



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO

**INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA:
VALOR PRONÓSTICO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER Y DEL PÉPTIDO
NATRIURÉTICO TIPO B.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Cardiología

Graciela Josefina Arab Olavarrieta
Lucía Karenina Subero Borjas

Tutor: Raúl Espinosa Mejía

Caracas, 06 de julio de 2012



Raúl Espinosa

Tutor



Susana Blanco

Directora del Postgrado de Cardiología



Hylse Mardomingo

Coordinadora Docente del Postgrado de Cardiología

DEDICATORIA

Numerosas personas, más de las que podemos recordar, merecen el reconocimiento por su ayuda en la realización de este trabajo.

A Dios, todopoderoso, de donde todo parte y todo concluye.

A nuestros familiares, por habernos animado siempre a continuar, demostrando su apoyo y confianza.

A nuestro tutor, profesores, asesores y orientadores, porque nos han favorecido con el beneficio de su sabiduría, experiencia y comentarios.

A todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron con la colaboración de este trabajo y siempre nos brindaron su mano amiga.

Estaremos profundamente agradecidas, y que mejor manera de demostrárselos que hacerlos partícipes de este Proyecto.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MÉTODOS	17
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	25
AGRADECIMIENTO	29
REFERENCIAS	30
ANEXOS	38

RESUMEN

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada: Valor pronóstico de la ecocardiografía Doppler y del péptido natriurético tipo B.

Graciela Josefina Arab Olavarrieta. CI: 12.403.111. Sexo: femenino. Email: grace2977@hotmail.com. Telf: 04143669961. Dirección: Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Cardiología.

Lucía Karenina Subero Borjas. CI: 13.004.180. Sexo: femenino. Email: luciaksuberob@hotmail.com. Telf: 04265133608. Dirección: Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Cardiología.

Tutor: **Raúl Espinosa Mejía.** CI: 4.083.875. Sexo: masculino. Email: raulespinosa6@gmail.com. Dirección: Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialista en Cardiología.

Introducción: La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública a nivel mundial por su gran prevalencia y elevadas morbilidad y mortalidad. En los últimos años, la determinación de péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT- proBNP) han tenido un gran valor diagnóstico para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Objetivo: Determinar el valor pronóstico de los parámetros de función diastólica de la ecocardiografía Doppler y los niveles séricos de BNP en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Pacientes y Métodos: Se evaluaron 35 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, de acuerdo a los criterios de Vasan y Levy y las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. Se les realizó historia médica a través de una encuesta tipo test, ecocardiograma transtorácico y toma de muestra sérica para determinación de niveles de PNB. Resultados: La mayor especificidad fue para los niveles séricos de BNP con 94%. La sensibilidad y especificidad de todos los parámetros ecocardiográficos fue baja (67% y 50% respectivamente). Dichos resultados fueron estadísticamente significativos para una $p < 0.05$. Conclusión: La determinación de los niveles séricos de BNP es el mejor predictor de muerte, nuevas hospitalizaciones y episodios de insuficiencia cardíaca en comparación a los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica solos o combinados.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, ecocardiografía, BNP.*

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction: Prognostic value of echocardiographic Doppler and B-type natriuretic peptide.

Introduction: The heart failure is a worldwide public health problem due to its prevalence and its high rate of morbidity and mortality. Recently, the determination of cerebral natriuretic peptides (BNP and NT- proBNP) has proved invaluable for the diagnosis of patients with heart failure. **Objective:** To determine the prognostic value in the diastolic function parameters registered in Doppler echocardiography, as well as the blood levels of BNP in patients with a diagnosis of with heart failure a fraction of conservative ejection. **Patients and methodology:** 35 patients with a diagnosis of heart failure with a fraction of conservative ejection were evaluated according to the criteria established by Vasan and Levy and the recommendations of the American Society of Echocardiography. A medical history was created through a test survey, a transthoracic echocardiogram and a sample of plasma to determine levels of BNP. **Results:** The highest specificity occurred among plasma BNP concentrations with 94%. The sensibility and specificity in all echocardiographic parameters was low (67% and 50% respectively). Such results were statistically significant for $p < 0.05$. **Conclusion:** The determination of plasma BNP concentrations is the best predictor for the rate in cardiovascular death, new hospitalizations and episodes of heart failure in comparison with the echocardiographic parameters of diastolic function either on their own or combined.

Key words: *Heart failure, diastolic function, echocardiography, BNP.*

INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública a nivel mundial por su gran prevalencia, elevada morbilidad y mortalidad. Debido a su curso crónico y a sus reagudizaciones frecuentes, que a menudo requieren hospitalización, es causa de un importante consumo de recursos humanos, económicos y técnicos (1). Más de 5 millones de personas en Estados Unidos tienen insuficiencia cardíaca y por encima de 500.000 casos son diagnosticados cada año (2). En Venezuela, la tasa de mortalidad por enfermedades cardíacas es de 20% y de ellas el 2% es causada por insuficiencia cardíaca (3).

Alrededor de 40 - 50% de los pacientes que presentan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) tienen función sistólica ventricular izquierda conservada o fracción de eyección normal, siendo nominada de varias formas: insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEC), prefiriéndose utilizar este último término debido a varios factores: la dificultad de medir la función diastólica, la ausencia de criterios diagnósticos claros de IC diastólica y la coexistencia de IC sistólica y diastólica en muchos pacientes (2,4).

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada varía entre 13 - 80%, esta variabilidad es debida en parte a la ausencia de criterios unificados para el diagnóstico, a un límite diferente de fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo para definir una FE conservada y a la edad de la población estudiada (5). Tanto las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología como las del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) sobre insuficiencia cardíaca crónica refieren que los datos de pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada o con disfunción diastólica son muy limitados, por lo que las recomendaciones para el tratamiento farmacológico son en gran medida especulativas (grado de recomendación II a, nivel de evidencia C) (6-8).

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada la alteración primaria ocurre cuando el ventrículo es incapaz de aceptar un adecuado volumen de sangre durante la diástole a presiones diastólicas anormales y a un volumen suficiente para mantener un

volumen latido y gasto cardíaco adecuados.

El bajo volumen latido y gasto cardíaco se manifiestan como fatiga y la elevada presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) es transmitida de forma retrógrada hacia la circulación pulmonar causando disnea.

La ICFEC se caracteriza por presentar presiones diastólica ventricular izquierda y venosa pulmonar elevadas con la consiguiente intolerancia al ejercicio, en ésta se presenta una alteración de la relajación activa e incremento de la rigidez pasiva del ventrículo izquierdo (VI) lo cual explica que grandes cambios de la PDFVI con pequeños cambios del volumen VI hacen imposible que el ventrículo sea capaz de aceptar el retorno venoso adicional sin elevar aún más la PDFVI con el resultado de edema pulmonar (9,10).

La ICFEC puede dividirse desde el punto de vista fisiopatológico en 2 tipos: 1) Disfunción ventricular diastólica predominantemente causada por trastorno de la relajación, que ocurre en presencia de asincronía ventricular, incremento de la post-carga, retardo en la terminación de la contracción por alteración en la recaptura del calcio hacia el retículo sarcoplásmico o isquemia siendo éste un proceso activo que requiere ATP. Este tipo de alteración es predominante en los casos de miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia ventricular como consecuencia de estenosis aórtica, cardiopatía hipertensiva e isquemia miocárdica. 2) Disfunción ventricular diastólica predominantemente secundaria a disminución de la compliance; existen 3 mecanismos básicos que alteran las propiedades diastólicas ventriculares: a) incremento de las presiones de llenado (ej: sobrecarga de volumen: insuficiencia aórtica y mitral), b) incremento de la rigidez miocárdica (ej: isquemia miocárdica y procesos infiltrativos como amiloidosis y fibrosis endomiocárdica) y c) compresión extrínseca del ventrículo (ej: taponamiento cardíaco, pericarditis constrictiva) (11). Kawaguchi y colaboradores encontraron que la rigidez telesistólica es mayor en pacientes con ICFEC situación que está asociada a la edad e hipertensión arterial (12). Asimismo, se ha demostrado que en estos pacientes hay un proceso fibrótico activo el cual es más marcado mientras más severa es la disfunción diastólica (13).

La remodelación (remodelling) del ventrículo izquierdo es evidente en los casos de insuficiencia cardíaca sistólica, evidenciando incremento del volumen ventricular y disminución de la fracción de eyección. En estadios iniciales, la hipertrofia ventricular

izquierda por sí misma conduce a disminución tanto de la función sistólica como diastólica, particularmente en el eje longitudinal; de forma compensatoria hay incremento de la contracción radial que normaliza la fracción de eyección. En estadios más tardíos, ocurre el remodelado del ventrículo izquierdo, este proceso es lento en pacientes con ICFEC, siendo este un punto muy sensible para categorizar a los pacientes con insuficiencia cardíaca (14).

En un estudio realizado por Melenovsky y colaboradores se determinó que la presencia de remodelado hipertrófico concéntrico del VI, disfunción y remodelado de la aurícula izquierda permiten identificar con mayor especificidad a los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y además ayuda a valorar pronóstico (15)

Se ha propuesto un modelo que explica que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o no, son espectros finales divergentes de una misma enfermedad, que dependen a su vez de factores modificadores como: género, edad, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes, hipertensión e índice de masa corporal, que determinarán el desarrollo de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en un amplio rango de estadios fisiopatológicos que variarán entre preservación o no de la fracción de eyección (16,17)

La ICFEC se asocia frecuentemente a hipertrofia ventricular hipertensiva, la cual a menudo es considerada una respuesta adaptativa a la sobrecarga de volumen y presión para normalizar el stress de la pared, la hipertrofia prolongada puede contribuir a la disfunción cardíaca y al riesgo de enfermedad cardiovascular. Con el incremento del crecimiento de miocitos también aumenta la producción de matriz extracelular, la cual es predominantemente compuesta por colágeno tipo I, lo que conduce a rigidez miocárdica; asimismo ocurre un desbalance entre la degradación y producción de colágeno, con un aumento de la actividad de los inhibidores de las metaloproteinasas. Paralelamente, ocurre disfunción endotelial con incremento de la degradación de óxido nítrico, lo que contribuye a empeorar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (18) Figura 1.

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada se basa en la presencia de 3 criterios obligatorios y simultáneos: 1) presencia de signos y síntomas de ICC, 2) función sistólica ventricular izquierda normal o ligeramente alterada y 3) evidencia de alteración de la relajación, distensibilidad, llenado y rigidez del ventrículo izquierdo (19). Estos criterios merecen varias consideraciones: en primer lugar, es imprescindible cumplir los criterios de Framingham para insuficiencia cardíaca (tabla I), ya que el diagnóstico clínico de

esta entidad es poco sensible y específico. En segundo lugar, se considera FEVI “normal o ligeramente alterada” entre 40 y 50%, siendo discutible este valor debido a que puede variar según el momento en que se determine, así en casos de IC por isquemia aguda se debe determinar en las primeras 24 horas del episodio, en cambio en pacientes con crisis hipertensivas resulta más fiable cuando se determina la FEVI posterior a las 72 horas (paciente hemodinámicamente estable) (20). En tercer lugar, se debe evaluar la función diastólica por ecocardiografía para establecer el diagnóstico de ICFEC. (21,22)

Vasan y Levy propusieron criterios diagnósticos para clasificar la ICFEC en 3 categorías: definitiva, probable y posible (tabla II), tomando como valor de FEVI > 50%. A pesar de su limitada aplicabilidad clínica por su complejidad, es importante demostrar las alteraciones de la función diastólica para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma (23,24).

La utilidad diagnóstica de los criterios de Framingham para el diagnóstico de ICC es buena, sin embargo, no permite diferenciar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada de la sistólica. En general, los pacientes con ICFEC son típicamente ancianos, obesos, a menudo mujeres y frecuentemente con hipertensión y diabetes. En algunos pacientes se ha demostrado disminución de la función respiratoria dado por un volumen espiratorio forzado al 1º segundo (VEF1) $\leq 70\%$ y en otros hay evidencia de isquemia o infarto del miocardio y fibrilación auricular (14, 25, 26). (tabla III)

La mortalidad, las tasas de hospitalización y el costo por pacientes son tan elevados como en los casos de insuficiencia cardíaca sistólica (4). En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada se ha documentado un incremento anual de la tasa de mortalidad de 5-8% (comparado con 10-15% para pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica), asimismo las tasas de readmisión por todas las causas a los 6 meses es de 45% (16, 27,28).

En un estudio retrospectivo realizado por Ahmed y colaboradores se evidenció que en pacientes con ICFEC la edad, diabetes, enfermedad renal crónica, clase funcional de disnea (NYHA) III ó IV, uso de diuréticos no ahorradores de potasio y relación cardiorácica > 0.5 están asociados con mal pronóstico al igual que pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (29).

El electrocardiograma y la radiografía de tórax no permiten realizar el diagnóstico diferencial entre estas entidades. Por ello, ante la sospecha por criterios clínicos de ICC, es necesario realizar un ecocardiograma u otros estudios como la ventriculografía isotópica que permitan evaluar tanto la función sistólica como la diastólica. El estudio hemodinámico es sin duda el patrón de oro para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, aunque queda reservado para casos seleccionados. Otras técnicas, como la resonancia magnética cardíaca, tienen un papel importante en la valoración de la anatomía y función cardíacas, aunque su aplicabilidad actual está limitada por su escasa disponibilidad y costo (30).

En los últimos años, la determinación de péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-proBNP) han tenido un gran valor diagnóstico para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los péptidos natriuréticos tienen una participación primordial en la regulación de funciones renales, humorales y cardiovasculares. Se pueden dividir en cinco tipos: 1) Péptido natriurético tipo A (péptido natriurético atrial o ANP) es polipéptido formado por 28 aminoácidos, formando un anillo de 17 aminoácidos unidos por una ligadura disulfídica entre dos residuos de cisteína, con una extensión terminal carboxilo que le confiere actividad biológica. 2) El tipo B (BNP o péptido natriurético cerebral) que se origina en el miocardio, es un polipéptido de 32 aminoácidos, formando un anillo similar al de ANP de 17 aminoácidos. 3) El tipo C (CNP), es producido por el endotelio y presenta dos subtipos; C-53 y C-22, que carecen del terminal carboxilo, y están presentes en pequeñas concentraciones en el corazón. 4) La urodilatina (pro-ANP) formada en el riñón, consta de 32 aminoácidos y circula en escasos niveles en plasma. 5) El péptido natriurético Dendroaspis (DNP) de 38 aminoácidos, aislado originalmente del veneno de la serpiente mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*), se encuentra en plasma y aurículas humanas, con efecto vasodilatador (arterias coronarias) y natriurético (31) (figura 2).

El gen del péptido natriurético tipo B (BNP) que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1, consiste en 3 exones y 2 intrones, cuyo RNA mensajero (RNA-m) se transcribe en una proteína precursora de 108 aminoácidos (pro-BNP) que coexiste con el ANP en gránulos secretorios a nivel de atrios y ventrículos; tales gránulos están presentes en el tejido ventricular normal, pero se incrementan en estados patológicos como miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca. El pro-BNP es clivado al

momento de su liberación en BNP y NT-pro-BNP, éste último inactivo. En condiciones normales, se detecta en bajas concentraciones en sangre venosa (5 pM) con vida media de 20 minutos. El mecanismo por el cual se produce y se secreta no está claro, pero se cree que es por tensión y estiramiento de la pared ventricular (32).

El BNP logra su efecto a través del GMPc luego de activar 2 receptores de PN, biológicamente activos, del tipo guanilato ciclasa de la familia de las proteínas transmembrana denominados NPR-A y NPR-B, además existe un tercer receptor NPR-C que es depurador. Entre las acciones del BNP están: natriuresis, diuresis, hipotensión y relajación del músculo liso, además inhibe la secreción de renina y aldosterona. Estudios más recientes sugieren que los BNP previenen la fibrosis miocárdica, proliferación de músculo liso vascular, y suprimen al factor tisular y al inhibidor -1 del activador del plasminógeno, previniendo la trombosis en los estados congestivos (33).

En un estudio multicéntrico realizado por Maisel y colaboradores (34) se demostró que los niveles de BNP en pacientes en los que se diagnosticó insuficiencia cardíaca eran mayores que en pacientes con disfunción ventricular pero sin IC. En pacientes que se presentan con disnea en la emergencia pero con IC crónica, la eficacia diagnóstica del BNP está reducida, ya que en estos pacientes el BNP está elevado, aún así la presencia de BNP < 100 pg/ml excluye el diagnóstico de IC (35).

Asimismo, las concentraciones elevadas de BNP son más específicas como marcador de disfunción ventricular izquierda por su origen ventricular que los niveles de ANP. Maeda y colaboradores señalan que la disfunción diastólica se acompaña de aumento de los niveles de ANP y BNP, siendo el último mejor indicador de elevación de la presión diastólica final en pacientes con disfunción ventricular asintomática; además los altos niveles de los PN se correlacionan con la presión en cuña y la fracción de eyección (36).

El BNP y su metabolito son liberados rápidamente por los miocitos después de su estiramiento por lo que son marcadores importantes de la IC aguda y crónica. Hay una relación inversa significativa entre los niveles del BNP y la función renal, a pesar de ello, se ha determinado que la concentración de estos péptidos en pacientes con insuficiencia renal va a la par con la severidad de la IC y ofrece información pronóstica (37,38).

El tratamiento utilizado para la insuficiencia cardíaca puede modificar levemente los niveles de BNP, entre los fármacos que disminuyen las concentraciones plasmáticas de BNP

están: β bloqueantes, diuréticos (de asa y espironolactona) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En cambio, existen enfermedades que incrementan los niveles séricos del BNP y que pueden actuar como factores confundidores: hemorragia subaracnoidea, enfermedad cerebrovascular, neoplasias y síndromes paraneoplásicos (39).

En pacientes con infarto de miocardio antiguo, se ha observado niveles de BNP elevados relacionados con isquemia miocárdica inducible, por lo que en estos pacientes las pruebas de BNP no son específicas para evaluar disfunción ventricular izquierda; pero sí para evaluar riesgo de nuevo infarto de miocardio y de aparición o empeoramiento de IC (40,41). Además, en la insuficiencia aórtica con función ventricular izquierda normal, los niveles de BNP expresan remodelación (42).

Hay importantes diferencias entre las determinaciones plasmáticas de BNP y NT pro-BNP, que están a favor del uso rutinario del primero: a) BNP está menos influido por la edad y la función renal, b) tiene un solo punto de corte para el diagnóstico de IC y, c) el BNP tiene vida media de 22 minutos reflejando los cambios de la presión capilar pulmonar cada 2 horas, mientras que la vida media del NT pro-BNP es de 120 minutos, siendo capaz de monitorizar cambios hemodinámicos que ocurran cada 12 horas (31).

Los niveles plasmáticos del BNP aumentan con la edad y también presentan variaciones con la frecuencia cardíaca y el género, siendo mayores en pacientes del sexo femenino (43-45) (tabla IV). El BNP se correlaciona estrechamente con la clasificación funcional de la IC (NYHA), observándose las mayores concentraciones en las clases más severas (152 ± 16 pg/ml para clase I, 590 ± 31 pg/ml para clase III y 960 ± 34 pg/ml para clase IV) (43).

Fruhwald y colaboradores demostraron que existe correlación entre los niveles de BNP y parámetros por Doppler de trastornos del llenado ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada y disfunción diastólica, señalando que niveles elevados de BNP indican mal pronóstico (46). Thomas y colaboradores plantean la necesidad de otros parámetros alternativos para evaluar la función diastólica en pacientes con ICFEC además de la ecocardiografía Doppler y BNP (47). En varios estudios se ha demostrado que los niveles incrementados de BNP se relacionan con alta morbi-mortalidad al año, mostrando así su utilidad para la estratificación de riesgo.

Logeart y colaboradores demostraron que en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca los elevados niveles séricos de BNP antes del egreso tenían alta correlación con riesgo de muerte y readmisiones a los 6 meses, estableciendo que en pacientes con BNP > 700 pg/ml, el 93% habían fallecido o habían sido nuevamente hospitalizados por IC, mientras que para pacientes con BNP < 350 pg/ml sólo el 16% tenían puntos finales similares a los 6 meses (48-50).

En el estudio de Steg y colaboradores se demostró que la determinación de BNP (>100 pg/ml) para el diagnóstico de IC es superior al ecocardiograma (sensibilidad y especificidad de 89% vs 70% y de 73% vs 77% respectivamente) pero que la combinación de ambos mejora la especificidad (97%) (51). Otros estudios demuestran que la determinación de BNP como prueba diagnóstica de IC tiene sensibilidad de 97%, especificidad 84%, valor predictivo positivo 70% y valor predictivo negativo 98% (52,53). A diferencia de estos resultados, Sivakumar y colaboradores refieren que la determinación de NT pro-BNP no es útil en el diagnóstico de disfunción diastólica en pacientes ancianos al compararlo con los criterios ecocardiográficos estándar (54).

En el estudio REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) se observó que los niveles de BNP permiten no sólo diagnosticar IC sino también predecir su evolución, así en pacientes con valores de BNP > 200pg/ml la tasa de eventos combinados (nuevos episodios de IC, hospitalización o muerte) a los 90 días es de 29% vs 9% en pacientes con niveles de BNP > 100pg/ml < 200pg/ml (p 0,006) (55). Se ha evidenciado que los niveles de BNP y pro-BNP disminuyen de manera significativa en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada al mejorar las condiciones hemodinámicas (presión de llenado ventricular) posterior al tratamiento (56,57).

El BNP es un índice pronóstico importante en la insuficiencia cardíaca, sus elevadas concentraciones plasmáticas están relacionadas con incremento de la mortalidad por todas las causas y readmisiones hospitalarias a los 6 meses, independientemente de la edad, de la clase funcional de disnea (NYHA) y de la fracción de eyección. Sin embargo, el impacto clínico de la determinación de BNP como índice pronóstico es todavía controversial. La estratificación de riesgo basado en los niveles de BNP permite seleccionar los pacientes que son candidatos a trasplante cardíaco y diferenciar los pacientes de alto y bajo riesgo. Asimismo, se ha evidenciado que la determinación seriada de los niveles séricos de BNP en pacientes con IC

descompensada permite decidir el momento del egreso de los pacientes y su respuesta al tratamiento (39).

Se ha demostrado que los niveles de BNP asociados a la relación E/E' (relación de la velocidad del flujo transmitral y la velocidad del anillo mitral) son buenos predictores de presiones elevadas de llenado ventricular en pacientes en los que se sospecha disfunción diastólica (58,59). Otro estudio realizado por Arques et al plantea que el Doppler tisular no ofrece información pronóstica adecuada en pacientes con ICFEC aguda descompensada antes de iniciar el tratamiento, a diferencia del BNP que refleja la disfunción miocárdica global en condiciones hemodinámicas agudas (60).

La ecocardiografía Doppler es una de las herramientas para la detección de disfunción diastólica (DD), lo cual ha sido bien validado con medición invasiva de presión intracardíaca. Los datos publicados sobre este tópico se enfocan en la combinación de mortalidad y eventos cardiovasculares como punto primario (61). Sin embargo dicho análisis debe realizarse luego de evaluar los síntomas que refiere el paciente, el tamaño y función de los ventrículos, la motilidad parietal regional, el espesor de las paredes ventriculares, el tamaño y función de las aurículas, las valvulopatías presentes, el pericardio, y el tamaño de la vena cava inferior. La evaluación de la función diastólica debe realizarse integrando todos estos elementos, y no a partir del análisis de datos aislados. (62). El patrón de flujo Doppler transmitral, de venas pulmonares y el Doppler Tisular (DTI) han sido bien usados para dar información de la función diastólica del VI, y el aumento de volumen de la AI en presencia de FE normal sugiere por si mismo disfunción diastólica (2).

Kitabatake fue el primero en publicar el registro del flujo transmitral mediante Doppler pulsado. Se registra el patrón de onda bifásico, con la onda E que corresponde al llenado rápido (LLR) y la onda A a la contracción auricular (CA). En circunstancias normales el 80% del llenado ventricular ocurre durante el LLR y el 20% durante la CA. En cada individuo la relación entre los 2 llenados depende como ya fue mencionado de la velocidad de relajación, de la succión ventricular, la rigidez de la cámara, y la presión de la aurícula izquierda. Existen numerosas mediciones e índices que se pueden evaluar en el flujo transmitral: las velocidades pico de la onda E (70-100cm/s) y A (45-70cm/s), la relación E/A (1-1.5), el tiempo de desaceleración (TD) (160-220ms) y la duración de la onda A (133 ± 13 ms) (53).

Las alteraciones del flujo transmitral se dividen en: 1) Trastorno de la relajación: en la cardiopatía isquémica, la hipertrofia, miocardiopatías, enfermedades sistémicas la primera anomalía se produce en la diástole. El debilitamiento de la relajación ventricular, produce una disminución del gradiente AI-VI durante el LLR, ocasionando una disminución de la velocidad pico de la onda E, con lo cual se prolongan el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el TD (>240ms).

2) Patrón pseudonormal: en estas circunstancias se produce aumento de las presiones diastólicas (pre-A y PDF) con aumento de la presión de las cámaras lo que llevará a aumento de las presiones en la AI. Se caracteriza por una relación E/A entre 1 y 2, y TRIV y TD normales. Para distinguir el patrón del flujo transmitral normal del pseudonormal se deben tener en cuenta tres puntos: 1) en pacientes con dilatación del VI, función sistólica disminuida o hipertrofia, lo esperable es una anomalía en la relajación; 2) la menor duración de la onda A mitral anterógrada con respecto a la onda A reversa de la vena pulmonar, en ausencia de P-R corto y 3) la disminución de la precarga durante la maniobra de Valsalva o la administración de dinitrato de isosorbide desenmascara la alteración de la relajación subyacente, convirtiéndose el patrón pseudonormal en relajación prolongada. Una característica del flujo transmitral es que puede modificarse con el estado hemodinámico del paciente a pesar de que la alteración estructural persista. El TD de la onda A se relaciona inversamente con la presión capilar pulmonar (PCP) y la PDFVI. Un TD menor o igual 60 msec se correlaciona con 67% y 89% de sensibilidad y 100% de especificidad para detectar PCP o PDFVI mayor de 18 mmHg.

3) Patrón restrictivo: si la falla diastólica se agrava, es necesario un aumento mayor de la presión de la AI para llenar el VI, lo que implica un aumento de la rigidez de la cámara. Se registra un TRIV acortado, una relación E/A > 2, el TD se acorta y la onda A tiene duración disminuida. En este estadio la alteración de la relajación está siempre presente, pero enmascarada por el aumento de la rigidez de la cámara y la presión de la AI, observándose en la insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad coronaria grave, miocardiopatía restrictiva, insuficiencia aórtica aguda o crónica grave y pericarditis constrictiva. El patrón restrictivo es el más rígido y representa el máximo grado de disfunción diastólica; puede ser dividido en reversible o irreversible. La maniobra de Valsalva, al disminuir la presión de la AI,

puede modificar el patrón de pseudonormalización o de relajación prolongada, al igual que el tratamiento con diuréticos y vasodilatadores.

Otro parámetro para evaluar la función diastólica es el flujo a través de las venas pulmonares, donde se registra un flujo trifásico, con 2 ondas positivas y una reversa. La onda sistólica se denomina S y puede ser bífida si la frecuencia cardíaca es baja. El primer componente de la onda S corresponde a la relajación auricular y el segundo componente es producido por el aumento de presión en la vena pulmonar secundaria a la sístole ventricular derecha. La morfología está en relación a la contracción del VD. La onda diastólica se denomina onda D y corresponde al período de LLR, produciéndose 50 msec después de la onda E del flujo transmitral. La onda A reversa se corresponde con la CA. Su duración está influida por las presiones del VI al final de la diástole. La velocidad pico de la onda S normal es de 40 a 60 cm/seg, con una integral de 15 +/- 5 cm. Para la onda D, la velocidad pico normal es de 35 a 45 cm/seg y la integral, de 8 +/- 4 cm. La relación S/D normal es de 1,3 a 1,5 +/- 0,3 fracción sistólica (FS) de 60% a 68% +/- . La onda A reversa tiene una velocidad pico normal de 22 a 32 cm/seg +/- 10 cm/seg, una integral de 2 +/- 1 cm y una duración de 137 +/- 31 msec (63).

Al igual que para el flujo transmitral se reconocen 3 tipos de patrones de disfunción diastólica: 1) trastorno de la relajación: la onda D está disminuida al igual que la onda E transmitral, en estos casos la FS está aumentada (>60%), al igual que la velocidad pico de la onda S. En estos casos la onda A puede ser normal si el volumen eyectado durante la CA está levemente aumentado y es desplazado en sentido anterógrado. Sin embargo, en algunos casos luego de la CA la PDFVI aumenta significativamente, prolongando la duración de la onda A reversa. En esta situación hemodinámica (pre-A normal PDFVI aumentada) la FS es normal pero la onda A reversa dura más que la onda A transmitral.

2) Si la alteración de la relajación coexiste con aumento de la rigidez de la cámara y el consiguiente aumento de las presiones auriculares (patrón pseudonormal), el aumento de la onda E transmitral se corresponde con un aumento de la onda D, la FS < 40%, y la velocidad pico de la onda S es menor que la D cuando la presión pre-A es mayor de 18 mmHg; en esta situación, el aumento de la onda S se debe al aumento de la presión media de la AI. La onda A está aumentada, ya que la postcarga anterógrada de la AI, representada por la presión pre-A,

está incrementada. La onda A reversa está aumentada en su velocidad pico y en su duración. Una duración de la onda A reversa mayor de 30 mseg indica PDFVI > 15 mmHg.

3) Patrón Restrictivo: El flujo de la vena pulmonar tiene características similares al que acompaña el pseudonormal, aunque se acentúa la disminución de la onda S y la FS es menor. La onda S disminuye por el gran aumento de presión de la AI y la disminución de la compliance auricular. La onda A reversa puede o no tener duración y velocidad pico aumentadas, dependiendo de la función sistólica de la AI. El análisis del flujo de las venas pulmonares puede ser útil cuando las ondas E y A del flujo transmitral se hallan fusionadas por efecto de la FC o de bloqueo A-V de primer grado (64).

Con el Doppler tisular (DTI) el movimiento registrado está influido por la contracción y relajación del miocardio, pero también por los movimientos de rotación y traslación. Durante la diástole se registra una onda E' y una onda A' que corresponden al movimiento de la pared ventricular durante el LLR y al CA (igual que el flujo transmitral). La relación E'/A' disminuye con la edad (fisiológicamente) y es menor de 1 cuando la relajación está prolongada, es independiente de la precarga y es útil para evidenciar la alteración de la relajación del patrón pseudonormal. Asimismo, al combinar la velocidad de la onda E transmitral y la onda E' es posible estimar la PDFVI (63) (tabla V).

El incremento de las presiones de llenado diastólico, obtenidas por la relación entre la velocidad pico del flujo transmitral temprano (E) y la velocidad del movimiento del anillo mitral del Doppler tisular (E') > 13, está relacionado con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes ancianos con fibrilación auricular en el contexto de FE conservada. Esa relación E/E' > 13 tiene una sensibilidad 81.8% y una especificidad de 89.5% en pacientes con ICCFEC (60). En adición, el tiempo de desaceleración DT ≤ 130ms y E/E' > 15 ha mostrado ser un factor predictivo de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular (65).

En un estudio realizado por Elnoamany y Abdelhameed se demostró que el DTI del anillo mitral es un método útil para evaluar la función del VI y además se correlaciona fuertemente con los niveles plasmáticos de BNP siendo una herramienta simple, reproducible, eficaz y sensible para el diagnóstico temprano de disfunción ventricular izquierda, a diferencia del modo M (66). En el CHARMES un subestudio del CHARM que evaluó 312 pacientes con

ICFEC evidenció que la disfunción diastólica moderada o severa (grado 2 y 3) fue menos frecuente pero resultó un factor predictivo importante de eventos adversos. (67)

El BNP y el tamaño auricular izquierdo se han relacionado con aumento de las presiones de llenado diastólico del ventrículo izquierdo, ambos son marcadores bien conocidos de disfunción miocárdica global, por lo cual se ha propuesto su uso en el diagnóstico de ICFEC. Sin embargo, ambos marcadores son influenciado por varios factores confundidores (68-70). El BNP está influenciado por la edad en pacientes estables con ICFEC por lo cual se recomienda su interpretación de forma cautelosa, mientras que el índice del volumen de la aurícula izquierda es un parámetro que no está relacionado con la edad y permite determinar de forma no invasiva la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

El objetivo de nuestro estudio es analizar el valor pronóstico de los parámetros de función diastólica obtenidos de la ecocardiografía Doppler y los niveles séricos de BNP en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Los resultados nos podrían ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de nuevas hospitalizaciones, episodios de insuficiencia cardíaca y muerte por causa cardiovascular, ya que en la actualidad no hay suficientes datos en la literatura que comparen estos parámetros.

Hipótesis

Si la ecocardiografía Doppler y el nivel de péptido natriurético tipo B son útiles para precisar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, éstos deben ser determinados en todo paciente con este diagnóstico.

Objetivo general

Analizar el valor pronóstico de la ecocardiografía Doppler y el nivel de péptido natriurético tipo B en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

Objetivos específicos

1. Determinar si los parámetros ecocardiográficos Doppler y el nivel de péptido natriurético tipo B son predictores precisos de nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones o muerte por causa cardiovascular.
2. Comparar la validez pronóstica de la ecocardiografía Doppler y el nivel de péptido natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los parámetros ecocardiográficos Doppler y el nivel de péptido natriurético tipo B en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.
4. Proponer un puntaje de riesgo de nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, nuevas hospitalizaciones y muerte por causa cardiovascular basados en las variables ecocardiográficas y nivel de péptido natriurético tipo B.

MÉTODOS

Población y muestra:

Se evaluaron los pacientes mayores de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEC), atendidos en el Servicio de Emergencia y Consulta Externa de la Unidad de Cardiología y Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), en un periodo comprendido de mayo del 2008 a mayo del 2010. Los pacientes que ingresaron al estudio fueron incluidos de acuerdo a los criterios clínicos de Vasan y Levy para el diagnóstico de ICFEC y las recomendaciones de la American Society of Echocardiography para el definir fracción de eyección normal ($FE \geq 55\%$). Los criterios utilizados para la inclusión y exclusión de los pacientes fueron:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con signos y síntomas actuales o pasados de insuficiencia cardíaca (de acuerdo a los criterios de Vasan y Levy) y con fracción de eyección $\geq 55\%$.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con inestabilidad hemodinámica reciente que hayan sido tratados en las últimas 48 horas con inotrópicos positivos (dopamina, dobutamina).
- Infarto antiguo del de miocardio antiguo.
- Pacientes con arritmias ventriculares y supraventriculares complejas.
- Pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores automáticos implantables.
- Pacientes con cardiopatías congénitas y valvulares (tipo insuficiencia mitral y aórtica) significativas.
- Portadores de prótesis valvular mitral.
- Pacientes con enfermedad renal crónica.
- Enfermedades neoplásicas y síndromes paraneoplásicos.
- Enfermedad cerebrovascular hemorrágica y hemorragia subaracnoidea.

Diseño de la investigación:

Estudio prospectivo, analítico, observacional, longitudinal, realizado en pacientes ambulatorios y hospitalizados en la Unidad de Cardiología y el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño del IVSS. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de nuestro Hospital.

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les realizó previo consentimiento informado, oral y escrito (anexo I), una breve historia clínica o encuesta tipo test, que fue aplicada por los investigadores, al inicio del estudio y a los 3 meses de seguimiento momento en el cual se evaluó la presencia de nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, nuevas hospitalizaciones y muerte por causa cardiovascular. Dicho test incluyó la siguiente información: *Datos del paciente:* iniciales del primer nombre y apellido, edad, sexo, comórbidos, medicamentos, *historia clínica:* síntomas y signos de insuficiencia cardíaca según los criterios de Framingham, *hallazgos ecocardiográficos:* fracción de eyección del ventrículo izquierdo, volumen de la aurícula izquierda, patrón de flujo transmitral y de venas pulmonares y Doppler tisular del anillo mitral (DTI) y *nivel plasmático de péptido natriurético tipo B* (anexo II).

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada se realizó en base a los datos aportados por la anamnesis, el examen físico y el ecocardiograma transtorácico, siguiendo los criterios de Vasan y Levy. Se tomó como valor normal de la fracción de eyección $\geq 55\%$, según las nuevas recomendaciones de la American Society of Echocardiography publicados en diciembre 2005 (71).

La evolución clínica de cada paciente se realizó en los controles periódicos, consultas y por vía telefónica con un promedio de 3 meses de la evaluación inicial para determinar los puntos finales: nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, nuevas hospitalizaciones y muerte por causa cardiovascular.

En este trabajo de investigación las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Demográficas: edad y género.
- Clínicas: signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, clase funcional de disnea, patología de base, comórbidos.

- Paraclínicos: parámetros ecocardiográficos Doppler (TEVI, DTI, venas pulmonares, volumen de aurícula izquierda), determinación de niveles séricos de BNP

Procedimientos y técnicas:

Ecocardiografía:

Todos los pacientes fueron examinados en reposo, en posición decúbito lateral izquierdo, utilizando técnica ecocardiográfica 2D y registros de Doppler color y espectral a través de un transductor estándar 3.0 MHz y un equipo ecocardiográfico General Electric Vivid 3. Todas las imágenes fueron obtenidas por medio de la ventana apical vista 2, 4 y 5 cámaras. Las dimensiones del ventrículo izquierdo para la determinación de la fracción de eyección por el método de Simpson en 4 y 2 cámaras, y el volumen de la aurícula izquierda fueron obtenidas de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (67). Se consideró FEVI normal $\geq 55\%$ y volumen normal de la aurícula izquierda 22-52cc para el sexo femenino y 18-58cc para el sexo masculino.

Para obtener la velocidad pico del flujo transmitral se utilizó la técnica Doppler pulsado con un tamaño de volumen de muestra de 1-2mm entre las puntas de las valvas mitrales durante la diástole en una vista apical 4 cámaras midiendo los siguientes parámetros: velocidad pico de la onda E, velocidad pico de la onda A, duración de la onda A, TD y E/A (valores normales: relación E/A >1 , TD $< 220\text{ms}$), y se determinará el TRIV en apical de 4 y 5 cámaras (valor normal $< 100\text{ms}$).

Para la obtención del flujo venoso pulmonar en la proyección apical 4 cámaras se usó un volumen de muestra no mayor a 2-4mm que se coloca entre 1 y 2cm dentro de la vena pulmonar superior derecha (valores normales: S $< D$ en jóvenes, S $> D$ en adultos).

Para la realización del DTI se utilizó la vista apical 4 cámaras, colocando el volumen de muestra sobre el anillo mitral en su pared lateral, para lo cual es necesario los filtros y el soporte adecuados, con un valor normal de la E' $> 10 \text{ cm/s}$ en jóvenes y $> 8 \text{ cm/s}$ en adultos.

Se calculó la E/E' derivada de la relación entre la velocidad pico E transmitral y la velocidad pico E' del DTI. Para cada paciente se tomarán 3 mediciones de cada parámetro Doppler que se promediarán. Los patrones de función diastólica fueron definidos como se muestra en la tabla 5.

Péptido Natriurético tipo B:

Los niveles séricos de péptido natriurético tipo B (BNP) se determinaron a través de Biosite MeterPlus, un instrumento de fluorescencia portátil, que utiliza un láser clase 1 como fuente luminosa. Se procedió a tomar muestra de sangre venosa periférica (2cc) a los pacientes incluidos en el estudio, en horas de la mañana y en condiciones de reposo (en camilla) para evitar la influencia potencial de las variaciones circadianas y el ejercicio en la concentración de BNP. Se realizó el análisis inmediato (antes de 30 minutos) utilizando la prueba de cinta de BNP (Biosite Diagnostics, San Diego, California) y analizada en la máquina Biosite MeterPlus. Cabe destacar que el ecocardiograma y la determinación del BNP fueron obtenidos el mismo día al momento de la inclusión en el estudio para evitar la variabilidad de los resultados.

La duración aproximada de la prueba fue de 8 minutos, para la ejecución del análisis se procedió siguiendo las instrucciones del manual de información del producto, que daba resultados cuantitativos del BNP, en un rango de 5-5000 pg/ml. Se consideró normal un valor por debajo de 150 pg/ml y anormal mayor de 150 pg/ml, utilizando los puntos de corte: < 150 pg/ml, 150-300 pg/ml y > 300 pg/ml.

Análisis estadístico:

Para las variables cuantitativas se aplicó medias y desviaciones estándar mientras que para las variables cualitativas se calcularon porcentajes y frecuencias. La significancia estadística se midió a través de la prueba de Chi cuadrado e índice de Mc Nemar y se consideró un valor estadísticamente significativo $p < 0.05$. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, con un intervalo de confianza de 95%, fueron calculadas para los parámetros Doppler y niveles de péptido natriurético tipo B. Se diseñó una base de datos en Excel/Microsoft Office 2007, donde se introdujeron todos los valores de las variables estudiadas.

La comparación de los parámetros ecocardiográficos y los niveles de BNP se basó en un análisis de varianza de un factor ANOVA. Se consideró como punto final primario el riesgo de nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, re-hospitalización y mortalidad por causa cardiovascular. Se construyó un análisis multivariado correlacionando las variables dependientes (nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, re-hospitalizaciones y muerte por causa cardiovascular) con las variables independientes (parámetros ecocardiográficos y

niveles de BNP), el mejor ajuste basado en diferentes corridas se obtuvo para un modelo logarítmico general.

Basados en los coeficientes β y los odds ratios calculados se obtuvieron escalas de riesgo para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de nuevos episodios de insuficiencia cardíaca, re-hospitalizaciones y muerte de causa cardiovascular.

Todos los datos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas:

Se estableció el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada en 35 pacientes de acuerdo a los criterios de Vasan y Levy y las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. De estos 35 pacientes, el 60% eran del sexo femenino y 40% eran masculinos; con una edad promedio de 62 (\pm 13 años), siendo más frecuentes los mayores de 51 años con 74%. (cuadro 1 y 2, gráfico 1).

En relación a las enfermedades asociadas el 89% de los pacientes (31 pac) tenían hipertensión arterial sistémica, un 14% (5 pac) fibrilación auricular, estenosis aórtica severa y diabetes mellitus con 9% (3 pac) cada una; otras enfermedades menos frecuentes (3%) correspondían a síndrome metabólico, hiperinsulinismo, asma, riñones popliquísticos y enfermedad cerebrovascular tipo isquémica (p 0.03). (gráfico 2).

El 60% de los pacientes (21 pac) presentaban disnea CF NYHA II al momento de la evaluación, 34% cursaban con disnea CF NYHA I (12 pac) y sólo 2 pacientes presentaban disnea a pequeños esfuerzos, CF NYHA III (p 0.42). (gráfico 3).

Al evaluar desde el punto de vista ecocardiográfico, el volumen auricular como parámetro de función diastólica, se observó que 54% de los pacientes (19 pac) tenían un volumen auricular normal (ajustado a género), 20% presentaban aurícula severamente dilatada (7 pac), seguido de 17% con aurículas levemente dilatadas y sólo un 9% tenían aurículas dilatadas moderadas (3 pac) (p < 0.001). (gráfico 4).

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos evaluados, la función diastólica determinada por TEVI el 54% presentó trastorno de la relajación (19 pac) y 46% (16 pac) mostró un patrón pseudonormal según este mismo parámetro (p 0.78). (cuadro 3). Al evaluar el patrón de las venas pulmonares el 49% (17 pac) fue tipo 2, 40% tipo 1 (14 pac) y 11% tipo 3 (4 pac) (p 0.52). (cuadro 4). Asimismo al analizar el Doppler tisular del anillo mitral, observamos que el 51% (18 pac) de los pacientes tenían disfunción diastólica tipo 1 y un 49% (17 pac) tipo 2 (p 0.40). (cuadro 5). Según la relación E/E' un 51% (18 pac) fue mayor de 8 y un 49% (17 pac) fue menor de este valor (p 0.41).

El 63% de los pacientes (22 pac) presentaban niveles séricos de BNP < 150 pg/ml, 11% BNP entre 150 y 300 pg/ml (4 pac) y 26% (9 pac) BNP > 300 pg/ml (p 0.16). (cuadro 6). En 49% de los pacientes se presentaron nuevos episodios de insuficiencia cardíaca durante los 3 meses de seguimiento, de los cuales un 94% sólo refirió un episodio (p 0.12). (cuadro 7). En ese mismo período de tiempo el 77% de los pacientes no fue hospitalizado por causa cardíaca y del 23% restante, un 88% sólo tuvo una sola hospitalización (p 0.24). (cuadro 8). La mortalidad por causa cardiovascular se evidenció sólo en 9% de los pacientes durante el período de estudio (p 0.8). (cuadro 9).

En relación al patrón de disfunción diastólica y muerte cardiovascular, no varió en los parámetros ecocardiográficos utilizados, así para el flujo transmitral, el Doppler tisular del anillo mitral, relación E/E' y volumen auricular, el 9% de los pacientes fallecieron (3 pac) y entre ellos el mayor porcentaje fue para el patrón pseudonormal (6%). En cambio, cuando se determinó el patrón de disfunción diastólica usando las venas pulmonares, se observó que fallecieron 3 pacientes (9%) sólo al presentar disfunción diastólica tipo 2 y 3 (patrón pseudonormal y restrictivo) y no con disfunción diastólica tipo 1. (cuadro 10).

Al evaluar el nivel sérico de BNP y muerte por causa cardiovascular observamos que el 9% (3 pac) de los pacientes que falleció tenía valores de BNP mayor a 150 pg/ml, al igual que para las venas pulmonares. (cuadro 11).

Precisión pronóstica de los parámetros ecocardiográficos y niveles séricos de BNP.

Al evaluar como punto final común primario las nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca durante el período de seguimiento de los pacientes, se observó que la mayor sensibilidad fue para las venas pulmonares con 82%, seguida por DTI y relación E/E' con 76% cada una, en cambio la mayor especificidad fue para los niveles séricos de BNP con 94%. Al combinar todos los parámetros ecocardiográficos se observó una sensibilidad y especificidad similar a cada parámetro por separado de 76 y 78% respectivamente. (cuadro 12).

En cuanto al punto final primario muerte de causa cardiovascular, todos los parámetros mostraron una baja sensibilidad de 67%, excepto las venas pulmonares con 100%. Resultado que se repite al evaluar la especificidad, con excepción del BNP con un valor de 81%. La

sensibilidad y especificidad de todos los parámetros ecocardiográficos fue baja (67% y 50% respectivamente). Dichos resultados fueron estadísticamente significativos para una $p < 0.05$. (cuadro 13).

Razón de riesgo

En base a los Odd ratios de cada parámetro evaluado se construyó una razón de riesgo para dos puntos finales primarios, nuevas hospitalizaciones de causa cardiovascular- episodios de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Observándose una correlación significativa entre los niveles séricos de BNP y nuevas hospitalizaciones de causa cardiovascular- episodios de insuficiencia cardíaca con un coeficiente β de 0.596 estimándose una razón de riesgo de 41. La disfunción diastólica evaluada por DTI, volumen auricular y relación E/E' son los parámetros que le siguen con puntuaciones de 11,12 y 11 respectivamente. (cuadro 14).

Al observar la correlación entre BNP y muerte cardiovascular se observó una puntuación de 9 comparado con el resto de los parámetros ecocardiográficos, con puntajes de 3 para TEVI y volumen auricular, 2 puntos para DTI y 1 punto para la relación E/E'. (cuadro 15).

DISCUSION

Es conocido que tanto el BNP como los parámetros ecocardiográficos son predictores de disfunción diastólica en la población con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. En un estudio previo se demostró que las concentraciones séricas de BNP están influenciadas por la edad del paciente, índice de masa corporal, función sistólica del ventrículo izquierdo, stress diastólico de la pared, función renal y hemoglobina sérica (70).

En la práctica clínica diaria cerca del 40% de los pacientes con IC presentan una FE mayor de 45% , esta forma de IC afecta con más frecuencia a pacientes ancianos, del sexo femenino, con hipertensión arterial y fibrilación auricular, y una proporción significativa presentan insuficiencia renal crónica (72). En nuestro estudio 89% de los pacientes eran hipertensos seguido de 14% con fibrilación auricular, 60% del sexo femenino y la edad promedio fue de 62 ± 13 años similar a los datos reportados por Sanderson (15). Para la selección de la muestra se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica para evitar la influencia directa de la función renal en la evaluación de los puntos finales de muerte cardiovascular, episodios de insuficiencia cardíaca y re-hospitalizaciones de causa cardiovascular (73).

El meta-análisis MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure) usó los datos de 31 estudios de pacientes con IC y puso de manifiesto que los pacientes con IC FEC pueden tener una mortalidad ligeramente inferior a los pacientes con IC FE baja; siendo la muerte súbita y la muerte por IC progresiva frecuentes en este grupo de pacientes (18, 74, 75).

En nuestro trabajo de investigación, sólo el 9% de los pacientes falleció por causa cardiovascular durante los 3 meses de seguimiento, por lo que se requiere un seguimiento mayor para poder comparar dichos resultados con los reportados por Aurigemma y Ahmed (27,28) que plantearon una elevación anual de la tasa de mortalidad de 5-8%. El 49% de los pacientes evaluados presentó por lo menos 1 episodio de insuficiencia cardíaca y 23% de ellos fue hospitalizado por esa causa; se pueden extrapolar nuestros resultados con los reportados por Ahmed (28) donde las tasas de readmisión de pacientes con IC FEC a los 6 meses fue de 45%. Del total de los pacientes evaluados, 60% tenían disnea CF NYHA II al momento de su inclusión en el estudio. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios de mayor seguimiento de los pacientes, donde se observó una mortalidad anual de 7%, siendo peor

pronóstico una alta clase funcional de disnea (NYHA) al momento de la admisión y disminución de la capacidad funcional evaluada por caminata de los 6 minutos menor de 350 mt (76).

El volumen auricular es un parámetro cuantitativo ecocardiográfico que está claramente relacionado con las presiones de llenado ventricular y por ende, con la función diastólica del ventrículo izquierdo, en nuestro estudio se observó que 54% de los pacientes tenían volumen auricular normal seguido por 20% con aurículas dilatadas severas, en relación a estos resultados debemos acotar que esto puede deberse a que los volúmenes auriculares normales están siempre relacionados a disfunción diastólica tipo 1, que se presentó en el 54% de los pacientes evaluados. En relación a los parámetros ecocardiográficos de función diastólica (TEVI, DTI, venas pulmonares, relación E/E') se observó que el trastorno de la relajación y el patrón pseudonormal eran los grados de disfunción diastólica más frecuente. En el CHARMES que evaluó 312 pacientes con ICFEC evidenció que la disfunción diastólica moderada o severa (grado 2 y 3) fue menos frecuente pero resultó un factor predictivo importante de eventos adversos (67), teniendo relación con los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

Al evaluar como punto final común primario las nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca durante el período de seguimiento de los pacientes, se observó que la mayor sensibilidad fue para las venas pulmonares con 82%, seguida por DTI y relación E/E' con 76% cada una. Arques y colaboradores demostraron que la relación $E/E' > 13$ tenía una sensibilidad de 81.8% y una especificidad de 89,5% en pacientes con ICFEC y fibrilación auricular (60), presentando una sensibilidad similar a la encontrada en nuestro trabajo. Al combinar todos los parámetros ecocardiográficos se observó una sensibilidad y especificidad similar a cada parámetro por separado de 76 y 78% respectivamente. En cuanto al punto final primario muerte cardiovascular, todos los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica mostraron una baja sensibilidad de 67%, excepto las venas pulmonares con 100%, y la combinación de todos ellos tenían una sensibilidad y especificidad baja (67% y 50% respectivamente).

En relación a los niveles séricos de BNP, el 63% de los pacientes presentaban niveles séricos de BNP < 150 pg/ml y 26% BNP > 300 pg/ml (p 0.16), valores que son menores a los obtenidos en pacientes con IC con baja FE. Al comparar la precisión pronóstica del BNP con respecto a los parámetros ecocardiográficos de función diastólica, en relación a los puntos finales de nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular o episodios de IC, el primero fue superior con sensibilidad de 71% y especificidad de 94%, y para punto final muerte cardiovascular tuvo una especificidad de 81% mayor que el resto de los parámetros evaluados.

Se construyó una tabla de razón de riesgo para los puntos finales de muerte cardiovascular y nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular-episodios de insuficiencia cardíaca, estableciéndose un mayor puntaje para los niveles séricos de BNP seguido de volumen auricular, DTI, E/E' y TEVI. No se pudo establecer cuantos criterios o puntos debe tener un paciente para presentar un mayor riesgo para los puntos finales comunes evaluados.

Limitaciones

Aunque existen pocos trabajos que evalúan el valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos y los niveles séricos de BNP en pacientes con IC/FEC es necesario mencionar ciertos factores que pueden explicar los resultados de este estudio: 1) Se trabajó con pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos de Vasan y Levy para la inclusión en el estudio y no parámetros hemodinámicos invasivos que corroboraran las presiones diastólicas del VI. 2) Todos los pacientes incluidos recibían distintos tratamientos para su patología de base, que no fueron tomados en cuenta para la selección de los mismos, que pudieron alterar el pronóstico de los pacientes ya que se ha demostrado que la terapia farmacológica puede afectar la evolución clínica de estos pacientes. 3) A pesar que a nivel mundial se reporta que cerca del 40% de los pacientes con IC tienen fracción de eyección normal, en nuestro estudio sólo se pudieron incluir 35 pacientes en un período de 2 años, ya que en la consulta de la Unidad de Cardiología y el Servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital, se evalúan pacientes con patologías cardiovasculares más complejas; por lo que se deben realizar estudios de investigación con mayor número de pacientes para determinar la aplicabilidad de las escalas de razón de riesgo que fueron creadas en este trabajo, y poder crear el puntaje de riesgo que se planteó en los objetivos expuestos. 4) El tiempo de

seguimiento de los pacientes fue en promedio de 3 meses por lo cual se sugiere para estudios posteriores un mayor tiempo de seguimiento que permita determinar tasa de mortalidad cardiovascular.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la elevación de los niveles séricos del BNP está en relación directa con mayor riesgo de muerte cardiovascular, nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca.

El patrón de disfunción diastólica determinado a través de las venas pulmonares mostraron la mayor sensibilidad y especificidad para predecir nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular, nuevos episodios de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular, en comparación con el resto de los parámetros ecocardiográficos estudiados.

La determinación de los niveles séricos de BNP es el mejor predictor de muerte cardiovascular, nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca en comparación a los parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica solos o combinados.

Recomendaciones

La utilidad clínica del seguimiento de los niveles séricos de BNP y los parámetros ecocardiográficos de función diastólica no está claramente establecida. Sin embargo, se diseñó una escala de razón de riesgo para muerte cardiovascular, nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca en pacientes con ICFEC. Para aplicar estas estimaciones de riesgo a nivel hospitalario, se requiere nuevos estudios con una mayor muestra poblacional que permitan identificar los pacientes con mayor probabilidad de riesgo de los puntos finales citados y establecer una escala de puntuación de riesgo. De hecho, la información que se suministra en este estudio plantea la necesidad de diseñar protocolos de tipo longitudinal, que permita comparaciones en el tiempo, para evaluar la evolución clínica de los pacientes con ICFEC; así como su comportamiento ante la indicación de los diferentes esquemas de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dirección del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño por ayudarnos con la adquisición del equipo y los reactivos de BNP que no se usan en la actualidad de forma rutinaria en nuestro hospital.

A la empresa Cardiocontrol CA por la asistencia técnica en cuanto al uso e interpretación del equipo Biosite Meterplus.

Al personal de enfermería del Servicio de Cardiología por el apoyo técnico para la preparación de los pacientes y la toma de muestra para la determinación sérica de BNP.

REFERENCIAS

- (1) Segovia J, Alonso-Pulpón L, Pereira R, Silva L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (3): 250-9.
- (2) Shammam R, Azam UN, Nekkanti R, Movahed A. Diastolic heart failure and ventricular diastolic dysfunction: What we know, and what we don't know!. *Int J Cardiol* 2007; 115:284-92.
- (3) Villasmil JJ, Luzardo ME, Bermúdez G, Esis C, Silva E, Briceño S. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en Venezuela. *Universia Venezuela* (citado 2006 ago 17). Disponible en: www.universia.edu.ve
- (4) Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
- (5) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
- (6) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (9): 1062-92.
- (7) ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-82.
- (8) Varela A, González J, Basante P, Trillo R, García J, Martínez J, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart* 2002; 88:249-54.
- (9) Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
- (10) Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KS, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1999;17: 1065-72.

- (11) I Latin American Guidelines for the assessment and management of the decompensated heart failure. *Arq Bra Cardiol* 2005; 85 (3S): 49-95.
- (12) Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107: 714-20.
- (13) Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin Ch, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888-95.
- (14) Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007; 93: 155-8.
- (15) Melenovsky V, Borlaug B, Boaz R, Hay I, Ferruci L, Morell Ch, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: The role de atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2): 198-207.
- (16) De Keulenaer G, Brutsaert D. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 136-43.
- (17) Brutsaert D, De Keulanaer G. Diastolic Herat failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 240-8.
- (18) Phan T, Nallur G, Abozguia K, Sanderson J, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: From molecular mechanisms to exercise haemodynamics. *Inter J Cardiol* 2011. Articles in press.
- (19) European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
- (20) Ghandi SK, Powers JC, Nomeir A. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-20.
- (21) Anguita M, Ojeda S. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (6): 570-5.
- (22) Baicu C, Zile M, Aurigemma GP, Gaasch W. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2306-12.
- (23) Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.

- (24) Leite-Moreira A. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; 92: 712-8.
- (25) Caruana L, Petrie MC, Davie AP. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000; 321: 215-9.
- (26) Abhayaratna W, Marwick t, Smith W, Becker N. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006; 92: 1259-64.
- (27) Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(4): 1042-8.
- (28) Ahmed A, Perry G, Fleg J, Love T, Goff D, Kitzman D. Outcomes in ambulatory chronic systolic and diastolic heart failure: A propensity score analysis. *Am Heart J* 2006; 152: 956-66.
- (29) Ahmed A, Aronow W, Fleg J. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006; 151: 444-50.
- (30) McDermott MM, Feinglass S, Sy J. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved vs abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995; 99: 629-35.
- (31) De La Serna F. Péptidos natriuréticos, adrenomedulina, vasopresina. En: *Insuficiencia cardíaca crónica*. 2º ed. Editorial Federación Argentina de Cardiología; 2006. p. 44- 60.
- (32) Cowie M, Méndez G. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003; 44: 264- 311.
- (33) Schirger JA, Grantham JA, Kullo IJ. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 796-801.
- (34) Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Omland T, et al. The Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161- 7.

- (35) Cheng T, Sindone A, Foo F. Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 949-55.
- (36) Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-32.
- (37) van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Baggissh AL, Lainchgury J, Bayes-Genis A, Richards Am, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function and outcomes in acute heart failure: Redefining the cardiorenal interaction?. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1621 -7.
- (38) Munagala V, Burnett J, Redfield M. The natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-69.
- (39) Bettencourt P. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart* 2005; 91: 1489-94.
- (40) Bibbins K, Ansari M, Schiller N, Massie B, Whooley M. B-type natriuretic peptide and ischaemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003; 108 (24): 2987-92.
- (41) de Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M, McCabe C, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
- (42) Eimer M, Ekery D, Rigolin V, Bonow R, Carnethon M, Cotts W. Elevated B-type natriuretic peptide in asymptomatic men with chronic aortic regurgitation and preserved left ventricular systolic function. *An J Cardiol* 2004; 94: 676-8.
- (43) Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel “white count” for congestive heart failure. *J Cardiac Fail* 2001; 7: 183-93.
- (44) Wang T, Larson M, Levy D, Benjamín G. Plasma natriuretic peptides levels and the risk of cardiovascular events and death. *New Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
- (45) Nakamura M, Hiramori K. Natriuretic peptide measurement as a screening test for overt and subclinical heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 92: 9-15.

- (46) Fruhwald FM, Fahrleitner A, Watzinger N, Fruhwald S, Dobnig H, Schumacher M, et al. Natriuretic peptides in patients with diastolic dysfunction due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1415-23.
- (47) Thomas M, Fox K, Wood D, Gibbs J, Coast A, Henein M, et al. Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function. *Heart* 2006; 92: 603-8.
- (48) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20: 1799-807.
- (49) Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide-an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1: 59-65.
- (50) Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais S, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-41.
- (51) Steg P, Joubin L, McCord J, Abraham W, Hollander J, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* 2005; 128: 21-9.
- (52) Cowie M, Struthers A, Word D, Cotas A, Thompson S, Poole-Wilson D, Sutton G. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
- (53) Atisha B, Bhalla MA, Morrison L, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004; 148: 528-23.
- (54) Sivakumar R, Wellsted D, Parker M, Lynch M, Ghosh P, Khan S. Utility of N terminal pro brain natriuretic peptide in elderly patients. *Postgrad Med J* 2006; 82: 220-3.
- (55) Maisel A, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-33.

- (56) Wu AHB. Serial Testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006; 152: 826- 34.
- (57) Cioffi G, Tarantini L, Stefenelli C. Changes in plasma N-terminal pro-BNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function. *J Cardiac Fail* 2006; 12: 608-15.
- (58) Mak G, DeMaria A, Clopton P, Maisel A. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 2004; 148: 895-902.
- (59) Dokainish H, Zoghbi W, Lakkis N, Ambriz E, Patel R, Quiñones M, Nagueh Sh. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1223-6.
- (60) Arques S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gelisse R, Luccioni R, Ambrosi P. Usefulness of bedside tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent nonvalvular atrial fibrillation: insights from a prospective monocenter study. *Echocardiography* 2007; 24:499-507.
- (61) Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, Bailey K, Grossardt B, Yang E, et al. Comparison of Usefulness of Echocardiographic Doppler Variables to Left Ventricular End-Diastolic Pressure en Predicting Future Heart Failure Events. *Am J Cardiol* 2006;97:866-71.
- (62) Alberca M, Zamorano L, García M. Valoración de la función cardíaca. En: Editorial McGraw Hill. *Procedimientos en Ecocardiografía*. 1º ed. Madrid; 2004. p. 57-74.
- (63) Migliore, Ricardo A, Función diastólica del Ventrículo Izquierdo. *Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas de Piñeiro*. 2005. Editorial Médica Panamericana.
- (64) Chinnayian K, Alexander D, Maddens M, McCullough P. Curriculum in Cardiology: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 189-200.

- (65) Al-Omari M, Finstuen J, Appleton P, Barnes M, Tsang T. Echocardiographic Assessment Left ventricular diastolic function and filling pressure in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1759 – 65.
- (66) Elnoamany M, Abdelhameed A. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: Correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 187-98.
- (67) Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang Ch, Morton J, et al. Diastolic Dysfunction in heart failure with preserved systolic function: Need for Objective Evidence. *JACC* 2007; 49 (6) 687-94.
- (68) Juiliere Y, Trochu JN, de Groote P. Heart Failure with preserved systolic function: a diagnostic algorithm for a pragmatic definition. *Arch Mar Coeur Vaiss* 2006; 99: 279-86.
- (69) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiographic Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007, 28: 2539-50.
- (70) Jaubert MP, Amero S, Bonello L, Nicoud A, Sbragia P, Paganelli F, Arques S. Predictors of B-type natriuretic peptide and left atrial volume index in patients with preserved left ventricular systolic function: An echocardiographic-catheterization study. *Arch Cardiovasc Diseases* 2010, 103: 3-9.
- (71) Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
- (72) Tasevska- Dinevska G, Kennedy LM, Cline-Iwarson A, Cline C, Erhardt L, et al. Gender differences in variables related to B-natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction and mass and peak oxygen consumption, in patients with heart failure. *Inter J Cardiol* 2011; 149: 364-71.

- (73) Méndez M, Muñoz N, Ortiz J, Audibert L. Implicaciones pronósticas del NT-proBNP en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (13): 600-4.
- (74) Neil R. Prognosis for patients with heart failure with preserved ejection fraction. Is it the same as low ejection fraction? *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (8): 646-8.
- (75) Rusinaru D, Buiciuc O, Sorel C, Szymanski C, Tribouilloy Ch. Factors that precipitate hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction-characteristics and impact on post-discharge outcome. *Arch Cardiovasc Diseases Suppl* 2010; 2: 22-38.
- (76) Rostagno C, Rosso G, Puggelli F, Gensini GF. Preserved systolic ventricular function heart failure patients referred to a division of internal medicine. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 511-5.

ANEXOS

Tabla I
Criterios de Framingham para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca

CRITERIOS MAYORES	Disnea paroxística nocturna Ortopnea Ingurgitación yugular Crepitantes Tercer tono Cardiomegalia radiológica Edema pulmonar radiológico
CRITERIOS MENORES	Edema en piernas Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural Frecuencia cardíaca > 120 lpm Pérdida de > 4.5kg en 5 días tras tratamiento diurético

Para el diagnóstico de IC se requiere de 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor y 2 criterios menores

Tomado de: Anguita M, Ojeda S. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. Rev Esp Cardiol 2004; 57 (6): 570-5.

Tabla II

Criterios de Vasan y Levy para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

DIAGNOSTICO DEFINITIVO	<ul style="list-style-type: none">• Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca.• Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, determinada en las 72 horas siguientes a la descompensación clínica.• Evidencia objetiva de disfunción diastólica en el estudio hemodinámico (aumento de la presión telediastólica con volumen telediastólico normal o reducido).
DIAGNOSTICO PROBABLE	<ul style="list-style-type: none">• Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca.• Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, determinada en las 72 horas siguientes a la descompensación clínica.
DIAGNOSTICO POSIBLE	<ul style="list-style-type: none">• Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca.• Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, pero determinada fuera de las 72 horas siguientes a la descompensación clínica.

Tomado de: Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation 2000; 101: 2118-21.

Tabla III**Comparación de las características de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal y reducida.**

CARACTERÍSTICAS	INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FE REDUCIDA	INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FE NORMAL
SEXO	> hombres	> mujeres
EDAD	50 – 60 años	60 – 70 años
ETIOLOGÍA	IM, miocardiopatía dilatada	HTA ± DM, FA, isquemia transitoria
PROGRESO CLÍNICO	IC persistente	IC episódica
REMODELADO VENTRICULAR	+++	0
HIPERTROFIA DEL VI	+ / -	+++
DISINCRONÍA	Común	Posiblemente < común
PATRÓN DE FLUJO TRANSMITRAL	Trastorno de la relajación, patrón restrictivo	I
VELOCIDAD PICO SISTÓLICA DEL ANILLO MITRAL	Reducción significativa	Moderadamente reducida
VELOCIDAD PICO DIASTÓLICA DEL ANILLO MITRAL	Reducción significativa	Moderadamente reducida
PRESIÓN DE AI	Incrementada	Incrementada
VOLUMEN DE AI	incrementada	Incrementada

FE: fracción reducida, IM: infarto del miocardio, IC: insuficiencia cardíaca, VI: ventrículo izquierdo, AI: aurícula izquierda, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitas, FA: fibrilación auricular.

Tomado de: Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93: 155-8.

Tabla IV
Valores normales de BNP para edad y sexo

EDAD (años)	HOMBRES		MUJERES	
	P95 (pg/ml)	P97 (pg/ml)	P95 (pg/ml)	P97 (pg/ml)
20-49	21	26	31	38
50-59	21	26	31	42
60-69	28	50	39	54
≥ 70	48	52	69	71
PROMEDIO	26	34	38	54

P95: percentil 95; P97: percentil 97

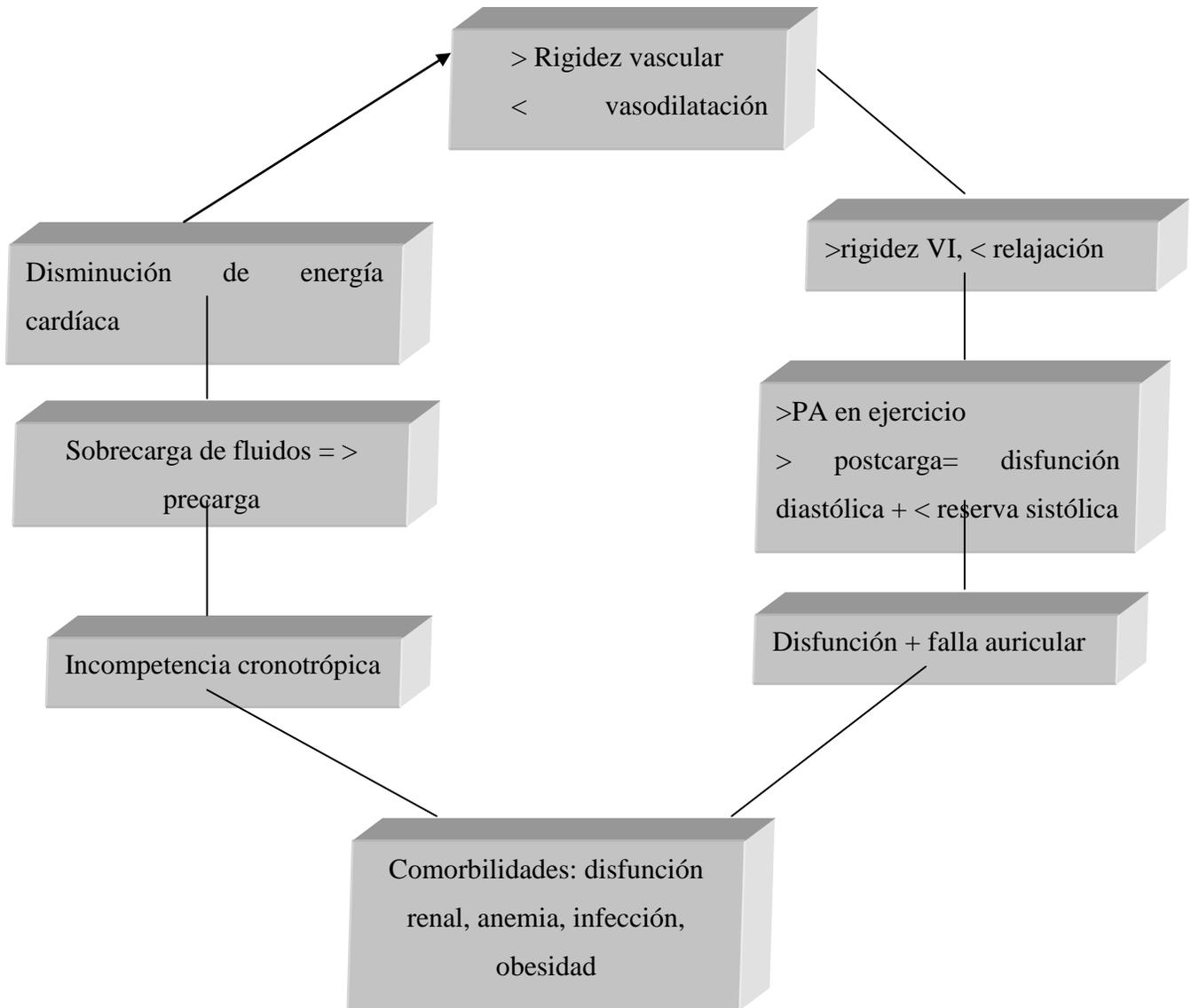
Tomado de: Wang T, Larson M, Levy D, Benjamín G. Plasma natriuretic peptides levels and the risk of cardiovascular events and death. New Engl J Med 2004;350:655-63.

Tabla V
Grados de disfunción diastólica

CARACTERÍSTICAS	PATRÓN NORMAL	TRASTORNO DE LA RELAJACIÓN (grado 1)	PATRÓN PSEUDONORMAL (grado 2)	PATRÓN RESTRICTIVO (grado 3)
Síntomas	-----	ausentes o leves	Disnea CF I-II	Disnea CF III-IV
Relajación	normal	prolongada	prolongada	prolongada
Rigidez de la cámara	normal	normal	++	+++
P° diastólica	normal	normal	++	+++
Contribución auricular	< 30%	> 30%	----	----
Ecocardiograma 2D				
Cavidades de tamaño	normal	AI normal o +	AI dilatada	Dilatada
FE	normal	normal	normal o disminuida	Disminuida
Volúmenes ventriculares	normales	normales	Aumentados	Aumentados
Doppler				
E/A	> 1	< 1	1-2	> 2
TD	< 220 mseg	> 220 mseg	150-200mseg	< 150 mseg
TRIV	< 100 ms	> 100 mseg	< 100mseg	< 60 mseg
Flujo vena pulmonar	S < D (jóvenes) , S > D (adultos)	Onda S > D, onda A reversa o +	Onda S < D Onda A reversa +	Onda S < D Onda A reversa >
Onda E Doppler tisular	> 10 cm/seg (jóvenes) y > 8 cm/seg (adultos)	< 8 cm/seg	< 8 cm/seg	30mseg < 8 cm/seg

Tomado de: Migliore, Ricardo A, Función diastólica del Ventriculo Izquierdo. Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas de Piñeiro. 2005. Editorial Médica Panamericana.

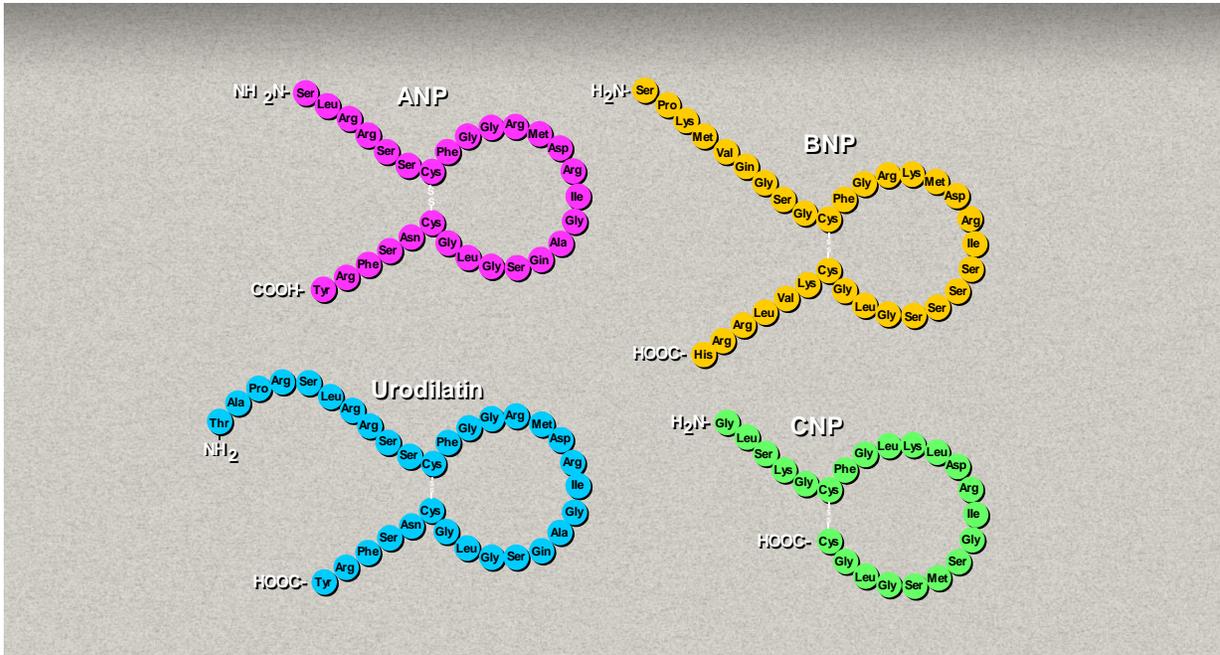
Figura 1
Fisiopatología de la IC FEC



Tomado de: Phan T, Nallur G, Abozguia K, Sanderson J, Frenneaux M. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: From molecular mechanisms to exercise haemodynamics. Inter J Cardiol 2011. Articles in press.

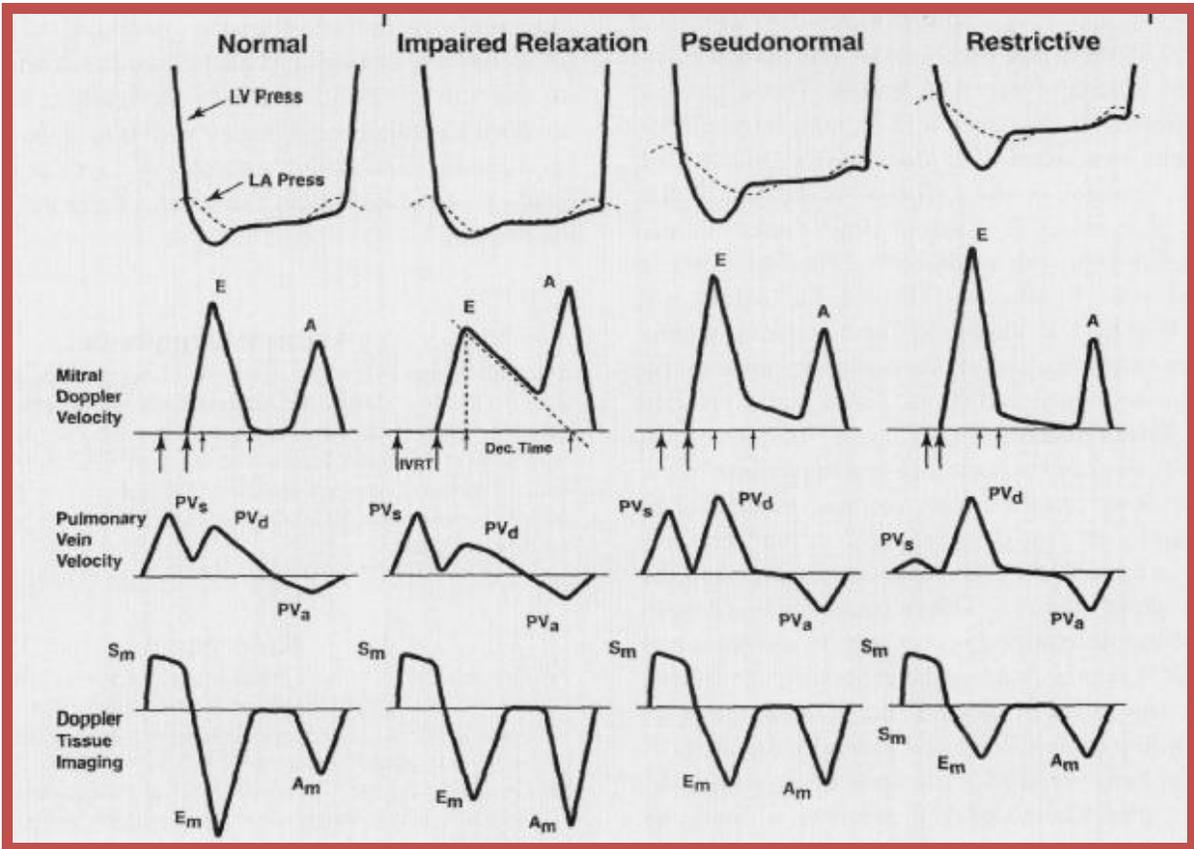
Figura 2

Clasificación de los péptidos natriuréticos



Tomado de: De La Serna F. Péptidos natriuréticos, adrenomedulina, vasopresina. En: Insuficiencia cardíaca crónica. 2° ed. Editorial Federación Argentina de Cardiología; 2006. p. 44- 60.

Figura 3
Patrones ecocardiográficos de función diastólica



Tomado de : Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Circulation 2002; 105: 1387-93.

ANEXO I

Consentimiento informado

Yo, _____, de nacionalidad _____, portador de la CI _____, N° de historia clínica: _____, en uso pleno de mis facultades mentales, declaro que he sido invitado (a) a participar en un trabajo especial de investigación titulado: **Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyeción conservada: Valor pronóstico de la ecocardiografía Doppler y del péptido natriurético tipo B.** He oído, leído y entendido la explicación de las doctoras Graciela Arab y Lucía Subero, autoras del trabajo, sobre mi enfermedad que me causa dificultad para respirar a pesar de que tengo el corazón de tamaño normal, por lo cual es necesario realizarme ecocardiograma transtorácico y toma de muestra sanguínea venosa periférica para medición de nivel de péptido natriurético tipo B. También he tenido la oportunidad de hacer preguntas y las mismas han sido respondidas. Además se me informó que el método propuesto forma parte del estudio de la insuficiencia cardíaca y que los riesgos son sólo los inherentes al tipo de procedimiento, que se pueden prevenir y tratar oportunamente. Que cualquier consulta o duda que yo tenga con relación a este estudio cuando lo necesite, será respondida por las doctoras, con quienes me puedo comunicar personalmente en el Hospital Miguel Pérez Carreño, o por los teléfonos (0414) 3669961 y (0414) 6299736. No se me ha ofrecido, ni pretendo recibir ningún beneficio económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación y mi participación en el mismo obedece exclusivamente al deseo de contribuir con el avance de la ciencia médica. Entiendo que puedo desistir de participar en este proyecto en cualquier momento en que yo libremente lo decida y en caso de hacerlo no se afectará en modo alguno mi atención médica.

Luego de leer y entender los aspectos referentes a la investigación he decidido por mi propia voluntad participar en esta investigación.

PACIENTE: _____ *FIRMA:* _____

CI: _____ *FECHA:* _____

TESTIGO Y/O FAMILIAR: _____ *FIRMA:* _____

CI: _____

MÉDICO: _____ *FIRMA:* _____

CI: _____

ANEXO II

Recolección de los datos

1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

NOMBRE	EDAD	SEXO	TELÉFONO

2. DATOS CLÍNICOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA:

ETIOLOGÍA	HTA	Isquemia	Valvular	Otros
COMÓRBIDOS	HTA	DM	FA	Otros
CLASE FUNCIONAL DE DISNEA NYHA	I	II	III	IV

3. HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS:

VOLUMEN DE AURÍCULA IZQUIERDA (cc)	Mujer	22-52	53-62	63-72	≥ 73
	Hombre	18-58	59-68	69-78	≥ 79
PATRÓN DE FLUJO TRANSMITRAL	Tipo I	Tipo II	Tipo III		
PATRÓN DE VENAS PULMONARES	Tipo I	Tipo II	Tipo III		
DOPPLER TISULAR	Tipo I	Tipo II	Tipo III		

4. NIVELES PLASMÁTICOS DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (pg/ml):

< 150	
150 – 300	
> 300	

5. SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES:

NUEVOS EPISODIOS	
NUEVAS HOSPITALIZACIONES	
MUERTE	

Cuadro 1

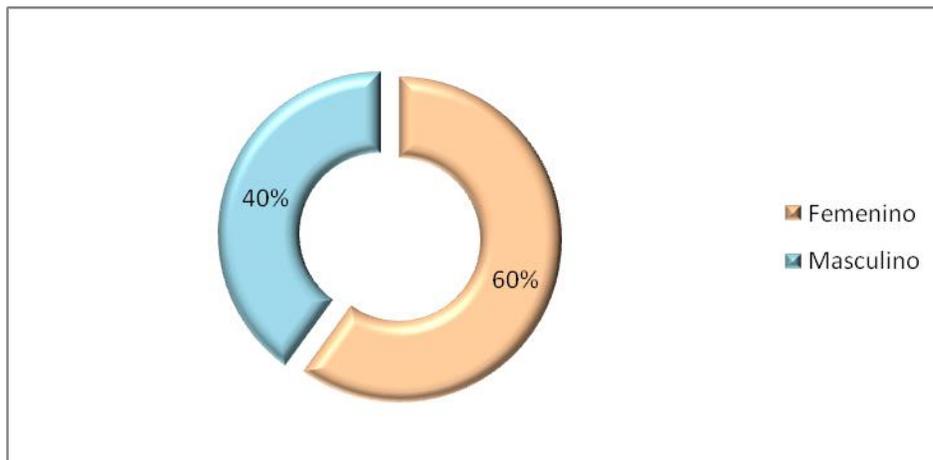
Distribución de pacientes según género
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

Género	Casos	Porcentajes
Femenino	21	60%
Masculino	14	40%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Gráfico 1

Distribución de pacientes según género



Cuadro 2

Distribución de pacientes según grupos de edad
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

Grupos de edad	Casos	Porcentajes
30 - - 40	3	9%
41 - - 50	6	17%
51 - - 60	11	31%
61 - - 70	9	26%
71 y más	6	17%
Total casos	35	100%
Edad promedio ($\bar{X} \pm S$)	62 \pm 13	

Fuente: Historias Clínicas

Gráfico 2

Distribución de pacientes según enfermedades asociadas
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

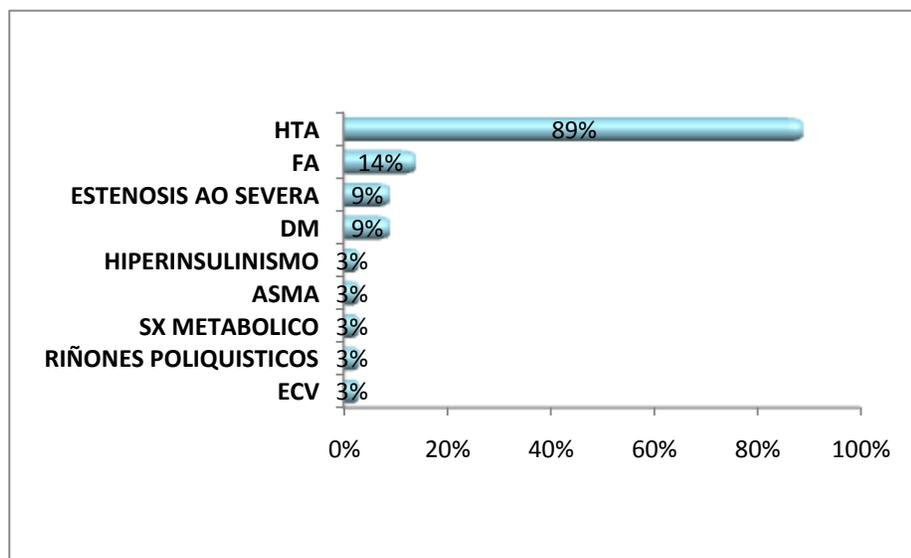


Gráfico 3

Distribución de pacientes según Disnea NYHA
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

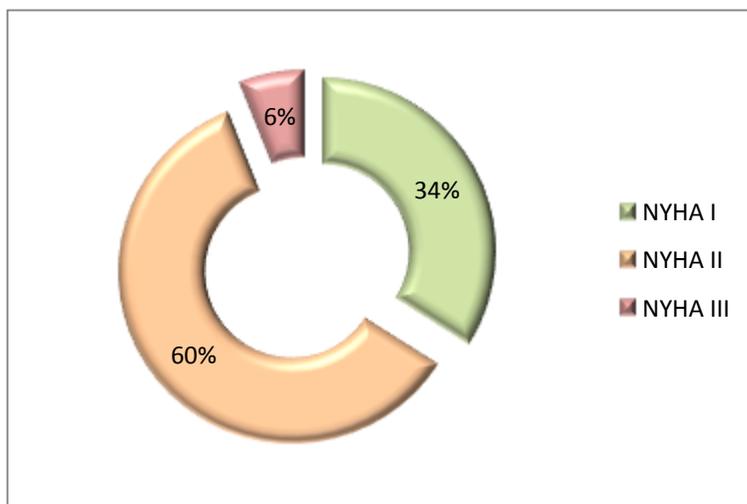
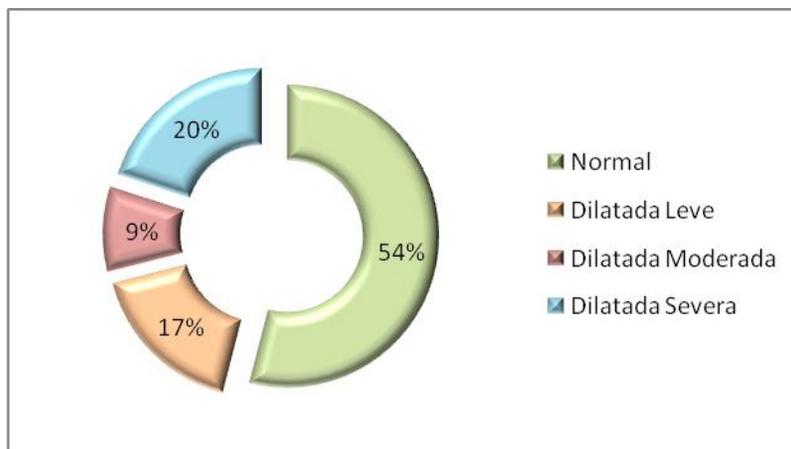


Gráfico 4

Distribución de pacientes según Volumen de AI
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.



Cuadro 3

Distribución de pacientes según TEVI
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

TEVI	Casos	Porcentajes
TEVI I	19	54%
TEVI II	16	46%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 4

Distribución de pacientes según VP
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

VP	Casos	Porcentajes
VP I	14	40%
VP II	17	49%
VP III	4	11%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 5

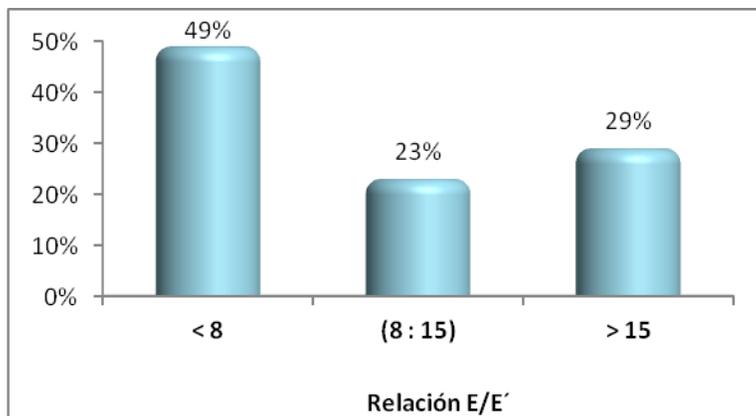
Distribución de pacientes según DTI
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

TEVI	Casos	Porcentajes
DTI I	18	51%
DTI II	17	49%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Gráfico 5

Distribución de pacientes según relación E/E'



Cuadro 6

Distribución de pacientes según BNP
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

BNP	Casos	Porcentajes
< 150	22	63%
(150 - 300)	4	11%
> 300	9	26%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 7

Distribución de pacientes según nuevos episodios de IC
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

Nuevos episodios de IC			
SI	17 (49%)	1 episodio	16 (94%)
		2 episodios	1 (6%)
NO	18 (51%)		
Total casos	35 (100%)		

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 8

Distribución de pacientes según Hospitalizaciones de causa cardiovascular
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

Hospitalizaciones			
SI	8 (23%)	1 Hospitalización	7 (88%)
		2 Hospitalizaciones	1 (12%)
NO	27 (77%)		
Total casos	35 (100%)		

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 9

Distribución de pacientes según mortalidad por causa cardiovascular
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

Mortalidad	Casos	Porcentajes
SI	3	9%
NO	32	91%
Total casos	35	100%

Fuente: Historias Clínicas

Cuadro 10

Distribución de pacientes según parámetros ecocardiográficos y muerte cardiovascular

Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

mayo 2008 - - mayo 2010.

PARAMETRO		MUERTE CARDIOVASCULAR		VIVOS	
		N	%	N	%
TEVI	I	1	3	18	51
	II	2	6	14	40
DTI	I	1	3	17	49
	II	2	6	15	43
VP	I	0	0	17	49
	II	3	9	15	43
E/E'	< 15	1	3	23	66
	> 15	2	6	9	23
VA	NORMAL	1	3	18	51
	DILATADA	2	6	14	40

Cuadro 11

Distribución de pacientes según niveles séricos de BNP y muerte cardiovascular

Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

mayo 2008 - - mayo 2010.

PARAMETRO		MUERTE CARDIOVASCULAR		VIVOS	
		N	%	N	%
BNP	< 150	0	0	26	74
	> 150	3	9	6	17

Cuadro 12

Precisión pronóstica para nuevas hospitalizaciones de causa cardiovascular y episodios de IC
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010.

<i>PARAMETRO</i>	<i>SENSIBILIDAD</i>	<i>ESPECIFICIDAD</i>	<i>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</i>	<i>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</i>	<i>ODD RATIO</i>	<i>MC NEMAR</i>
<i>TEVI</i>	64	80	64	80	5.4	1.96
<i>DTI</i>	76	78	76	78	11.4	0.04
<i>VENAS PULMONARES</i>	82	61	67	79	7.33	0.6
<i>VOLUMEN AI</i>	72	82	81	74	12	0.125
<i>E/E´</i>	76	78	76	78	11.4	0.04
<i>BNP</i>	71	94	92	77	41	0.86

Cuadro 13

Precisión pronóstica para muerte cardiovascular
Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
mayo 2008 - - mayo 2010

<i>PARAMETRO</i>	<i>SENSIBILIDAD</i>	<i>ESPECIFICIDAD</i>	<i>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</i>	<i>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</i>	<i>ODD RATIO</i>	<i>MC NEMAR</i>
<i>TEVI</i>	67	56	13	95	2.50	12.8
<i>DTI</i>	67	53	12	94	2.27	11.84
<i>VENAS PULMONARES</i>	100	47	15	100	E	8.00
<i>E/E'</i>	67	28	90	8	0.81	4.45
<i>VOLUMEN AI</i>	67	56	13	95	2.50	12.8
<i>BNP</i>	67	81	25	22	8.68	20.5

Cuadro 14

Razón de riesgo para punto final común:

Nuevas hospitalizaciones por causa cardiovascular - episodios de insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

mayo 2008 - - mayo 2010.

VARIABLES	COEF B	OR	PUNTAJE
TEVI	0.48	5.40	5
DTI	0.744	11.40	11
VP	0.349	7.33	7
E/E'	0.265	11.40	11
VA	0.222	12	12
BNP	0.596	41	41

Cuadro 15

Razón de riesgo para punto final común: muerte cardiovascular

Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

mayo 2008 - - mayo 2010.

VARIABLES	COEF B	OR	PUNTAJE
TEVI	1.677	2.50	3
DTI	0.528	2.27	2
VP	0.532	0	0
E/E'	1.214	0.81	1
VA	0.242	2.50	3
BNP	0.300	8.68	9