor frecuencia DM2 sino más bien HTA.

Este dato podría deberse a que en la región es más común la ingesta de comidas con alto contenido en sal (60). Los seres humanos actualmente consumen mucha más sal de la que la especie puede “soportar”. Se ha teorizado que el hombre paleolítico consumía aproximadamente 0,69 g de sodio por día. En comparación, el humano promedio actual consume aproximadamente 4.9 g de sodio por día.

Este cambio en el consumo de sal probablemente ocurrió hace menos de 10,000 años con el advenimiento de la tecnología de extracción de sal, y es poco probable que la raza humana haya tenido suficiente tiempo, en una escala de tiempo evolutiva, para adaptarse genéticamente a este nuevo nivel de consumo de sal (61).

Se ha teorizado que esta discordancia entre el consumo actual de sal y lo que la especie humana está genéticamente programada para manejar ha llevado al fenómeno de la hipertensión esencial. Los defensores de esta teoría citan el hecho de que la hipertensión no se

encuentra en sociedades que consumen una dieta "tradicional" con un consumo mínimo de sal (56,62).

Otro punto en el estudio fue analizar las terapias médicas que se daban a los pacientes. En Cardiocentro Manta el 91% usaba algún beta-bloqueante. Esto se debe a que la gran mayoría eran hipertensos, y como la HTA es una causa primaria de falla cardíaca y confiere una mayor carga hemodinámica sobre el ventrículo izquierdo el objetivo principal es controlar la presión arterial para reducir la poscarga, y por lo tanto mejorar la función cardíaca y disminución del remodelamiento patológico. Los betabloqueantes, IECAs o ARA II son una excelente opción ya que prolongan la supervivencia.

En general, se acepta que la base de evidencia para el manejo de la insuficiencia cardíaca es sustancial. La evidencia del beneficio de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores β para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca causada por la disfunción sistólica del VI se considera del más alto nivel y por ello es la primera opción a considerar dentro del tratamiento de los pacientes del estudio (63). Además, la reducción de la mortalidad observada con los bloqueadores β no parece diferir según el género (57).

La sobrevida de los pacientes pertenecientes al estudio es del 97% gracias a las medidas terapéuticas tomadas que se detallan en la tabla 2. Esta sobrevida ha sido posible gracias a la intervención multidisciplinaria

en el tratamiento de la falla cardíaca lo que a su vez supone una gran carga a la salud pública (64). En 2017 en Ecuador, el costo de la falla cardíaca fue de 228 millones de dólares (65).

Otro punto a considerar es que la muerte de los pacientes con falla cardíaca a pesar de las intervenciones fue más frecuente en el sexo masculino. Esto guarda relación con la literatura mundial: el estudio NHANES informó una supervivencia a largo plazo considerablemente mejor en mujeres con insuficiencia cardíaca con una tasa de mortalidad total de 15 años del 39,1% para las mujeres, en comparación con el 71,8% para los hombres.

La recuperación de la función ventricular izquierda es un objetivo primario de la terapia en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La terapia farmacológica, la revascularización coronaria, la resincronización cardíaca y los dispositivos de asistencia ventricular se utilizan para lograr este objetivo (66).

La ecocardiografía es la exploración diagnóstica más útil en los pacientes con insuficiencia cardíaca, y proporciona medidas de la función ventricular y una evaluación del pronóstico. La FEVI, que es la variable pronóstica utilizada de manera convencional, está relacionada con un curso clínico variable, y otros parámetros, como las presiones de llenado del VI, el volumen auricular izquierdo y la función del VD, mejoran la exactitud de la estratificación pronóstica (67).

En el caso de los pacientes atendidos en Cardiocentro Manta, la fracción de eyección basal fue de 38% en promedio, 6 meses después del tratamiento multidisciplinario el FEVI aumentó a un 40% (p 0.002). Según la última clasificación de la FEVI, los pacientes eran categorizados con una disfunción sistólica moderada. Posterior al manejo, un porcentaje considerable de pacientes se descalonaba a una disfunción leve (casi el 50%) (Figura 2) (68).

Otro parámetro ecocardiográfico que fue tomado en consideración en el presente estudio fue el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DDVI) (Figura 3). La reducción fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Los aumentos en FEVI y las mejoras en la geometría del VI en respuesta a la terapia pueden dar como resultado un fenotipo de insuficiencia cardíaca más leve y una mejoría pronóstica. Esta respuesta miocárdica favorable se ha denominado remodelación inversa o remisión miocárdica (69).

Los péptidos natriuréticos, específicamente el péptido natriurético de tipo B y el propéptido natriurético cerebral N- terminal (NT-proBNP), se liberan del miocardio en respuesta al estrés hemodinámico y son biomarcadores objetivos que proporcionan información pronóstica importante en pacientes con falla cardíaca. Es por ello que se busca en este estudio contrastar los valores al inicio y al final de la terapia, de esta manera se evalúa objetivamente el pronóstico.

Las concentraciones elevadas de estos biomarcadores predicen llamativamente los eventos adversos. Por el contrario, una disminución en la concentración de péptidos natriuréticos en el tiempo en pacientes con falla cardíaca se ha asociado con mejores resultados clínicos (70).

En este estudio se realiza una comparación entre los niveles basales de NT- pro BNP y el grupo control. El uso de péptidos (NT- pro BNP) es un biomarcador recomendado por las guías que se utiliza para el diagnóstico y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. La reducción es estadísticamente significativa ($p < 0.001$). El primer grupo tenía una media de NT- pro BNP de 3.24, después del tratamiento disminuyó a 3.06 (el 30% presentó dicha mejoría) (Figura 4).

La reducción del NT- pro BNP en relación a la escala funcional (NYHA) es otro punto estudiado. Como se puede apreciar existió una mayor reducción del péptido en aquellos sujetos que mejoraron su clínica según su clase funcional.

Este estudio sí afirma la relación inversa y proporcional que tiene la concentración de NT- pro BNP y la escala funcional (a mayor reducción del péptido, existe disminución a una escala funcional tolerable). Estos péptidos pueden facilitar el diagnóstico y guiar la terapia de falla cardíaca. Su aumento está directamente relacionado con clases de NYHA más avanzadas y con mal pronóstico (66,71).

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La insuficiencia cardíaca es la afección cardiovascular de más rápido crecimiento a nivel mundial, lo que confiere una carga sustancial a los sistemas de atención médica en todo el mundo, además continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad existentes.

Los síntomas y signos deben integrarse con biomarcadores y modalidades de imágenes cardíacas para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca cuando sea posible. La prevención de la insuficiencia cardíaca podría mejorarse mediante un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, incluida la hipertensión, posiblemente disminuyendo los objetivos de presión arterial sistólica en pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y en aquellos con diabetes.

Este estudio muestra datos que respaldan el uso del NT-proBNP como marcador biológico en la monitorización clínica en consultas de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, de avanzada edad y con origen hipertensivo de su insuficiencia cardíaca, en los que predomina la FEVI conservada. El NT-proBNP muestra una correlación positiva con los criterios de Framingham.

En la falla cardíaca, la medición de péptidos se encuentra entre los predictores independientes más fuertes de todos los resultados clínicos relevantes y es útil en todo el espectro de la gravedad de la enfermedad de falla cardíaca. Los niveles altos de BNP están relacionados con la gravedad de la disfunción ventricular y etapas más avanzadas de la insuficiencia cardíaca.

Esta investigación resalta que el péptido NT-proBNP es un marcador biológico, y que sus variaciones sí guardan relación con los cambios en la clase funcional de la NYHA. Parece necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y seguimiento más largo con el fin de esclarecer en qué medida el NTproBNP puede tener un papel relevante en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica seguidos de manera ambulatoria.

Recomendaciones

- El presente estudio podría ser de ayuda para futuras investigaciones, que deseen saber más sobre este péptido y su relación con la falla cardíaca en cuanto a la evolución clínica, en los cuales podrían utilizar una población de mayor tamaño a la utilizada en el presente.
- Investigadores deberían analizar un poco más sobre las comorbilidades que usualmente se asocian junto a esta enfermedad e indagar sobre el porcentaje en el que pueden disminuir o aumentar los valores de los biomarcadores por su propia cuenta.

- Se recomienda que futuras investigaciones recaben información sobre los hábitos de vida de los pacientes y si es que existe alguna relación de las mismas con la función de los péptidos, debido a que, en el presente estudio, esto no fue posible debido al carácter retrospectivo del mismo, por lo cual no se tuvo una comunicación directa con los pacientes afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 02 de 2018;18(1):74.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 07 de 2017;135(10):e146-603.
3. Biermann J, Neumann T, Angermann CE, Düngen H-D, Erbel R, Herzog W, et al. Resource use and costs in systolic heart failure according to disease severity: a pooled analysis from the German Competence Network Heart Failure. *J Public Health.* 1 de febrero de 2012;20(1):23-30.
4. E I, G M, M C, S Q, A S, S G. Pathophysiological mechanism and therapeutic role of S100 proteins in cardiac failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 1 de septiembre de 2016;21(5):463-73.
5. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clínica Esp.* 1 de agosto de 2016;216(6):313-22.
6. Magalhães J, Soares F, Noya M, Neimann G, Andrade L, Correia L, et al. NT-ProBNP at Admission Versus NT-ProBNP at Discharge as a Prognostic Predictor in Acute Decompensated Heart Failure. *Int J Cardiovasc Sci.* diciembre de 2017;30(6):469-75.
7. Nakano H, Fuse K, Takahashi M, Yuasa S, Koshikawa T, Sato M, et al. The response of NT-proBNP to intensified medication in advanced chronic heart failure. *IJC Metab Endocr.* 1 de marzo de 2016;10:24-9.

8. Journal CFR. Natriuretic Peptide-based Screening and Prevention of Heart Failure [Internet]. <https://www.cfrjournal.com/articles/peptide-screening-prevention-HF>. 2017 [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cfrjournal.com/articles/peptide-screening-prevention-HF>
9. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 6 de diciembre de 2016;68(22):2425-36.
10. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 de agosto de 2017;318(8):713-20.
11. Davarzani N, Sanders–van Wijk S, Karel J, Maeder MT, Leibundgut G, Gutmann M, et al. N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide–Guided Therapy in Chronic Heart Failure Reduces Repeated Hospitalizations—Results From TIME-CHF. *J Card Fail*. mayo de 2017;23(5):382-9.
12. Rohit S. To Evaluate the Efficacy of Heart Failure Reversal Therapy Using NT-Probnp Levels in Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiol Cardiovasc Res*. 2018;2(3):61.
13. Linssen GCM, Jaarsma T, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure. *Neth Heart J*. octubre de 2018;26(10):486-92.
14. Martinsson A, Oest P, Wiborg M-B, Reitan Ö, Smith JG. Longitudinal evaluation of ventricular ejection fraction and NT-proBNP across heart

- failure subgroups. *Scand Cardiovasc J*. 4 de julio de 2018;52(4):205-10.
15. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2016;68(22):2437-9.
 16. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. abril de 2017;3(1):7-11.
 17. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 30 de agosto de 2013;113(6):646-59.
 18. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, Zegenhagen S. PM022 The Economic Burden of Heart Diseases in Ecuador. *Glob Heart*. junio de 2016;11(2):e74-5.
 19. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev*. agosto de 2014;19(4):471-505.
 20. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, Pol P van, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation* [Internet]. abril de 2018 [citado 7 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.117.029882>
 21. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. *Eur Heart J Suppl*. noviembre de 2016;18(suppl G):G3-10.
 22. Bianucci R, Loynes RD, Sutherland ML, Lallo R, Kay GL, Froesch P, et al. Forensic Analysis Reveals Acute Decompensation of Chronic Heart Failure in a 3500-Year-Old Egyptian Dignitary. *J Forensic Sci*. 2016;61(5):1378-81.

23. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* diciembre de 2013;34(46):3547-56.
24. Pereira-Rodríguez DJE. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. 2016;13.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 de julio de 2016;37(27):2129-200.
26. Inamdar A, Inamdar A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med.* 29 de junio de 2016;5(7):62.
27. Brito D, Cepeda B. Heart Failure, Congestive (CHF). En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
28. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine (Baltimore).* octubre de 2018;46(10):587-93.
29. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardíaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol.* 1 de marzo de 2015;68(03):245-8.
30. Wilson Colucci. Epidemiology and causes of heart failure - UpToDate [Internet]. 2019 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure?search=heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H3

31. Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatol J Cardiol.* enero de 2015;15(1):63-8.
32. Loh JC, Creaser J, Rourke DA, Livingston N, Harrison TK, Vandenbergart E, et al. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993-2010: findings from a university referral center. *Circ Heart Fail.* mayo de 2013;6(3):411-9.
33. Wilson Colucci. Prognosis of heart failure - UpToDate [Internet]. 2017 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-heart-failure#H10444215>
34. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 1 de diciembre de 2013;1832(12):2442-50.
35. Dassanayaka S, Jones SP. Recent Developments in Heart Failure. *Circ Res.* 11 de septiembre de 2015;117(7):e58-63.
36. Paterson I, Mielniczuk LM, O'Meara E, So A, White JA. Imaging heart failure: current and future applications. *Can J Cardiol.* marzo de 2013;29(3):317-28.
37. Lin DCC, Diamandis EP, Januzzi JL, Maisel A, Jaffe AS, Clerico A. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Clin Chem.* 1 de agosto de 2014;60(8):1040-6.
38. Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure: Overview, Normal Activity of Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP Assay Methods.

17 de septiembre de 2018 [citado 14 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/761722-overview>

39. Pan Y, Li D, Ma J, Shan L, Wei M. NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure: *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2017;96(51):e9181.
40. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest*. marzo de 2014;44(3):303-8.
41. Arosemena B, Andrés R. Niveles de NT-proBNP y mortalidad intrahospitalaria en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. 28 de abril de 2017 [citado 14 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/8021>
42. Gaggin HK, Januzzi JL. Natriuretic Peptides in Heart Failure and Acute Coronary Syndrome. *Clin Lab Med*. marzo de 2014;34(1):43-58.
43. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, Kimmenade RRJ van, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, et al. Effect of Body Mass Index on Diagnostic and Prognostic Usefulness of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Acute Dyspnea. *Arch Intern Med*. 26 de febrero de 2007;167(4):400-7.
44. Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1017-30.
45. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation*. diciembre de 2011;124(25):2865-73.
46. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with

acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* agosto de 2014;19(4):453-70.

47. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2013;61(14):1498-506.
48. Brunner-La Rocca H-P, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, et al. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials: Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy. *Eur J Heart Fail.* diciembre de 2015;17(12):1252-61.
49. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J.* 1 de enero de 2014;35(1):16-24.
50. Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, Arora G, Wang TJ, Arora P. Effect of NT-proBNP-Guided Therapy on All-Cause Mortality in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* febrero de 2018;71(8):951-2.
51. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* octubre de 2013;15(10):1148-56.
52. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* junio de 2016;13(6):368-78.

53. Mehta PA, Cowie MR. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart Br Card Soc.* mayo de 2006;92 Suppl 3:iii14-18.
54. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet.* febrero de 2018;391(10120):572-80.
55. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2011;8(1):30-41.
56. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr Opin Cardiol.* marzo de 2016;31(2):209-16.
57. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* octubre de 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
58. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 22 de mayo de 1996;275(20):1557-62.
59. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 9 de abril de 2001;161(7):996-1002.
60. Zambrano XAB. Caracterización de la hipertensión arterial en pacientes adultos de la ciudad de Manta. *Dominio Las Cienc.* 2016;2(4):51-9.
61. Pfeffer MA. Heart Failure and Hypertension: Importance of Prevention. *Med Clin North Am.* enero de 2017;101(1):19-28.

62. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens JASH*. junio de 2017;11(6):385-91.
63. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet Lond Engl*. 28 de octubre de 2017;390(10106):1981-95.
64. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. En: Bauersachs J, Butler J, Sandner P, editores. *Heart Failure [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 30 de agosto de 2019]. p. 15-33. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2016_74
65. Novartis SA. La carga económica de las condiciones cardiacas - Ecuador [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ec/Documents/deloitte-analytics/Estudios/Ecuador%20-%20La%20carga%20económica%20de%20las%20condiciones%20cardiacas.pdf>
66. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 10 de junio de 2014;129(23):2380-7.
67. Pérez RA, Mayoz LH, Cao NP, Pina MOG. Valor pronóstico del ecocardiograma en pacientes con miocardiopatía dilatada / Prognostic value of echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. *MediCiego [Internet]*. 1 de julio de 2015 [citado 30 de agosto de 2019];21(2). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/411>
68. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 21 de octubre de 2014;35(40):2797-815.

69. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 2018;104(5):407-15.
70. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* febrero de 2019;7(2):158-68.
71. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 1 de junio de 2010;6:411-8.

ANEXOS

Anexo 1: Carta de aceptación de la clínica Cardiocentro Manta

Manta, 11 de marzo del 2019

Doctor
Alfredo Palacio
Director del departamento de Investigación/CICCMA
Clínica Cardiocentro Manta

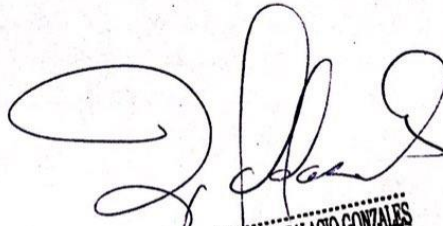
Por medio de la presente, yo Anabelén Lailing Machuca León, con cédula de ciudadanía 1310642572, me dirijo hacia usted de la manera mas cordial, solicitando autorización para acceder a sus historias clínicas, con el fin de recolectar información como parte de mi tesis de grado, requisito de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo.

El título de la investigación es el siguiente "NT-proBNP y su asociación con la mejoría clínica en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva pertenecientes a la Unidad de Falla Cardíaca (CICCMA) en la Clínica CardioCentro Manta, en el período Agosto 2017 – Enero 2019".

Quedo en espera de su respuesta y le agradezco la atención prestada

Atentamente,

Anabelén Machuca
Anabelén Machuca León



ALFREDO PALACIO GONZALES
CARDIOLOGO

Anexo 2: Carta al decano

Samboyondón, 15 de Septiembre del 2020

Doctor

Pedro Barberan Torres

Decano de la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo

Yo, ANABELÉN LAILING MACHUCA LEÓN, interna de la carrera de Medicina, con código estudiantil 2014100010, hago la entrega oficial del trabajo de titulación "ASOCIACIÓN DEL NT-PROBNP CON LA MEJORÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, PERTENECIENTES A LA UNIDAD DE FALLA CARDÍACA (CICOMA) EN LA CLÍNICA CARDIOCENTRO MANTA, EN EL PERÍODO AGOSTO 2017 – ENERO 2019", previo a la obtención de título de médico. Dicho trabajo ha sido debidamente revisado y certificado por el Dr. Luis Hallón Rodríguez en calidad de tutor de tesis.

Adjunto los documentos solicitados previo a la sustentación

Agradezco la atención presente



ANABELÉN LAILING MACHUCA LEÓN

Anexo 3: Cronograma de actividades

Actividad	2019											2020								
	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p
Elaboración de ficha técnica																				
Revisiones metodológicas																				
Revisión bibliográfica																				
Aprobación de ficha técnica																				
Solicitud de permiso para realización de trabajo de																				

22/04/19	Hospital Luis Vernaza	8:00 AM	10:00 AM	Realización del anteproyecto	Sin observaciones de importancia		
10/05/2019	Hospital Luis Vernaza	8:00 AM	10:00 AM	Revisión del anteproyecto	Correcciones del trabajo		
03/06/19	Hospital Luis Vernaza	8:00 AM	10:00 AM	Parametros para la realización de la tesis	Sin observaciones de importancia		
05/09/20	Hospital Luis Vernaza	8:00 AM	10:00 AM	Revisión de la tesis	Sin observaciones de importancia		
OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES FINALES							
FIRMA TUTOR:							

Anexo 5: Reporte de Safe Assign

14/9/2020

Originality Report

SafeAssign Originality Report

ROOT

[Ver el diseño anterior del Originality Report](#)

LUIS HALLÓN RODRÍGUEZ

Puntuación total: ● Riesgo bajo 4 %

UUID de entrega: 7172866-685e-85b7-72c1-9c8e8329283f

Número total de informes	Coincidencia máxima	Coincidencia promedio	Enviado el	Conteo de palabras promedio
1	4 %	4 %	14/09/20	8367
	<small>TESIS ICC FINAL - MACHUCA.docx</small>		<small>21:59 GMT-5</small>	<small>Más alto: TESIS ICC FINAL - MACHUCA.d...</small>

● Documento adjunto 1 4 %

Conteo de palabras: 8367
TESIS ICC FINAL - MACHUCA.docx

Archivo de documentos institucionales (1)

2 %

6 Documento del estudiante

Internet (5)

2 %

1 roche
4 scielo

2 biomerieux
5 scielo

3 mhsalud

Fuentes principales (3)

6 Documento del estudiante

1 roche

2 biomerieux

Fuentes excluidas (0)