

Marta Matamala Adell

# Pro-BNP como marcador de riesgo en cirugía cardíaca

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Lamata Hernández, Félix  
Izquierdo Villarroya, María Blanca

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# PRO-BNP COMO MARCADOR DE RIESGO EN CIRUGÍA CARDIACA

Autor

Marta Matamala Adell

Director/es

Lamata Hernández, Félix  
Izquierdo Villarroya, María Blanca

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015



# Pro-BNP como marcador de riesgo en cirugía cardiaca

TESIS DOCTORAL

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza



DOCTORANDA

**Marta Matamala Adell**

Licenciada en Medicina y Cirugía  
Especialista en Cirugía Cardiovascular

DIRECTORES

**Félix Lamata Hernández**

Doctor en Medicina  
Especialista en Cirugía General y del Aparato  
Digestivo

**Blanca Izquierdo Villarroya**

Doctora en Medicina  
Especialista en Anestesiología y Reanimación



**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y  
GINECOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

PRO-BNP COMO MARCADOR DE RIESGO EN CIRUGÍA  
CARDIACA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor

Dña. Marta Matamala Adell

Directores:

D. Félix Lamata Hernández

Dña. Blanca Izquierdo Villarroya

Zaragoza, 2015







**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

El Doctor D. Félix Lamata, director de la tesis **“Pro-BNP como marcador de riesgo en cirugía cardiaca”** de la doctoranda **D<sup>a</sup> Marta Matamala Adell**.

Informa:

Que el tema elegido es original y de impacto en cuanto que busca un marcador de riesgo (pro-BNP) para predecir y/o atenuar las posibles complicaciones de la cirugía cardiaca electiva.

Que el diseño del estudio, el tamaño muestral y la selección de los casos se adecuan a poder responder a las hipótesis de trabajo y los objetivos.

Que el apartado de resultados está bien ordenado y secuenciado, así como una fértil discusión, correctamente estructurada, que incluye una valoración crítica del propio estudio.

Que las conclusiones están bien redactadas y se adecúan a lo demostrado en el estudio.

Que la revisión bibliográfica es correcta, predominando los artículos de los últimos cinco años, según normas Vancouver.

Por todo ello, el abajo firmante encuentra que es un adecuado trabajo de tesis y que puede ser expuesto para ser juzgado.

Lo que suscribo en Zaragoza, a 26 de Abril de 2015.

Fdo. Dr. Félix Lamata Hernández



**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,  
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

D<sup>a</sup>. Blanca Izquierdo Villarroya, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista adjunto en Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet.

Certifica:

Que el trabajo de investigación: "Pro-BNP como marcador de riesgo en cirugía cardíaca" que presenta **Dña. Marta Matamala Adell**, licenciada en Medicina y cirugía, para optar al grado de **Doctor**, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa como tesis doctoral

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 18 de Junio de 2015.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Blanca Izquierdo'.

Fdo. Dra. Blanca Izquierdo Villarroya

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Félix Lamata Hernández, director de esta tesis, por su apoyo, confianza y dedicación, su imprescindible ayuda y sus consejos en la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Blanca Izquierdo Villarroya, directora de esta tesis, por su colaboración y por el esfuerzo realizado en todo momento.

Al Dr. Fernando Ibarra por estimularme y ayudarme en el proyecto para la realización de esta tesis y por todo lo que he aprendido de él.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Miguel Servet, por todas las enseñanzas que me han proporcionado y por su apoyo incondicional.

A mi madre y mi hermana, por todo el apoyo, paciencia y comprensión que me han proporcionado, por creer en mí y por todo el tiempo que me han acompañado en la elaboración de esta tesis.

A mi padre, por enseñarme a no rendirme nunca y a luchar por mis sueños.

A Alberto por su compañía y por su ayuda y cariño durante todos estos años. A Antonio por sacar lo mejor de mí cada día.

A mi familia y amigos y a todos los que me han ayudado de alguna forma.

Gracias.

*"Sorprendernos por algo es el primer paso  
de la mente hacia el descubrimiento".*

Louis Pasteur

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>ABREVIATURAS ORDEN ALFABÉTICO</u></b> | <b>12</b> |
|---|-----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</u></b> | <b>14</b> |
|--|-----------|

|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u></b> ..... | <b>17</b> |
| 1. CONCEPTO DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL .....                      | 17        |
| 2. MECANISMO DE ACCIÓN .....  | 20        |
| 3. METABOLISMO DE BNP .....   | 22        |
| 4. DETERMINACIÓN DE BNP .....   | 22        |
| 5. UTILIDADES DE BNP .....  | 23        |
| 6. PRO-BNP EN LA POBLACIÓN GENERAL .....                                | 24        |
| 7. PRO-BNP E INSUFICIENCIA CARDIACA .....                               | 25        |
| 8. PRO-BNP Y CIRUGÍA NO CARDIACA .....                                  | 28        |
| 9. PRO-BNP Y CIRUGÍA CARDIACA .....                                     | 31        |
| 10. PRO-BNP COMO TRATAMIENTO. NESIRITIDE .....                          | 34        |
| <b><u>CONSIDERACIONES FINALES</u></b> .....                             | <b>36</b> |
| <b><u>OBJETIVO GENERAL</u></b> .....                                    | <b>37</b> |
| <b><u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u></b> .....                               | <b>37</b> |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b><u>CAPÍTULO II: HIPÓTESIS</u></b> | <b>38</b> |
|--------------------------------------|-----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>HIPÓTESIS CONCEPTUAL</u></b> ..... | <b>39</b> |
| <b><u>HIPÓTESIS OPERATIVAS</u></b> ..... | <b>39</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> | <b>40</b> |
|--|-----------|

|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>TIPO DE ESTUDIO</u></b> .....     | <b>41</b> |
| <b><u>POBLACIÓN Y MUESTRA</u></b> ..... | <b>41</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| 1. DETERMINACIÓN DE PRO-BNP .....                     | 43        |
| 2. MÉTODOS QUIRÚRGICOS .....                          | 43        |
| 3. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS ..... | 45        |
| 4. MÉTODO DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS ..... | 54        |
| <b>ESTADÍSTICA .....</b>                              | <b>55</b> |
| 1. VARIABLES DEL ESTUDIO .....                        | 55        |
| 2. TAMAÑO MUESTRAL .....                              | 56        |
| 3. TEST ESTADÍSTICOS .....                            | 57        |
| 4. PROGRAMA ESTADÍSTICO .....                         | 57        |

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

**58**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA .....</b>     | <b>59</b> |
| 1. CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO ..... | 59        |
| 2. TIPO DE CIRUGÍA .....                 | 69        |
| 3. POSTOPERATORIO .....                  | 70        |
| <b>ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....</b>     | <b>87</b> |
| 1. TEST BIVARIANTES .....                | 87        |
| 2. TEST MULTIVARIANTES .....             | 113       |

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

**117**

|  |            |
|--|------------|
| <b>VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO .....</b>   | <b>118</b> |
| <b>ADECUACIÓN DEL MODELO DE INVESTIGACIÓN .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>POSIBLES SESGOS DE ESTE ESTUDIO .....</b>   | <b>118</b> |
| <b>¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA DETERMINACIÓN DE PRO-BNP A LAS 24 HORAS? .....</b>                              | <b>119</b> |
| <b>¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA RAZÓN DE pro-BNP-POST/pro-BNP PRE COMO VARIABLE PRINCIPAL DE ESTUDIO? .....</b> | <b>119</b> |
| <b>TIPO DE CIRUGÍA Y PRO-BNP .....</b>   | <b>119</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b><u>VALIDEZ EXTERNA DEL ESTUDIO</u></b> .....                           | <b>121</b> |
| <b><u>CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO</u></b> .....                       | <b>121</b> |
| 1. RELACIÓN PRO-BNP POSTOPERATORIO RESPECTO A PRO-BNP PREOPERATORIO ..... | 123        |
| 2. PRO-BNP Y TROPONINAS .....   | 124        |
| 3. PRO-BNP Y EUROSCORE .....  | 125        |
| 4. PRO-BNP Y TIPO DE CIRUGÍA .....  | 126        |
| 5. PROBNP Y TIEMPOS QUIRÚRGICOS .....                                     | 127        |
| 6. PRO-BNP E INGRESO HOSPITALARIO .....                                   | 128        |
| 7. PRO-BNP Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS. ....                         | 129        |
| 8. PRO-BNP Y ÉXITUS .....   | 136        |
| 9. SÍNTESIS FINAL .....   | 137        |

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES** **138**

## **CAPÍTULO VII: ANEXOS** **140**

|  |            |
|--|------------|
| <b><u>ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</u></b> ..... | <b>141</b> |
| <b><u>LISTA DE TABLAS</u></b> .....                    | <b>143</b> |
| <b><u>LISTA DE ILUSTRACIONES</u></b> .....             | <b>145</b> |

## **CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA** **147**

## **ABREVIATURAS ORDEN ALFABÉTICO**

ACxFA: fibrilación auricular.

ACO: anticoagulantes orales.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ANP: péptido natriurético auricular .

ARA II: antagonistas de la angiotensina II.

BNP: péptido natriurético cerebral.

CCS: Canadian Cardiovascular Society.

CEC: circulación extracorpórea.

CNP: péptido natriurético tipo C.

DMADO: diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales.

DMID: diabetes mellitus insulino-dependiente.

ECG: electrocardiograma.

EDTA: ácido etildiaminotetraacético.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FE: fracción de eyección.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

GTP: guanosin trifosfato.

GMPc: guanosín monofosfato cíclico.

Hb: hemoglobina.

HTA: hipertensión arterial.

Hto: hematocrito.

HTP: hipertensión pulmonar.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IC: insuficiencia cardiaca.



IECAS: fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IMC: índice de masa corporal.

IR: insuficiencia renal.

NPR: receptor del péptido natriurético.

NYHA: New York Heart Association.

PAI: presión arterial invasiva.

PANI: presión arterial no invasiva.

Pro-BNP: pro péptido natriurético cerebral.

r.p.m: revoluciones por minuto.

RVAo: recambio valvular aórtico.

RVMi: recambio valvular mitral.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TA: tensión arterial.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VPN : valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

## **Capítulo I: INTRODUCCIÓN**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen en cirugía cardíaca varios factores que condicionan una mayor posibilidad de presentar resultados adversos tras los procedimientos quirúrgicos. El riesgo quirúrgico es valorado mediante escalas como pueden ser Euroscore, Parsonnet, STS, etc. Dichos formularios calculan una probabilidad estimada de mortalidad peroperatoria en función de las características del paciente y de la cirugía. De todos ellos, el más utilizado en cirugía cardíaca es el sistema **Euroscore**. Sin embargo, la gran mayoría de los parámetros incluidos son factores clínicos tales como edad, sexo, fracción de eyección, los cuales son habitualmente factores no modificables. No hay consensuados en la actualidad parámetros bioquímicos que puedan predecir e identificar pacientes con un riesgo más elevado.

El péptido natriurético cerebral o BNP es una hormona cardiovascular, cuya determinación actúa como predictor de riesgo y factor pronóstico demostrado en insuficiencia cardíaca. A lo largo de los últimos años se han realizado numerosos estudios para la evaluación de BNP como diagnóstico en insuficiencia cardíaca.

El estudio REDHOT<sup>1</sup>: (*Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial*) demostró que no hay relación entre la severidad percibida de los casos de insuficiencia cardíaca por los médicos de urgencias y la severidad determinada por los niveles de BNP.

En el estudio BASEL<sup>2</sup>: (*B-Type natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation, Suiza*): se tomaron pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca en urgencias. BNP ayuda al diagnóstico diferencial de insuficiencia cardíaca, lo que contribuye a que no se pidan test más costosos o que no se hagan ingresos innecesarios.

Para Logeart et al<sup>3</sup> BNP es además factor pronóstico ya que aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y valores de BNP por encima de 700 pg/mL al alta hospitalaria, tenían un 80% de probabilidad de muerte u hospitalización al cabo de 120 días.

El pro-BNP representaría una variable más objetiva para valoración del riesgo en el caso de los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca. De este modo, podríamos conocer mejor qué pacientes presentan mayor probabilidad de complicaciones postoperatorias. Esto nos permitirá tomar medidas adecuadas para mejorar el pronóstico y disminuir resultados adversos en estos pacientes.

## **ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

El pro-BNP es un marcador útil en cardiología porque contribuye al diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca, proporciona información acerca del pronóstico y sirve como guía de respuesta al tratamiento.

Los valores habituales de pro-BNP van desde 5 pg/mL hasta 35.000 pg/mL. Los niveles por debajo de 125 pg/mL son excluyentes de insuficiencia cardíaca. Los niveles por encima de 125 pg/mL indican la posibilidad de una insuficiencia cardíaca y un mayor riesgo de complicaciones cardíacas (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte<sup>4</sup>). Con estos valores pro-BNP es un marcador sensible y altamente específico.

La escala para valorar riesgo quirúrgico más utilizada en cirugía cardíaca es Euroscore. En la actualidad el vigente es **Euroscore II**<sup>5,6</sup> que sustituye desde 2011 al Euroscore. Completando dicho formulario obtenemos una estimación de la mortalidad del paciente sometido a cirugía cardíaca. Sus valores oscilan entre el 0 y el 100%. Lo calcularemos mediante el programa que viene dado en la página web oficial: [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org).

Los resultados pueden categorizarse en:

- Bajo riesgo < 2.
- Riesgo intermedio 2- 10.
- Alto riesgo >10.

Esta escala no incluye parámetros bioquímicos a excepción del aclaramiento de creatinina. Pro-BNP podría ser una herramienta que complemente la estimación del riesgo realizada por Euroscore.

### **1. CONCEPTO DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL**

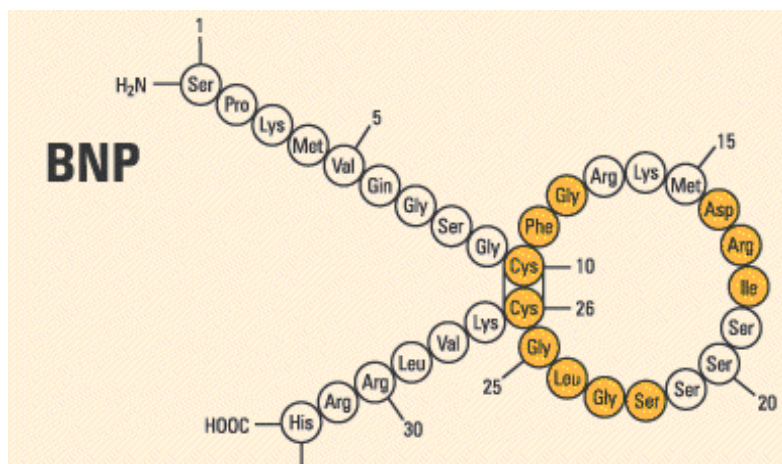
Las células cardíacas secretan una familia de hormonas peptídicas conocidas como péptidos natriuréticos, que incluyen el **ANP** (péptido natriurético auricular) y **BNP** (péptido natriurético cerebral). También existe el **CNP** péptido natriurético tipo C siendo éste un potente vasodilatador (no produce pues ni natriuresis ni diuresis).

El **ANP** fue el primer péptido natriurético en ser descubierto. Se observó que la dilatación de la aurícula producía natriuresis, es decir, eliminación de sodio en orina. Se encontró que los miocitos de la pared auricular tenían gránulos parecidos a los de las células endocrinas que contenían esta molécula. Finalmente los experimentos de *De Bold*<sup>7</sup> confirmaron su existencia en 1981.

El **CNP** es secretado principalmente por el endotelio vascular, el ANP es secretado por los miocitos de la pared auricular y el BNP por los miocitos de la pared ventricular. Tanto el ANP como el BNP están codificados por genes diferentes. Ambos se sintetizan en forma de precursores. Como marcador de insuficiencia cardíaca es preferido el BNP<sup>8</sup>, dado que tiene una mayor vida media y que la mayoría de su producción se encuentra en el ventrículo izquierdo.

El Péptido natriurético cerebral o **BNP** es una hormona cardiovascular peptídica codificada en el cromosoma 1<sup>9</sup>. Es secretada principalmente por los miocitos cardíacos ventriculares en respuesta al aumento de la tensión transmural. Esto es debido a estrés de la pared ventricular, hipertrofia o sobrecarga de volumen<sup>10</sup>.

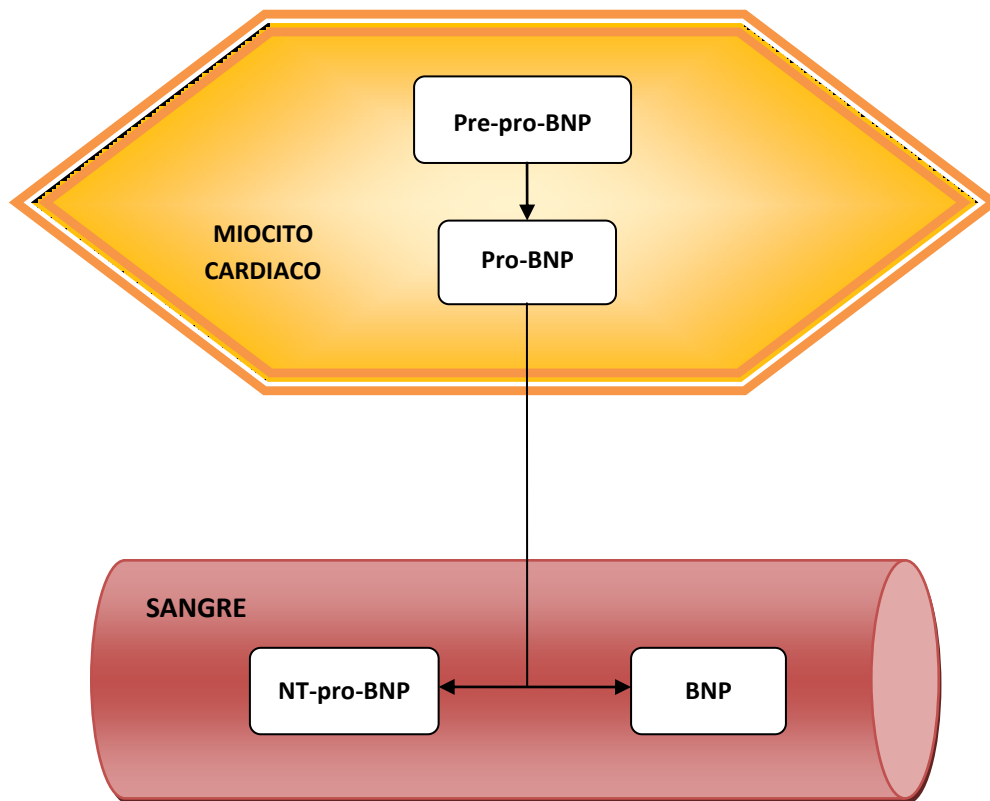
Fue aislado por primera vez en 1988 de muestras de cerebro porcino por *Sudoh et al*<sup>11</sup> (grupo de trabajo de Matsuo). Sin embargo, al poco de su descubrimiento se comprobó que las concentraciones más altas no se hallaban en el cerebro sino en el corazón. Posteriormente se observó que actuaba como una hormona cardíaca y que las concentraciones de **BNP** en el cerebro humano son ínfimas.



1. Estructura molecular del BNP.

El BNP deriva de un precursor de 138 aminoácidos llamado pre-pro-BNP. Tras el estímulo de su liberación se libera una secuencia de 26 aminoácidos resultando el pro-BNP<sup>12</sup>. Este último es un péptido de 108 aminoácidos, el cual, al ser liberado, es escindido en dos fragmentos por una serin-proteasa de la membrana celular:

- **BNP**: de 32 aminoácidos. Es la parte C terminal. Supone el fragmento activo y su vida media es de unos 20 minutos.
- **NT-pro BNP**: es la parte N-terminal del péptido, tiene 76 aminoácidos. Su vida media plasmática es de 60 a 120 minutos.



## 2. Metabolismo de pre-pro-BNP.

Esta partición se hace de manera equimolar. Por tanto, habrá lo mismo de BNP que de NT-pro-BNP. Estos dos fragmentos son equiparables en cuanto a la detección de disfunción ventricular izquierda<sup>13,14</sup>. Sin embargo, NT-pro-BNP es lo más utilizado porque su vida media es larga, lo cual facilita su cuantificación.

**Diferencias entre BNP y pro-BNP<sup>15</sup>:**

| Características                        | BNP                             | NT-pro-BNP                                    |
|--|---------------------------------|---|
| Molécula detectada en análisis         | BNP                             | NT-pro-BNP                                    |
| Peso molecular                         | 3,5 KDa                         | 8,5 KDa                                       |
| Actividad neurohormonal                | sí                              | Péptido inactivo                              |
| Síntesis                               | A partir de pro-BNP             | A partir de pro-BNP                           |
| Vida media                             | 20 minutos                      | 120 minutos                                   |
| Principal mecanismo de aclaramiento    | Receptores péptido natriurético | Renal   |
| Aumenta con la edad                    | +                               | ++++  |
| Puntos de corte para diagnóstico de IC | 100 pg/mL                       | < 75 años 125 pg / mL<br>>75 años: 450 pg /mL |

Tabla 1: características BNP y pro-BNP

**2. MECANISMO DE ACCIÓN**

Los péptidos natriuréticos se encargan de la homeostasis y de la protección del sistema cardiovascular frente a los efectos de la sobrecarga de volumen.

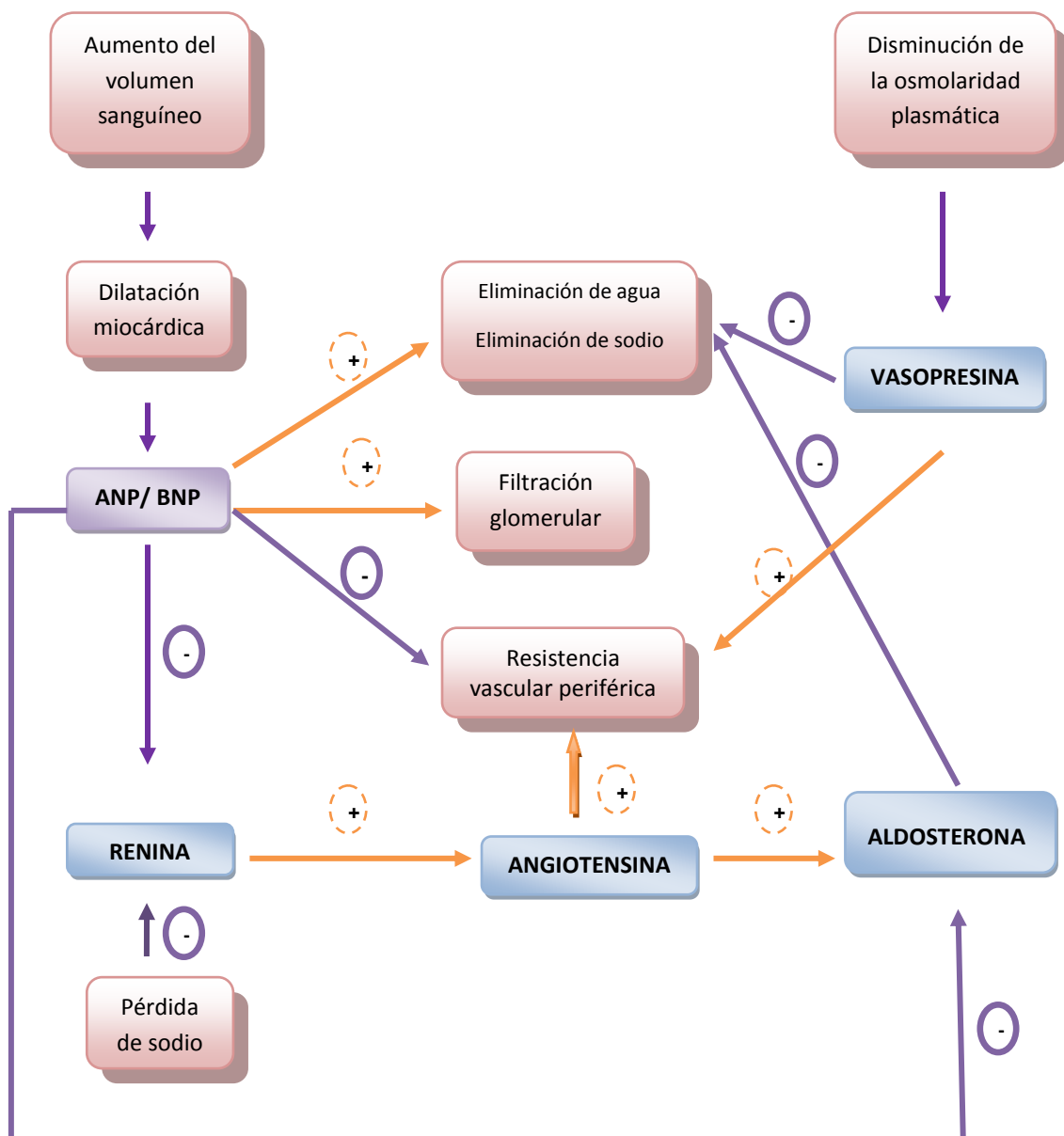
Cuando hay una sobrecarga de volumen se liberan ANP y BNP a la sangre. Dichos péptidos ejercen su acción uniéndose a un receptor de membrana (NPR: natriuretic peptide receptor): NPR-A, NPR-B, NPR-C. Estos receptores se encuentran en órganos diana como el riñón, el endotelio de grandes vasos o en el caso del NPR-B el cerebro.

La unión del péptido con su receptor estimula la *guanilato ciclasa* que transforma el GTP en GMPc<sup>16</sup>. El GMP cíclico presenta una potente acción vasodilatadora. Además, el BNP estimula el paso de fluido del lecho capilar al intersticio que provoca una disminución del volumen intravascular, y por ende, de la concentración de BNP.



El BNP modula el volumen de plasma y la distensión miocárdica a través de sus propiedades diuréticas y vasodilatadoras, así como de la inhibición simpática y el antagonismo del *sistema renina-angiotensina-aldosterona*<sup>17,18,19</sup>. Esto lo hace inhibiendo la liberación de renina por las células del riñón y la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal. De este modo, SRAA y BNP se regulan el uno al otro y así actúan sobre la volemia y la presión arterial.

Es decir, el **BNP** favorece: la **eliminación de sodio en orina** (natriuresis), la **diuresis** y la **vasodilatación**<sup>20,21</sup>. El fragmento NT-pro-BNP es biológicamente inactivo.



3. Acciones de BNP; ANP y Sistema Renina Angiotensina.

**Acciones de péptidos natriuréticos**

|                          | <b><u>ANP</u></b>   | <b><u>BNP</u></b>   | <b><u>CNP</u></b>   |
|--------------------------|---|---|---|
| <b>Acción</b>            | Diuresis<br>Natriuresis<br>Relajación vascular<br>(-) SRAA<br>(-) Simpático | Diuresis<br>Natriuresis<br>Relajación vascular<br>(-) SRAA<br>(-) Simpático | No natriuresis<br>No diuresis<br>Potente<br>vasodilatador |
| <b>Secretada por:</b>    | Aurícula  | Aurículas y ventrículos   | Endotelio vascular  |
| <b>Particularidades:</b> |   | Vida media más larga<br>Excelente marcador<br>Usado como terapia            |   |

Tabla 2: comparativa de péptidos natriuréticos.

**3. METABOLISMO DE BNP**

Tanto los péptidos natriuréticos como el BNP son degradados por endopeptidasas. Estos enzimas rompen el anillo de la molécula y de este modo la inactivan.

La degradación de los péptidos natriuréticos se produce en muchos tejidos pero sobre todo en **riñón, pulmón y cerebro**.

**4. DETERMINACIÓN DE BNP**

La determinación es por radioinmunoensayo en plasma. Los niveles sanguíneos del BNP son influenciados por<sup>22</sup>:

- *Ritmo circadiano.*
- *Edad.*
- *Sexo.*

- *Actividad física.*
- *Obesidad:* el peso saludable sería aquel que corresponde con un IMC (índice de masa corporal) entre 19 y 25, sobrepeso entre 25 - 30 y obeso por encima de 30. Si el IMC es mayor de 35 se considerará obesidad mórbida. La obesidad es asimismo factor de riesgo para la enfermedad coronaria. En los adipocitos hay enzimas que degradan el BNP. Es decir existe una relación inversa entre el IMC y los péptidos natriuréticos (cuando IMC es mayor de 30).
- *Diabetes:* el mal control glucémico puede aumentar los niveles de pro-BNP<sup>23</sup>.
- *Función ventricular* tanto sistólica como diastólica.
- *Medicamentos:* diuréticos, IECAs, agonistas adrenérgicos, hormonas sexuales, hormonas tiroideas, glucocorticoides.
- *Ingesta de sodio.*
- *Función renal:* cuando el filtrado glomerular es < de 60 mL/min se eleva el pro-BNP y no es útil para la valoración de la IC<sup>24</sup>.

## 5. UTILIDADES DE BNP

El BNP tiene un uso muy conocido en cardiología como marcador de la insuficiencia cardíaca. Sus valores se elevan significativamente en pacientes con<sup>25</sup>:

- Disminución de la fracción de eyección < 60 %.
- Presión telediastólica elevada > 12 mm Hg.
- Aumento volumen telediastólico > 220 mL.

Las concentraciones de pro-BNP reflejan el estado de la función cardíaca y en su caso, la insuficiencia cardíaca<sup>26, 27</sup>.

El pro-BNP presenta unos valores de corte, para los cuales aumenta la probabilidad de presentar insuficiencia cardíaca.

Los valores de pro-BNP < 125 pg/mL excluyen la insuficiencia cardíaca con un alto nivel de certeza en pacientes con disnea<sup>28,29</sup>, por tanto tiene un alto valor predictivo negativo.

Los valores de pro-BNP > 125 pg/mL indican una posible insuficiencia cardíaca y van acompañados de mayor riesgo de complicaciones tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte<sup>30,31</sup>.

En resumen, las **aplicaciones clínicas del pro-BNP** son las siguientes:

- Diagnóstico diferencial del origen de una disnea (en urgencias, distinguir causa cardíaca de la pulmonar).
- Indicador de hospitalización (si sus cifras son elevadas es más probable que el paciente sea ingresado).
- Valor pronóstico para insuficiencia cardíaca.
- Monitorización del tratamiento en insuficiencia cardíaca. La elevación dos o tres veces por encima de los niveles basales sugiere insuficiencia cardíaca aguda<sup>32</sup>.
- Orientación diagnóstica del rechazo agudo en el trasplante cardíaco.

De acuerdo a estas aplicaciones, se propone la utilidad de pro-BNP como marcador de riesgo en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, motivo de la presente tesis doctoral.

## 6. PRO-BNP EN LA POBLACIÓN GENERAL

En el estudio de Perna y Wang sobre la cohorte de **Framingham**<sup>33,34</sup>, ya se objetivó que aquellos pacientes con elevación del BNP superior ( > 12,8 pg/mL en hombres y > 15 pgrs/mL en mujeres) presentaron una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y muerte a los 6 años de seguimiento . Además, niveles de BNP > 20 pg/mL se correlacionaron con mayor incidencia de *mortalidad, IC, fibrilación auricular e ictus*.

## 7. PRO-BNP E INSUFICIENCIA CARDIACA

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca se basa en una exhaustiva anamnesis y exploración clínica del paciente; junto al electrocardiograma, la radiografía de tórax y en los casos que sea necesario, la ecocardiografía. Sin embargo, la determinación de pro-BNP es más eficiente en el diagnóstico diferencial de los pacientes con disnea. El área bajo la curva, de pro-BNP, para diagnóstico diferencial de insuficiencia cardíaca descompensada frente a otras causas de disnea en urgencias es de 0,94; la del juicio clínico aislado es de 0,90. Sin embargo, la combinación de ambas permite alcanzar niveles de hasta 0,96<sup>35</sup>; permitiendo un diagnóstico más preciso y con menor margen de error.

Valores de pro-BNP < de 300 pg/mL tienen un valor predictivo negativo del 99% para descartar descompensación cardíaca y se asocian con un riesgo menor de mortalidad, independientemente de edad, género y fracción de eyección<sup>36</sup>. Unos niveles elevados de pro-BNP > 4000 pg/mL son un potente predictor de muerte u hospitalización durante el seguimiento del paciente<sup>37</sup>.

En la literatura hay publicados numerosos estudios, sobre pro-BNP e insuficiencia cardíaca entre los que destacan los siguientes:

**PRIDE:** estudio prospectivo de 600 pacientes que acudieron a urgencias por disnea<sup>35</sup>. Se encontró que cuando los niveles de pro-BNP eran inferiores a 300 pg/mL podía descartarse con mucha seguridad la existencia de insuficiencia cardíaca (VPN 99%). Además se objetivó que pro-BNP en conjunto con el juicio clínico era superior a pro-BNP o el juicio clínico por separado.

Incluye un score de ocho ítems (pro-BNP, edema intersticial en la radiografía de tórax, ortopnea, ausencia de fiebre, uso de diuréticos de asa, edad > 75 años, estertores en la auscultación pulmonar y ausencia de cuadro catarral) que permite optimizar la discriminación de casos con IC<sup>38</sup>.

**REDHOT(2004 USA):** The Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial<sup>39</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico, cuyo objetivo era analizar la relación entre el nivel de BNP y los distintos grados de IC.

Incluye pacientes con BNP > 100 pg /mL y un seguimiento a 90 días. En este estudio no se encontró correlación entre la severidad percibida por los clínicos y la determinada por los niveles de BNP<sup>40</sup>. El pronóstico del paciente con niveles de BNP bajos era mejor que aquellos con valores > 200 pgrs /mL aunque la impresión clínica de severidad fuese mayor.

**Logeart et al** (2004 Francia)<sup>3</sup>: el objetivo del estudio era realizar una determinación de los valores de BNP al alta, de los pacientes ingresados por descompensación cardíaca y observar que ocurría en relación a su pronóstico. Confirmaron que pacientes con BNP > 700 pg/mL al alta, presentaron un 80% de probabilidad de muerte u hospitalización al cabo de 120 días; mientras que si los valores de BNP eran < 350 pg/mL, el riesgo disminuía a un 10%.

**UK NATRIURETIC PEPTIDE STUDY** (2005, Reino Unido): analiza BNP como valor diagnóstico<sup>41</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico que incluye a 306 pacientes derivados por sus médicos de atención primaria por insuficiencia cardíaca. Se confirmó el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en 104 pacientes. Concluyó que BNP y/o pro-BNP son útiles para descartar insuficiencia cardíaca cuando sus valores son bajos.

**STARS\_BNP** (2007, Francia): se trata de un estudio multicéntrico cuyo objetivo era evaluar el impacto pronóstico del tratamiento de la insuficiencia cardíaca monitorizando los niveles plasmáticos de BNP<sup>42</sup>. Se estudiaron 220 pacientes con grado funcional II a III NYHA. Se asignaron aleatoriamente a tratamiento según guías clínicas, o bien, a tratamiento guiado por objetivos hasta disminuir los niveles de BNP < de 100 pg/mL. Se hizo seguimiento mensual durante tres meses y luego trimestral hasta 15 meses. Los pacientes del segundo grupo llevaban dosis mayores de IECAs y betabloqueante. Las dosis de diuréticos de ambos grupos fueron similares. El seguimiento con BNP demostró una reducción de la mortalidad relacionada con insuficiencia cardíaca y la hospitalización.

**PONTIAC: NT-ProBNP Selected Prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease**<sup>43</sup>: (2010, Austria y Alemania): se aleatorizaron 300 pacientes diabéticos sin IC y con valores de pro-BNP elevados.

Se observó que aquellos pacientes a los que se les suministró tratamiento con IECAs y betabloqueantes guiado por valores de pro-BNP obtuvieron mejores resultados y mayor supervivencia.

**PROTECTBASEL:** *B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation* (Suiza): se utilizaron los niveles de BNP en las fases de diagnóstico y evaluación en pacientes con insuficiencia cardíaca en urgencias.

Niveles por < 100 pg/mL prácticamente descartan insuficiencia cardíaca y niveles > de 500 pg/mL hacen que la insuficiencia cardíaca sea altamente probable, por lo que la determinación en urgencias puede mejorar la calidad y la eficiencia de la atención.

Pro-BNP se ha utilizado también para **monitorizar la respuesta al tratamiento**. En este caso, se realiza una terapia por objetivos hasta conseguir disminuir los valores de pro-BNP. De este modo, se ha demostrado una reducción de las complicaciones y de nuevos ingresos hospitalarios<sup>44</sup>. No obstante, no existe consenso acerca de cuánto tienen que bajar los niveles de pro-BNP en su uso como monitorización de tratamiento<sup>45</sup>. Algunos autores consideran cambios significativos, a expensas del juicio clínico, si la variación de los valores de BNP es > 40% o de pro-BNP > 25%,<sup>46</sup>.

El estudio **BATTLESCARRED:** (*NT-proBNP Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death Trial*: 2010, Nueva Zelanda): compara los resultados del tratamiento guiado por los niveles de pro-BNP frente al tratamiento habitual, y concluye que en el primer caso hay una mejora la mortalidad de los pacientes a un año y a largo plazo en pacientes menores de 75 años<sup>47</sup>.

Sin embargo, el uso de pro-BNP como guía para la monitorización del tratamiento hay que tomarlo con cautela, pues los estudios que indican que hay una mejoría de los resultados con su utilización, son estudios con sesgos de seguimiento dado que en estos pacientes hay un mayor seguimiento por sus cardiólogos con respecto al grupo control. Probablemente los pacientes ancianos, con múltiples comorbilidades y con fracción de eyección normal no se beneficiarían tanto de estas medidas<sup>48</sup>.

También se ha descrito su utilidad en el caso de la estenosis aórtica severa o moderada asintomática, como valor pronóstico de la sucesión de eventos (necesidad de cirugía de recambio valvular aórtico, ingreso hospitalario, muerte) y como ayuda para sentar indicación quirúrgica en un paciente asintomático<sup>49,50</sup>.

### **Pro-BNP y troponinas**

Las troponinas son unas enzimas del músculo cardíaco cuya utilidad clínica radica en que son indicativas de isquemia miocárdica. Se ha encontrado en la literatura una correlación lineal, en el caso de la enfermedad coronaria, entre las cifras de pro-BNP y las de troponina ultrasensible<sup>51</sup>. Esto es fácilmente comprensible porque las troponinas aumentan por necrosis miocárdica. Por otra parte, aquellos pacientes con enfermedad coronaria y cifras elevadas de pro-BNP, presentan peor pronóstico en la evolución de su enfermedad a corto y largo plazo<sup>52,53,54</sup>.

Para explicar los cambios en la insuficiencia cardíaca, existen otras hipótesis como que la activación de los sistemas neuroendocrinos (SRAA, sistema simpático, endotelinas) y la activación crónica de mecanismos de la inflamación producirían daño miocárdico y muerte celular a lo largo del tiempo<sup>55</sup>.

Tras la cirugía cardíaca, las cifras de troponina aumentan, sin que ello implique necesariamente la ocurrencia de un infarto. Las troponinas pueden aumentar en dependencia del tipo de intervención y del grado de trauma quirúrgico de la misma. Cuando ocurre un infarto perioperatorio hay un pico de troponina a las 20 horas tras la intervención<sup>56</sup>. Los valores altos de troponina I se relacionan con una mayor mortalidad, sobre todo si se encuentran por encima de 13ng/mL (si bien esto dependerá de los valores de referencia que tenga el laboratorio del hospital).

## **8. PRO-BNP Y CIRUGÍA NO CARDIACA**

Pro-BNP ha sido ampliamente estudiado como método de valoración preoperatoria en cirugía no cardíaca. Esto se debe a que en muchos de estos pacientes no hay un estudio de cardiopatía previo a cirugía, a menos que presenten alteraciones en el electrocardiograma preoperatorio.



Por ello, hay una necesidad de determinar otros parámetros que insten a un estudio más completo del paciente para disminuir el riesgo quirúrgico.

Además, determinadas circunstancias como la limitación de la marcha (fracturas que impiden la deambulaci3n, claudicaci3n intermitente) o la patologí3a pulmonar pueden enmascarar la clínica cardiol3gica, haciendo necesarias otras pruebas que permitan descartar cardiopatía en estos pacientes y que sean de rápida aplicaci3n<sup>57</sup>. La mayoría de estudios se refieren a cirugía mayor, y se consideran como tal:

- \* **Cirugía vascular:** aneurisma de aorta abdominal abierto, cirugía de bypass de extremidades inferiores y bypass axilo-femoral.
- \* **Cirugía gastro-intestinal:** laparotomía y toraco-laparotomía.
- \* **Ginecol3gica:** histerectomía abdominal y ooforectomía por neoplasia.
- \* **Urología:** cistectomía, nefrectomía radical y prostatectomía radical.

Estos tipos de intervenciones quirúrgicas tienen en sí mayor morbimortalidad. En la mayoría de casos, la mortalidad de causa cardíaca es debida a infarto de miocardio, isquemia miocárdica o arritmias malignas.

El **metaanálisis** realizado por Ryding et al<sup>58</sup> revisó quince artículos en los que se incluían 4.856 pacientes y concluyó que:

- La ocurrencia de *eventos cardíacos mayores* era un superior (33%) en pacientes con elevaci3n preoperatoria del pro-BNP frente a quienes no lo tenían elevado (4 %).
- La *mortalidad por todas las causas a corto plazo* era mayor en pacientes con pro-BNP elevado (12%) frente a los que no (0,8 %). También se demostró un *aumento de la mortalidad por todas las causas a largo plazo* (24%) frente a los que no estaba elevado (6%).
- Asimismo, el riesgo de una *muerte por causa cardíaca* era mayor en pacientes con elevaci3n preoperatoria de pro-BNP (9%) frente a los que no (0,16%).

En otros estudios también se ha observado que la *elevación preoperatoria de pro-BNP se asocia a una mayor estancia hospitalaria*<sup>59</sup>. El pro-BNP puede utilizarse como cribado de aquellos pacientes con un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad de causa cardíaca en relación a cirugía no cardíaca. Tiene un alto valor predictivo negativo, porque se ha demostrado que cuando sus valores son bajos, descarta muy bien la existencia de cardiopatía y se correlaciona con la existencia de un ecocardiograma normal mucho mejor que la exploración clínica o el electrocardiograma<sup>60</sup>.

El hecho de añadir los resultados de biomarcadores cardíacos como pro-BNP o Proteína C reactiva a los *scores* de riesgo clínicos como el *Cardiac Risk Index*<sup>61</sup>, incrementa su valor predictivo positivo<sup>62</sup>. Esto sería especialmente importante en aquellos pacientes de riesgo intermedio, ya que ayudaría a reclasificarlo bien hacia un grupo de menos riesgo o bien hacia el grupo de mayor riesgo<sup>63</sup>.

También tiene utilidad la medición de pro-BNP postoperatorio ya que mejora el valor predictivo en cuanto a mortalidad e infarto de miocardio perioperatorio<sup>64</sup>.

### **Pro-BNP y Cirugía vascular**

La cirugía vascular es, posiblemente, la cirugía no cardíaca donde más se ha estudiado pro-BNP. Se trata de pacientes con alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis. Se ha estudiado sobre todo en casos de cirugía mayor como son el aneurisma de aorta abdominal y la revascularización de extremidades inferiores.

En un estudio dirigido por *Feringa et al* se observó que pacientes intervenidos de cirugía vascular mayor con valores de pro-BNP por encima de 319 pg/mL presentaron una menor supervivencia y más incidencia de eventos cardíacos mayores en comparación con aquellos pacientes con valores inferiores<sup>65</sup>. Estos resultados hay que analizarlos con cautela puesto que también se podría interpretar que aquellos pacientes con valores superiores de pro-BNP son pacientes de mayor edad y con más factores de riesgo cardiovascular.

La medición de pro-BNP pre y post cirugía también puede ser de utilidad. Se ha observado que el aumento de la diferencia de sus valores pre y postoperatorios está relacionado con un peor pronóstico y nos serviría para identificar aquellos pacientes que precisan un seguimiento postoperatorio más estrecho desde el punto de vista cardiovascular<sup>66,67</sup>.

### **Pro-BNP y cirugía ortopédica**

En el caso de cirugía ortopédica pro-BNP se ha estudiado principalmente en pacientes ancianos y cirugía de fractura de cadera. Los valores elevados de pro-BNP se asocian a cardiopatía, es decir, son útiles para discriminar pacientes de mayor riesgo quirúrgico<sup>68</sup>.

Asimismo, Chong et al<sup>69</sup>, señalan que el pro-BNP es predictor de riesgo independiente de eventos cardíacos y mortalidad a uno y dos años en pacientes de edad avanzada intervenidos de cirugía ortopédica emergente.

## **9. PRO-BNP Y CIRUGÍA CARDIACA**

Después de investigar la utilidad de pro-BNP en cardiología y en la valoración preoperatoria de cirugía no cardíaca, se empezó a generar la pregunta de si pro-BNP era útil para la valoración del riesgo quirúrgico en cirugía cardiovascular.

Berendes et al<sup>70</sup> (2004) presentaron un estudio sobre el patrón de secreción de ANP y BNP en cirugía cardíaca. Para ello realizaron un estudio prospectivo de una cohorte de 105 adultos incluyendo cirugía coronaria, recambio valvular aórtico y recambio valvular mitral con seguimiento a dos años. Se midieron las concentraciones de BNP y ANP antes de la inducción anestésica, tras comienzo de la circulación extracorpórea, tras la reperfusión, tras terminar la circulación extracorpórea y a las 6, 12, 24 y 48 horas en UCI. En los pacientes intervenidos de cirugía coronaria, las concentraciones de BNP presentaron una discreta alza al inicio, comenzando a elevarse a las 6 horas y alcanzando su pico máximo a las 24 horas tras la intervención. Los pacientes aórticos y mitrales presentaron concentraciones basales más elevadas de BNP (14 veces en mitrales, 3 veces en aórticos), pero las concentraciones

posteriores apenas se modificaron. Se observó que en los pacientes coronarios BNP a las 24 horas se correlaciona con tiempo de clampaje, tiempo de circulación extracorpórea y concentraciones de troponina.

Se concluyó además que BNP preoperatorio era predictor de mortalidad en pacientes coronarios. Estos hallazgos se atribuyeron al estímulo de la secreción de BNP por distensión de la pared ventricular y por la isquemia. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones como son el relativo pequeño tamaño muestral y la no homogeneidad de los subgrupos. además no define si todos los pacientes intervenidos de coronarias lo fueron con circulación extracorpórea o no.

Provenchere et al<sup>71</sup> (2006) realizaron un estudio prospectivo sobre 92 pacientes derivados a cirugía coronaria o valvular con seguimiento de la cohorte de un año de duración. En este caso, BNP aumentó en todos los pacientes intervenidos y no se encontró correlación de las cifras de BNP con tiempo de CEC o de clampaje. Se halló asociación de las concentraciones postoperatorias de BNP elevadas con disfunción cardíaca postoperatoria, pero no se pudo demostrar relación de las cifras de BNP con la supervivencia de los pacientes al año.

Eliasdotir et al<sup>72</sup> estudiaron los valores preoperatorios de pro-BNP en 135 pacientes sobre los que se realizó cirugía coronaria con y sin circulación extracorpórea, reparación valvular y la combinación de ambas. El seguimiento se hizo a un año. El aumento de los valores de pro-BNP fue predictivo en aquellos pacientes con disfunción cardíaca postoperatoria, necesidad de medicación inotrópica por encima de las 24 horas, balón de contrapulsación por encima de 24 horas postoperatorio, fracaso renal postoperatorio, estancia en cuidados intensivos superior a dos días y mortalidad a un mes. Este estudio tiene la limitación de que se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes y no precisa en qué momento se han tomado dichos valores de pro-BNP preoperatorios.

En el estudio de Fox<sup>73</sup> se relacionan BNP y cirugía coronaria. Todos los pacientes se intervinieron con CEC. BNP se definió como predictor de disfunción ventricular postoperatoria mortalidad e ingreso prolongado (> 12 días de ingreso). Entre sus puntos fuertes cabe mencionar un tamaño muestral grande. En cuanto a las

limitaciones de dicho estudio cabe mencionar que no hay una clara definición de disfunción ventricular postoperatoria, se trata sólo pacientes de cirugía coronaria y participan varios cirujanos de distintas instituciones con diferentes métodos quirúrgicos.

Crescenzi et al<sup>74</sup> presentaron un estudio observacional sobre pro-BNP y cirugía coronaria en 184 pacientes en los que se determinaron los valores de pro-BNP antes de la inducción anestésica y también a las 24 horas. Se observó que los niveles de pro-BNP postoperatorios están asociados a mortalidad intrahospitalaria e ingreso prolongado en UCI (> 4 días). En cuanto a sus limitaciones, se trata exclusivamente de un estudio sobre pacientes coronarios y además mezcla cirugía con/sin CEC. Por otro lado, no excluye aquellos pacientes con disfunción renal (en los que las cifras de pro-BNP pueden verse aumentadas).

En el caso de la cirugía valvular el estudio de Filsoufi et al<sup>75</sup>, analiza los niveles de BNP y cirugía mitral. Se trata de un estudio observacional prospectivo de una cohorte de 42 pacientes con insuficiencia mitral severa. En un 78% se reparó la válvula y en el resto se hizo sustitución protésica. Se determinaron los valores de BNP preoperatorio al ingreso y en el cuarto día postoperatorio. No se encontró correlación entre BNP preoperatorio con postoperatorio. Aquellos pacientes con valores de BNP preoperatorios más elevados eran pacientes en ACxFA. Los valores de BNP no fueron predictivos del resultado quirúrgico en cuanto a complicaciones y prolongación de la estancia hospitalaria. Sin embargo, está limitado al tratarse de una pequeña muestra y reportar únicamente pacientes intervenidos de cirugía mitral. Por otra parte, al no haber fallecimientos, tiene poco poder estadístico para análisis de mortalidad.

Un estudio muy citado es el de Cuthbertson et al<sup>76</sup>. Se trata de un estudio prospectivo observacional de 1.010 pacientes intervenidos de cirugía coronaria (no indica con o sin CEC), recambio valvular aórtico, cirugía mitral, cirugía mixta y cirugía de aorta. Los valores preoperatorios de pro-BNP son predictores de mortalidad postoperatoria (30 días), ingreso en UCI prolongado (> 1 día), ingreso hospitalario prolongado (> 1 semana). Además la determinación de pro-BNP es independiente de scores de riesgo como Euroscore y Parsonnet.

En un metaanálisis realizado por Litton (2012)<sup>77</sup> sobre valores de pro-BNP preoperatorios y cirugía cardíaca se objetivó una asociación moderada entre pro-BNP y ACxFA, shock cardiogénico, estancia prolongada en UCI, prolongación de la estancia hospitalaria y una correlación moderada entre pro-BNP y Euroscore. Sin embargo, no hay que olvidar que como limitación puede existir un sesgo de publicación cuando los resultados del estudio son negativos.

Con posterioridad al planteamiento de este estudio se han publicado algunos artículos interesantes como el de Holm et al (2014)<sup>78</sup>. En él se presentan 365 pacientes intervenidos de cirugía coronaria, con o sin CEC, de manera prospectiva. Concluye que los valores de pro-BNP preoperatorios son más bajos en aquellos pacientes con Euroscore II más bajo y que valores por encima de 1.028 pg/mL son predictivos de desarrollar fracaso circulatorio severo.

Podemos concluir que tal como se indica en una revisión realizada por Mitchell et al<sup>79</sup>, observamos gran variabilidad entre los estudios publicados, tanto en el momento de determinación de los valores de pro-BNP como en el tipo de pacientes incluidos (coronarios con/sin CEC, pacientes valvulares, cirugía de aorta, etc ). Así como también una amplia diferencia de criterios en cuanto a lo que se considera un ingreso prolongado en UCI (desde más de un día hasta más de 4 días), ingreso hospitalario prolongado (desde más de una semana a más de 12 días), disfunción cardíaca postoperatoria, etc. En resumen, existe una amplia heterogeneidad en cuanto a valores de pro-BNP, las muestras de pacientes y los resultados obtenidos, por lo que la utilidad de pro-BNP en el postoperatorio de cirugía cardíaca se encuentra todavía sin resolver.

## **10. PRO-BNP COMO TRATAMIENTO. NESIRITIDE**

Nesiritide (natrecor) es un fármaco aprobado por la FDA en 2001 para tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Es una medicación recombinante de 32 aminoácidos cuya secuencia corresponde al péptido natriurético cerebral. Es sintetizado con tecnología de ADN recombinante por medio de E.coli. Inicialmente se aprobó por la FDA ya que parecía ser que era beneficioso para la IC.

Su mecanismo de acción produce vasodilatación por relajación del músculo liso. Se observó su capacidad para disminuir la presión capilar pulmonar y de esta manera mejorar los síntomas de disnea<sup>80</sup>.

También se han hecho ensayos en cirugía cardíaca en pacientes de riesgo, especialmente para cirugía mitral<sup>81</sup>. En este último caso no se ha demostrado que Nesiritide produzca un aumento de la diuresis<sup>82</sup>.

Finalmente, en julio de 2011 se publicó un ensayo prospectivo aleatorizado ASCEND -HF<sup>83</sup> (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure). Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la efectividad de tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Nesiritide. La conclusión final fue que no se asociaba a aumento o disminución de ingresos y que su efecto sobre la disnea era pequeño y siempre en combinación con otras medicaciones. Por ello, su uso no está indicado en la mayoría de pacientes con IC.

## **CONSIDERACIONES FINALES**

Pro-BNP es un parámetro bioquímico que ya ha demostrado utilidad a la hora de identificar y diagnosticar a pacientes con insuficiencia cardíaca. Asimismo, se ha demostrado el valor predictivo de pro-BNP en relación al pronóstico de la insuficiencia cardíaca. En cirugía no cardíaca, hay estudios que relacionan niveles aumentados de pro-BNP con aumento de la morbilidad cardíaca<sup>84</sup>, incluso puede ser útil como despistaje preoperatorio de disfunción cardíaca<sup>85</sup>.

En el caso de la cirugía cardíaca, el score de riesgo más usado, Euroscore II, valora parámetros clínicos y no valora parámetros bioquímicos en relación al riesgo quirúrgico. Además, muchos de los factores que contribuyen a una elevada morbimortalidad como son la edad avanzada, capacidad funcional preoperatoria, insuficiencia renal, diabetes mellitus, cirugía emergente o función ventricular, no son modificables<sup>86</sup>. La determinación de pro-BNP daría una orientación acerca del riesgo quirúrgico del paciente, así como del riesgo de disfunción ventricular postquirúrgica, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad.

La identificación preoperatoria de pacientes de riesgo aumentado permitiría la posibilidad de anticiparse a posibles complicaciones, así como optimizar su tratamiento y, en caso de ser preciso, demorar la intervención con vistas a obtener mejores resultados y lograr una menor tasa de complicaciones y mortalidad<sup>77,87</sup>.

Los niveles preoperatorios de pro-BNP séricos se correlacionan positivamente con el riesgo quirúrgico del paciente sometido a una cirugía con circulación extracorpórea y con un mayor riesgo de disfunción ventricular y morbimortalidad<sup>73</sup>.

Pro-BNP es, por tanto, un indicador diagnóstico en insuficiencia cardíaca y sus cifras actúan como predictores de la evolución de dichos pacientes, por consiguiente, podría ser útil también como marcador de riesgo en cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea. De esta manera, nos fijamos los siguientes objetivos de esta investigación:



**OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los valores pro-BNP preoperatorios y postoperatorios como factor predictor de riesgo en cirugía cardíaca.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer una escala basada en los valores de pro-BNP pre y postoperatorios, para predecir el grupo de pacientes con riesgo de morbimortalidad mayor tras la cirugía cardíaca (para de esta manera poder prevenir sus complicaciones), así como seleccionar el grupo de pacientes con baja probabilidad de complicaciones, con vistas al alta precoz.
- Crear una herramienta: un nomograma de riesgo, basado en los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del pro-BNP para la toma de decisiones clínicas en pacientes definidos como de bajo y alto riesgo.
- Analizar las diferencias y causas de variabilidad de los valores de pro-BNP previos y a las 24 horas tras la cirugía cardíaca.
- Cuantificar la correlación entre pro-BNP preoperatorio y postoperatorio con las cifras de troponinas postoperatorias y la escala Euroscore II para seleccionar el mejor marcador de riesgo tras cirugía cardíaca.

## **Capítulo II: HIPÓTESIS**

**HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

Los valores de pro-BNP pre y postoperatorios servirán de marcador de riesgo en cirugía cardíaca.

**HIPÓTESIS OPERATIVAS**

1. La razón pro-BNP a las 24h postoperatorias/pro-BNP preoperatorio se verá incrementada al menos en un 50% en los pacientes con eventos adversos tales como insuficiencia cardíaca y renal tras la cirugía cardíaca, frente a quienes no desarrollen dichas complicaciones.

2. El incremento de los valores postoperatorios a partir del 300% del BNP postoperatorio respecto a los valores preoperatorios que podrá predecir al menos un 50% de los eventos adversos (insuficiencia cardíaca y renal) tras la cirugía cardíaca.

## **Capítulo III: MATERIAL Y MÉTODOS**

## **TIPO DE ESTUDIO**

Para demostrar nuestra hipótesis, hemos elegido un modelo observacional: una **cohorte** de pacientes intervenidos consecutivamente en el servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre 2012 y 2013. Es un estudio **monocentro**, aunque cabe decir que dicho servicio es el único de referencia en la Comunidad Autónoma de Aragón.

## **POBLACIÓN Y MUESTRA**

- **Población de referencia o población-diana:** pacientes candidatos a cirugía cardíaca programada, con circulación extracorpórea.

- **Población accesible:** la población objeto de estudio serán pacientes candidatos a cirugía cardíaca programada con circulación extracorpórea, de la Comunidad Autónoma de Aragón, operables entre 2012 y 2013.

- **Muestra:** pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada, con los siguientes **criterios de exclusión:**

- Pacientes intervenidos de manera emergente o como salvamento.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea.
- Trasplante cardíaco.
- Pacientes en hemodiálisis o con disfunción renal severa preoperatoria.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

Los pacientes se irán incluyendo progresivamente en la cohorte, a medida que se vayan operando, sin excluir ningún caso, salvo que cumpla los criterios antedichos de exclusión, hasta llegar al tamaño de muestra necesario.

Para el tratamiento de los datos de los pacientes tendremos en cuenta los principios éticos en investigación biomédica citados en la *Declaración de Helsinki* (Asociación Médica Mundial, junio 64<sup>88</sup>). Es por ello que los datos personales del paciente serán confidenciales y que los pacientes serán adecuadamente informados.

También se han tenido en cuenta las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de *Protección de Datos de carácter personal*<sup>89</sup> que recoge el régimen general de la protección de los datos personales, y la *Ley General de Sanidad 14/1986*<sup>90</sup>.

Para realizar este estudio, pro-BNP se pedirá como parte ordinaria dentro de la analítica de preoperatorio de cirugía cardíaca, así como en la analítica del primer día de postoperatorio en UCI, de este modo no supondrá la realización de una prueba adicional ni de una extracción de sangre extraordinaria para el paciente.

Este proyecto ha sido autorizado por el jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular y por el jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de postoperatorio cardíaco. Asimismo, ha sido valorado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet, quienes dieron su conformidad con fecha del 1 de junio de 2012.

## **MATERIALES**

### **1. DETERMINACIÓN DE PRO-BNP**

Se hizo una determinación de **pro-BNP** 48 horas antes de la intervención, y otra determinación postoperatoria a las 24 horas de la cirugía.

Ambas muestras de sangre venosa se extrajeron con el paciente en decúbito supino y se recogieron un tubo que contiene EDTA. Posteriormente se centrifugaron a 200 r.p.m. durante 15 minutos y se mantuvieron refrigeradas hasta su procesamiento. Pro-BNP ha sido analizado por inmunoensayo automatizado de quimioluminiscencia de ROCHE DIAGNOSTIC en el analizador ELECSYS 2010 (Roche, Basel, Basel-Stadt, Suiza)<sup>91</sup>.

### **2. MÉTODOS QUIRÚRGICOS**

La premedicación anestésica se realizó con midazolam; la inducción con etomidato, fentanilo y cisatracurio como relajante muscular. Además de la monitorización básica (ECG, PANI, pulsioximetría), a todos los pacientes se les monitorizó la presión arterial invasiva (PAI), mediante catéter en arteria radial; y presión venosa central con o sin colocación de catéter en arteria pulmonar, según la monitorización necesaria en cada caso, puesto que no se disponía de ecocardiografía transesofágica intraoperatoria. El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano o propofol.

Todas las intervenciones se realizaron mediante esternotomía media. En el caso de los pacientes coronarios se procede tras ésta a la extracción de injertos: arteria mamaria (una o ambas), vena safena interna y/o arteria radial.

Una vez expuesto el corazón, tras dar varios puntos sueltos en el pericardio, se procede a la administración de heparina sistémica a razón de 3mg/Kg peso y a realizar las suturas previas a la canulación. Cuando el tiempo de coagulación activado (TCA) está por encima de 300 segundos se comienza a canular y cuando éste ha superado los 450 segundos se puede entrar en circulación extracorpórea.

Las bombas de circulación extracorpórea utilizadas son de rodillos y se da un flujo de aproximadamente 2,4 L/min/m<sup>2</sup>. En el 100% de intervenciones se utiliza un recuperador celular para la sangre antes y después de la CEC. La solución cardiopléjica utilizada es miniplejia fría hemática administrada de manera intermitente, al menos cada veinte minutos. Habitualmente se da una primera dosis por raíz de aorta y se continúa por una cánula puesta en el seno coronario. Para la salida de CEC hay casos que precisaron de soporte farmacológico, siguiendo una terapia guiada por objetivos según contractilidad, volemia, vasoplejia, etc. Al finalizar la CEC, la heparina se neutralizó equimolarmente con sulfato de protamina.

En este estudio consideraremos cuatro tipos de intervenciones quirúrgicas:

- **Cirugía valvular:** aquella en la que hay afectación de una ó más válvulas cardíacas, ya sea por estenosis o por insuficiencia de las mismas. En este caso lo más frecuente es hacer un recambio o sustitución de la válvula por una prótesis (lo más común), aunque en algunos casos puede hacerse una cirugía reparadora. Incluye: *recambio valvular aórtico, recambio valvular mitral, reparación valvular mitral, recambio valvular mitral y aórtico, recambio valvular mitral y reparación tricuspídea*, etc.
- **Cirugía coronaria:** es el tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria, también llamado bypass coronario. Pueden realizarse uno o más bypass coronarios. Para ello se utilizan uno o varios injertos vasculares que son suturados a las arterias coronarias afectadas. Los injertos más comúnmente utilizados son: *arteria mamaria izquierda, vena safena, arteria mamaria derecha y/o arteria radial*. Estos injertos son suturados a las arterias coronarias que tengan lesión. En este estudio incluiremos únicamente la cirugía coronaria con circulación extracorpórea.
- **Cirugía de la aorta:** incluye sustitución de aorta ascendente. Las más habituales son: sustitución de aorta ascendente por tubo valvulado con reimplante de coronarias (Bentall), sustitución por tubo supracoronario, que puede acompañarse o no de sustitución de la válvula aórtica.



- **Cirugía mixta:** es aquella en la que su nombre indica, incluye dos o más procedimientos distintos: *cirugía valvular y cirugía coronaria*, concomitantes.

Se han excluido otros tipos de cirugía por su amplia variabilidad y poca frecuencia de casos como aquellas de los defectos cardíacos congénitos (comunicación ventricular, comunicación auricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, etc.), patología tumoral (mixomas, tumores malignos cardíacos...). También se ha excluido el trasplante cardíaco, dado que se trata de pacientes que ya de antemano presentan valores altamente elevados de pro-BNP preoperatorio y en los cuales puede haber elevación de troponinas mayor de lo habitual como consecuencia de la amplia cardiotomía que se realiza.

Tras la cirugía, todos los pacientes fueron trasladados a UCI con monitorización continua de PAI, ECG y pulsioximetría; anestesiados y en ventilación controlada. Tras comprobar la estabilidad hemodinámica y respiratoria en UCI, se comienza el protocolo de extubación. Habitualmente tras 4 -5 horas, casi todos los pacientes tienen retirada la ventilación mecánica.

El ingreso en UCI comprende un mínimo de 48 horas. A partir de este momento, habitualmente se procede a la retirada de drenajes y el paciente puede trasladarse a planta de hospitalización.

### 3. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS

La **variable principal** de nuestro estudio será la relación entre la determinación de las cifras de:

**Pro-BNP pre** (pro-BNP preoperatorio): concentración de pro-BNP en la analítica preoperatoria del paciente.

**Pro-BNP post** (pro-BNP postoperatorio): concentración de pro-BNP en la analítica realizada a las 24 horas tras la intervención quirúrgica.

La razón entre ambas determinaciones es nuestra variable principal: se trata de una variable de razón: ***pro-BNP post / pro-BNP preoperatorio***.

**Tipo de cirugía:** cirugía valvular, cirugía coronaria, cirugía mixta y cirugía de aorta.

### **Complicaciones postoperatorias cardíacas**

- **Insuficiencia cardíaca:** definida como la presencia de dos o más de los siguientes criterios: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas de extremidades inferiores, edema pulmonar y/o derrame pleural.
- **Arritmias postoperatorias:** la fibrilación auricular (ACxFA) postoperatoria suele aparecer en las primeras 24- 48 horas tras la cirugía. También otras arritmias como fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, bloqueo A-V completo.
- **Necesidad de inotropos > 24 hrs:** la necesidad de medicación para ayudar la contractilidad cardíaca por encima de 24 horas.
- **BCIAO > 24 horas:** necesidad de balón de contrapulsación por encima de 24 horas tras la intervención.
- **Infarto de miocardio perioperatorio:** cuando aparezcan alguna o más de los siguientes criterios:
  - Nuevos cambios en el ECG no existentes previamente tales como aparición de nuevas ondas Q, nueva elevación de ST > 1,5 mm en dos o más derivaciones, otros cambios como nuevo bloqueo de rama, taquiarritmias, descenso ST > 2mm, etc.
  - Alteraciones enzimáticas.
  - ETE: nuevas alteraciones de la contractilidad.

### **Complicaciones postoperatorias respiratorias**

- **Ventilación mecánica:** número de días que el paciente persiste conectado a ventilación mecánica.
- **Broncoespasmo:** definido como la necesidad del paciente de uso de broncodilatadores y corticoides por dificultad respiratoria originada por estrechamiento de la luz bronquial.

- **Neumonía:** la ocurrencia de una infección respiratoria baja en el postoperatorio inmediato.
- **Distrés respiratorio agudo (SDRA):** la aparición de una insuficiencia ventilatoria severa que conlleva dificultad para respirar y requiere intubación prolongada, reintubación o uso de BiPAP si el paciente estaba previamente extubado; tendencia a hipotensión arterial, radiografía de tórax con ambos campos pulmonares "blancos".
- **Complicaciones postoperatorias renales:** insuficiencia renal aguda postoperatoria, definida como la presencia de oliguria < 400 mL/24 horas y alteración de las cifras de creatinina.

#### **Complicaciones postoperatorias infecciosas**

- **Infección herida quirúrgica:** la aparición de exudación, pus con cultivos positivos en cualquiera de las heridas quirúrgicas.
- **Flebitis:** inflamación de una vena a consecuencia de un acceso venoso, siempre y cuando haya tumoración y rubefacción de la zona.
- **Neumonía:** (ver complicaciones respiratorias).
- **Infección del tracto urinario:** la aparición de disuria con cultivo de orina positivo.
- **Fiebre sin foco:** la aparición de un cuadro febril habiendo descartado un proceso infeccioso de cualquier tipo.

#### **Complicaciones postoperatorias tardías**

- **Insuficiencia cardíaca:** ingreso hospitalario por descompensación cardíaca.
- **Síndrome coronario agudo:** cuando el paciente precise ingreso hospitalario por clínica anginosa o por alteraciones del ECG con elevación enzimática.
- **Insuficiencia respiratoria:** paciente ingresado por disnea de origen respiratorio.

- **Necesidad de implante de marcapasos:** paciente que ingresa para implante de marcapasos definitivo.
- **Complicaciones neurológicas:** accidente isquémico transitorio o definitivo con ingreso hospitalario.
- **Hemorragia digestiva:** la aparición de sangrado de origen digestivo, ya sea por hematemesis, melenas o rectorragias.

### **Otras variables de riesgo en Cirugía cardíaca (para comparar con pro-BNP)**

**Troponina I:** cifras a las 6 y 24 horas postoperatorias. Los valores de referencia de troponina I en nuestro laboratorio van de 0,04 a 2 ng/mL.

**Euroscore II:** elegida como patrón-oro de referencia para contrastar los resultados con el pro-BNP.

### **Otras variables**

#### **Preoperatorias**

- **Número de historia:** para identificación del paciente.
- **Edad:** edad del paciente en años en el momento de la intervención.
- **Género:** masculino o femenino.
- **Peso:** peso del paciente en kilogramos. Se mide el día previo a la intervención. Lo pesa la enfermería de la planta de hospitalización en la misma báscula.
- **Talla:** talla del paciente en centímetros. Se mide por enfermería el día previo a la intervención.
- **IMC (índice de masa corporal):** viene calculado a partir de peso y talla mediante la fórmula:  $IMC = \text{peso en Kg} / (\text{talla en m})^2$ .
- **Días de ingreso previos:** número de días que el paciente permanece ingresado en el hospital hasta que es intervenido. Para calcularlo se ha recogido la fecha de

ingreso y la fecha de intervención. Estos datos están recogidos en la historia clínica del paciente.

- **Factores de riesgo cardiovascular:**

- **Hipertensión arterial:** definida por una tensión arterial sistólica > 140 mmHg y/o TA diastólica > 90 mmHg de manera crónica. También incluiremos aquellos pacientes que tienen prescritos algún antihipertensivo. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente..

- **Diabetes mellitus:** aquellos pacientes que previamente a la intervención presenten hiperglucemia de manera crónica y se encuentren en tratamiento antidiabético oral y/o insulina. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.

- **Enfermedad cerebro-vascular:** la existencia en los antecedentes del paciente de cualquier tipo de ictus. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.

- **Tabaquismo:** presencia de hábito tabáquico actual o anterior. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.

- **Antecedentes familiares de cardiopatía:** cuando existan familiares de primer grado con valvulopatía o enfermedad coronaria. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.

- **Existencia de arteriopatía periférica:** este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente. Consideraremos si hay uno o más de los siguientes antecedentes:

- Claudicación intermitente.
- Oclusión carotídea o estenosis mayores del 50%.
- Amputación por enfermedad arterial.
- Intervención previa o pendiente de aorta abdominal, arterias de las extremidades o carótidas.

- **Enfermedad pulmonar crónica:** uso durante largo tiempo de corticoides o broncodilatadores por enfermedad pulmonar. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
- **Ritmo** en electrocardiograma del paciente. Este dato lo tomaremos del ECG preoperatorio que se realiza al ingreso del paciente. Definiremos tres categorías:
  - Ritmo sinusal.
  - ACxFA: fibrilación auricular.
  - Marcapasos.
- **Infarto agudo de miocardio:** este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente y puede ser:
  - **Reciente:** cuando es menor de una semana de evolución.
  - **Subagudo:** entre una semana y tres meses.
  - **Crónico:** mayor de tres meses de evolución.
- **Trastorno de movilidad del paciente:** dificultad importante a la movilización por enfermedad músculo-esquelética y/o neurológica del paciente. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
- **Endocarditis activa:** aquel paciente que se encuentra bajo tratamiento antibiótico de endocarditis infecciosa y cumple los criterios de *Duke*<sup>92</sup> en el momento de la intervención. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
- **Otros parámetros bioquímicos:** los tomaremos de la analítica que se realiza 48 horas antes de la intervención. Son la creatinina, el aclaramiento de creatinina<sup>93</sup>, la hemoglobina, el hematocrito y las plaquetas.
- **Tratamiento:**
  - a) **Anticoagulante:** aquellos pacientes que previo a la intervención se encuentren tomando tratamiento anticoagulante oral: *warfarina o acenocumarol*. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.

- b) **Antiagregante:** aquellos pacientes que toman uno o varios de los siguientes: *aspirina, clopidogrel, trifusal, dipyridamol, ticlopidina, prasurgel, abciximab o tirofiban*. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
  - c) **Heparina:** ya sea heparina de bajo peso molecular o heparina sódica. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
  - d) **Betabloqueante:** aquellos pacientes en tratamiento con *atenolol, bisoprolol, nebivolol* y otros. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
  - e) **IECA:** pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También incluiremos aquí aquellos pacientes que toman ARA II. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
  - f) **Nitritos:** pacientes con nitritos transdérmicos o en perfusión. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente en órdenes de tratamiento.
- **Grado NYHA (New York Heart Association):** escala utilizada para la clasificación funcional de pacientes en insuficiencia cardíaca. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente. Consta de cuatro clases:
    - **Clase I:** no limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
    - **Clase II:** ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. la actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
    - **Clase III:** marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
    - **Clase IV:** incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

- **Grado CCS** (Canadian Cardiovascular Society): es la escala más comúnmente utilizada para medir la severidad de la angina. Este dato se encuentra recogido en la historia preoperatoria del paciente.
  - **Clase I:** no limitación de la vida normal. La angina sólo aparece ante esfuerzos extenuantes.
  - **Clase II:** limitación ligera de la actividad física. La angina aparece al andar rápido o subir escaleras o cuestas. Puede andar más de una o dos manzanas o subir un piso de escaleras.
  - **Clase III:** limitación marcada de la actividad física. La angina aparece al andar una o dos manzanas o al subir un piso de escaleras.
  - **Clase IV:** incapacidad para realizar ninguna actividad sin angina. Ésta puede aparecer en reposo.
  
- **Fracción de eyección (FE):** es el porcentaje de sangre expulsada por un ventrículo en cada latido. Este dato se encuentra recogido en el ecocardiograma preoperatorio del paciente. Se puede categorizar en:
  - Normal o buena > 50%
  - Moderadamente deprimida: del 41 al 50%
  - Severamente deprimida: del 30 al 40%
  - Muy severamente deprimida: por debajo del 30%
  
- **Hipertensión pulmonar (HTP):** es la elevación de la presión arterial de la arteria pulmonar. Lo tomaremos del ecocardiograma preoperatorio del paciente.
  - Ausencia: Presión pulmonar (PAP) por debajo de 31 mmHg.
  - Moderada : 31 - 55 mmHg
  - Severa: por encima de 55 mmHg

### Durante la intervención

- **Tiempo de circulación extracorpórea:** es el tiempo en minutos desde que comienza la bomba corazón pulmón hasta que se termina. Este dato queda recogido en la historia clínica en una hoja de perfusión que es rellenada por el perfusionista.



- **Tiempo de clampaje:** tiempo en minutos desde que se ocluye la aorta con un clamp hasta que este se vuelve a abrir. Este dato queda recogido en la historia clínica en la hoja de perfusión rellenada por el perfusionista.
- Necesidad de **balón de contrapulsación intraórtico (BCIAo)** perioperatorio. Este dato se encuentra recogido bien en el protocolo quirúrgico o bien en la historia de UCI del paciente.

### Postoperatorias

- **Bioquímicos:** creatinina postoperatoria, hemoglobina, hematocrito y plaquetas.
- **Trasfusión de hematíes:** cantidad de unidades de concentrados de hematíes transfundidas al paciente (cada bolsa contiene unos 330 mL de concentrado de hematíes). Este dato se encuentra recogido en el registro de UCI del paciente.
- **Transfusión de plaquetas:** número de "pool" de plaquetas transfundidos al paciente. Este dato se encuentra recogido en el registro de UCI del paciente.
- **Días de ingreso en UCI:** el tiempo en número de días que el paciente permanece ingresado en una unidad de cuidados intensivos desde la intervención hasta el alta hospitalaria. Estos datos están recogidos en la historia clínica del paciente.
- **Días totales de ingreso:** el tiempo en número de días que el paciente permanece ingresado en el hospital hasta que recibe el alta médica a domicilio. Para calcularla se ha recogido la fecha de ingreso y la fecha de alta de hospitalización. Estos datos están recogidos en la historia clínica del paciente.
- **Éxito:** queda calculado mediante la fecha de fallecimiento del paciente. Este dato se encuentra recogido en el registro postoperatorio del paciente.

#### 4. MÉTODO DE CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

##### **Recogida de datos**

Los datos clínicos han sido recogidos y extraídos a partir de una hoja de recogida de datos (ANEXO 1) por la misma persona, la doctoranda, con lo que logra uniformidad y eficiencia. Los datos analíticos están avalados por los métodos de calidad del Laboratorio Central del Hospital Universitario Miguel Servet que se rige por la norma ISO 15189 para control de calidad y competencia técnica.

Los datos de los pacientes han sido registrados en una base de datos de hoja de cálculo (*Microsoft Excel*).

Posteriormente se trasladaron a un paquete estadístico (Stat-View® 5.0) de SAS Institute. Los pacientes han quedado anonimizados, pero con un número de referencia que los pueda identificar. Allí se han controlado las variables continuas, mediante un test de calidad con tres desviaciones estándar y las cualitativas, mediante su distribución de frecuencias. Los datos no esperados o atípicos se han comprobado individualmente.

##### **Tiempo de seguimiento**

Los pacientes se han seguido durante 18 meses.

## **ESTADÍSTICA**

### **1. VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### **Definición de variables principales:**

1. Relación entre la determinación de las cifras de **pro-BNP post / pro-BNP preoperatorio**: Variable *cuantitativa continua*, de razón.

2. **Tipo de Cirugía**: Se trata de una variable cualitativa nominal con 4 elementos: *cirugía valvular, cirugía coronaria, cirugía mixta y cirugía de aorta*.

#### **3. Complicaciones postoperatorias**

##### **3.1 Cardíacas:**

*Insuficiencia cardíaca*: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)

*ACxFA postoperatoria*: variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no)

##### **3.2 Complicaciones postoperatorias respiratorias:**

*Ventilación mecánica, expresada en escala cuantitativa discreta* (días).

*Neumonía*: Variable cualitativa nominal dicotómica (sí /no).

3.3. **Insuficiencia renal aguda postoperatoria**: variable *cualitativa nominal dicotómica* (sí /no).

3.4 **Complicaciones postoperatorias infecciosas**: variable *cualitativa nominal dicotómica* (sí /no).

3.5 **Complicaciones postoperatorias tardías**: variable *cualitativa nominal* (tres elementos: *no complicaciones, complicaciones cardiopulmonares y otras complicaciones*).

#### **Otras variables de interés:**

4. **Troponina I**: variable *cuantitativa continua*.

5. **Euroscore II**: es una variable *cuantitativa continua* que toma sus valores en forma de porcentaje, del 0 al 100%.

6. **Tiempo de circulación extracorpórea**: variable *cuantitativa continua*.

7. **Tiempo de clampaje**: variable *cuantitativa continua*.

8. **Días de ingreso en UCI**: variable *cuantitativa discreta* (nº de días).

9. **Días totales de ingreso**: variable *cuantitativa discreta* (nº de días)

10. **Éxito**: variable *cualitativa dicotómica* (sí/no).

## 2. TAMAÑO MUESTRAL

Para la primera hipótesis operativa (*contraste de hipótesis: test "t" de comparación de medias*), el tamaño muestral adecuado sigue la fórmula:

Datos:

- $\sigma^2$  (varianza poblacional) = 88,5.
- $d$  (diferencia clínica relevante de las medias)= 3,75.

| UNILATERAL | $\beta$ |      |      |     |
|------------|---------|------|------|-----|
| $\alpha$   | 0,05    | 0,1  | 0,2  | 0,5 |
| 0,05       | 10,8    | 8,6  | 6,2  | 2,7 |
| 0,01       | 15,9    | 13,0 | 10,0 | 5,4 |

- $f$  (Riesgos  $\alpha$  y  $\beta$  que asumo + Prueba uni o bilateral): tabla= 8,6.
- Fórmula:  $n/\text{grupo} = (2 \sigma^2/d^2) \times f$ .

$$n = (2 \times 88,5 / 3,75^2) \times 8,6 = (177 / 14) \times 8,6 = \mathbf{110}.$$

Para la segunda hipótesis, una *regresión logística no condicionada* (predicción de las complicaciones cardíacas y renales) a partir de las determinaciones de pro-BNP, el tamaño muestral adecuado sigue la fórmula<sup>94</sup>:

| Tamaños de muestra para regresión logística univariante |       |        |       |       |       |     |
|---|-------|--------|-------|-------|-------|-----|
| P\r   | 0,6   | 0,9    | 1,3   | 1,7   | 2,0   | 3,0 |
| 0,01  | 2.334 | 56.741 | 9.076 | 2.158 | 1.237 | 480 |
| 0,05  | 518   | 12.251 | 1.970 | 481   | 285   | 139 |
| 0,10  | 291   | 6.689  | 1.181 | 271   | 166   | 96  |
| 0,16  | 206   | 4.604  | 749   | 192   | 121   | 80  |
| 0,25  | 155   | 3.352  | 549   | 145   | 94    | 71  |
| 0,40  | 121   | 2.518  | 416   | 114   | 76    | 64  |
| 0,50  | 110   | 2.240  | 372   | 103   | 70    | 62  |

P = proporción general de eventos; r = Odds ratio

Para alfa de 5 % y poder 80%

Tabla 3: tamaños de muestra para regresión logística univariante.

En nuestro caso, la proporción de Insuficiencia Cardíaca Postoperatoria estimada es un 10%. La relación del pro-BNP postoperatorio / preoperatorio > 3, n= **96**.

En previsión de pacientes perdidos y de otros tipos de cirugía cardíaca atípicos, calculamos un 20% de incremento del tamaño muestral sobre el resultado de la fórmula de la primera hipótesis operativa, por lo que los 110 pacientes se incrementaron a 135.

### 3. TEST ESTADÍSTICOS

En primer lugar, se ha hecho un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cualitativas han sido descritas en términos de frecuencia mientras que las variables cuantitativas han quedado sintetizadas con medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de dispersión (varianza, desviación estándar y error estándar de la media) y de posición (gráficos "Box Plot"). Para representar los datos se han utilizado diversos tipos de gráficos: histogramas, diagrama sectorial, box plot, diagrama de barras y diagrama de dispersión. Los valores muestrales se presentan en tablas de resumen. A continuación, se han obtenido los parámetros poblacionales mediante técnicas de estimación (valores de pro-BNP en la cirugía cardíaca). Se han establecido puntos de corte para estimar sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y curvas ROC.

Posteriormente, se ha realizado la estadística inferencial con test de contraste de hipótesis para conocer si hay o no diferencias significativas de pro-BNP respecto a la aparición de complicaciones en la cirugía cardíaca y sus factores de riesgo. Para variables con distribución normal y dos muestras independientes utilizaremos la "t" de Student, si se trata de más de dos grupos utilizaremos test de ANOVA.

Por último, se han utilizado test de correlación y regresión para cuantificar el valor predictivo del pro-BNP. En nuestro caso, como las variables dependientes son cualitativas (insuficiencias cardíaca y renal), utilizaremos la **regresión logística** para estudiar su posible valor predictivo.

### 4. PROGRAMA ESTADÍSTICO

Los datos se han analizado con Statview.5.0\*.

---

\* StatView es marca registrada de SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, North Caroline, NC 27513

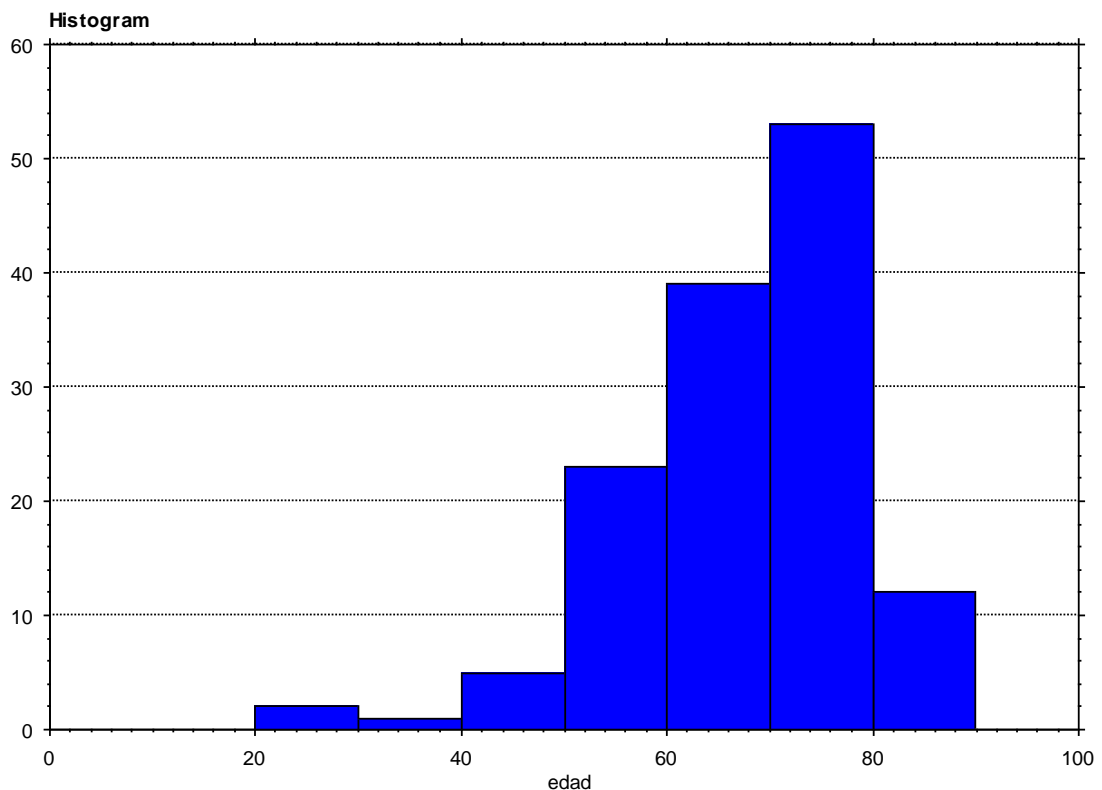
## **Capítulo IV: RESULTADOS**

## **ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Para el análisis se obtuvieron los datos de 138 pacientes, de ellos tres fueron excluidos por falta de los niveles de pro-BNP postoperatorios, por lo que finalmente la muestra resultó de 135 pacientes.

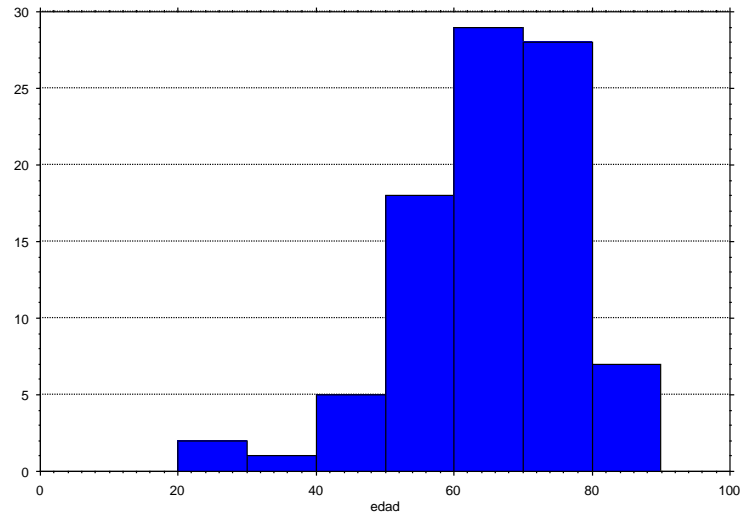
### **1. CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO**

Se han analizado los datos de 135 pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. La media de edad de los pacientes es de 67 años, con una desviación estándar de 11 (25 - 84 años). De ellos, 90 son varones y 45 mujeres (33%).

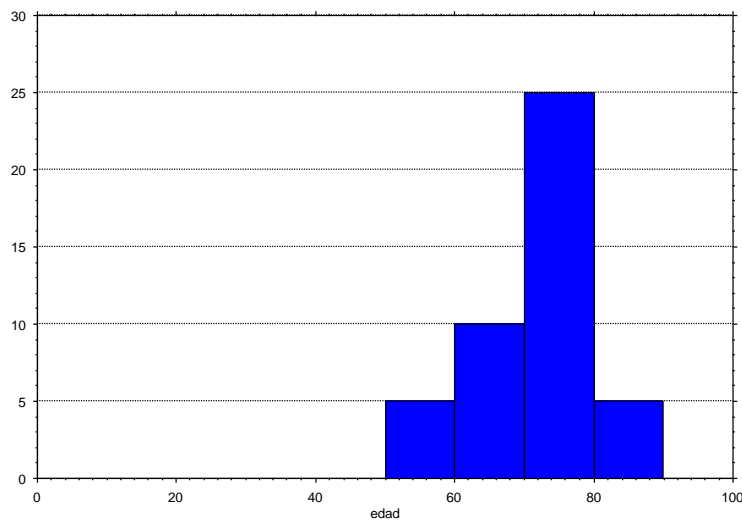


4: Edad de los pacientes intervenidos.

En general, los pacientes varones se operan a una edad más temprana que los pacientes del sexo femenino.



5. Edad de pacientes varones.



6. Edad en pacientes del sexo femenino.

En cuanto a las características preoperatorias de los pacientes, la media de peso fue de 79 Kg ( $\pm 14$ ), con un intervalo entre los 48 y los 119 kg. Con respecto a la altura, el intervalo fue de 141 a 215 cm, con una media de 163 cm. El índice de masa corporal medio (IMC) fue de 28.

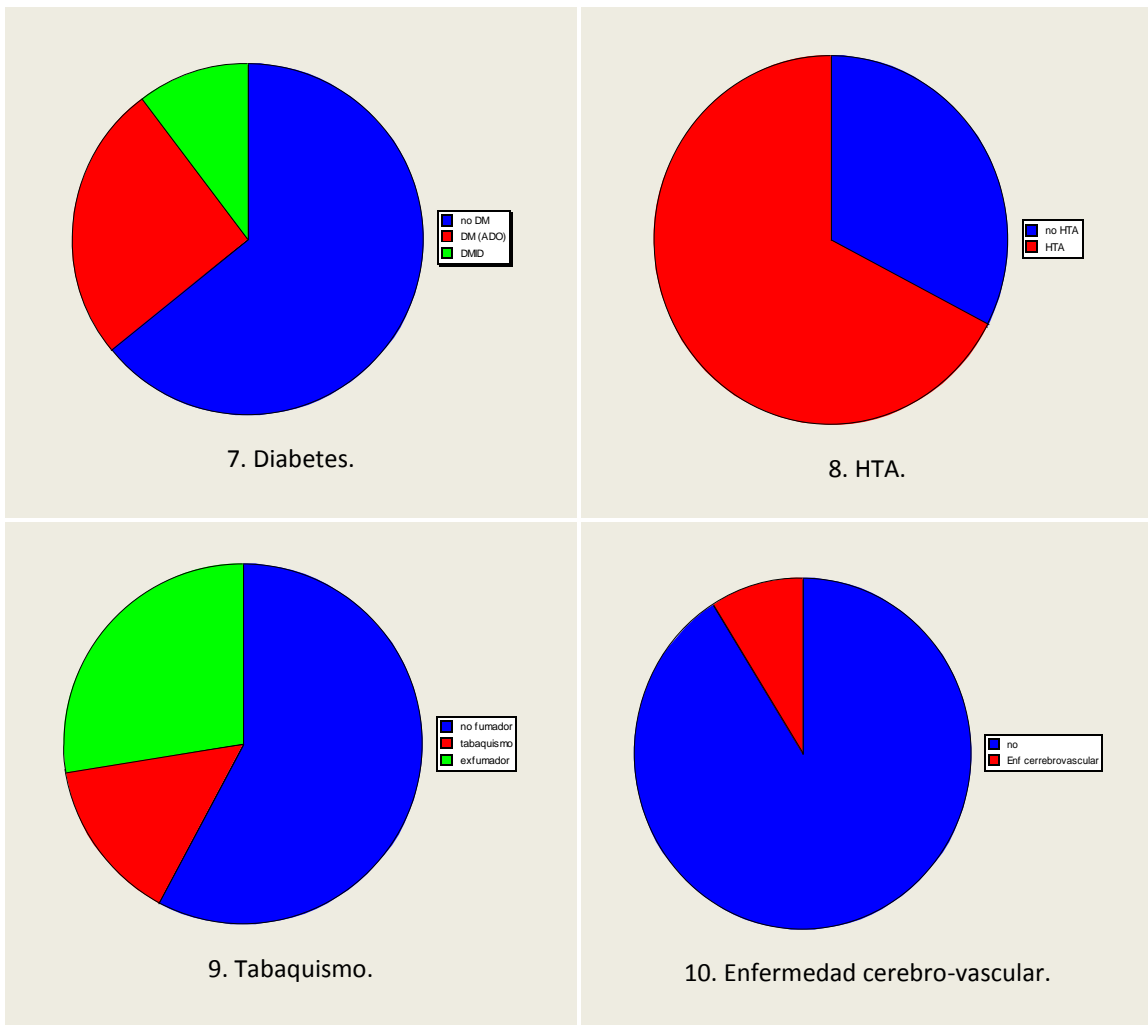
|                   | Media | Desviación estándar | Valor mínimo | Valor máximo |
|-------------------|-------|---------------------|--------------|--------------|
| <b>Peso (kg)</b>  | 79    | 14,06               | 48           | 119          |
| <b>Talla (cm)</b> | 163   | 10,35               | 141          | 215          |
| <b>IMC</b>        | 28    | 4,32                | 19,25        | 39,30        |

Tabla 4: peso y talla de los pacientes a estudio.



### **Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades**

En la población a estudio hay una alta prevalencia de **HTA** con 91 pacientes afectados (67 %). Los pacientes diabéticos representaron el 35%, siendo 14 de ellos diabéticos dependientes de insulina (DMID) y recibiendo tratamiento médico con antidiabéticos orales (DMADO) 33 pacientes.

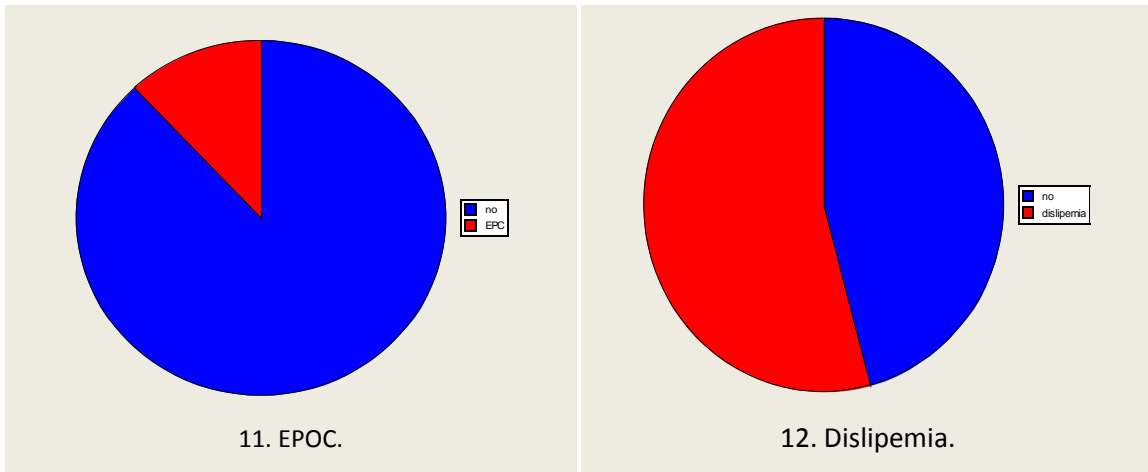


Los pacientes con **enfermedad cerebrovascular** conocida representaron un 8,8 % (12 pacientes). Aquellos con arteriopatía periférica representaron un 11 % (15 pacientes).

El antecedente de **tabaquismo** se encontró en casi la mitad de los pacientes (42,22 %) De ellos, 20 pacientes eran fumadores activos en el momento de la cirugía mientras que 37 pacientes habían dejado el hábito tabáquico.

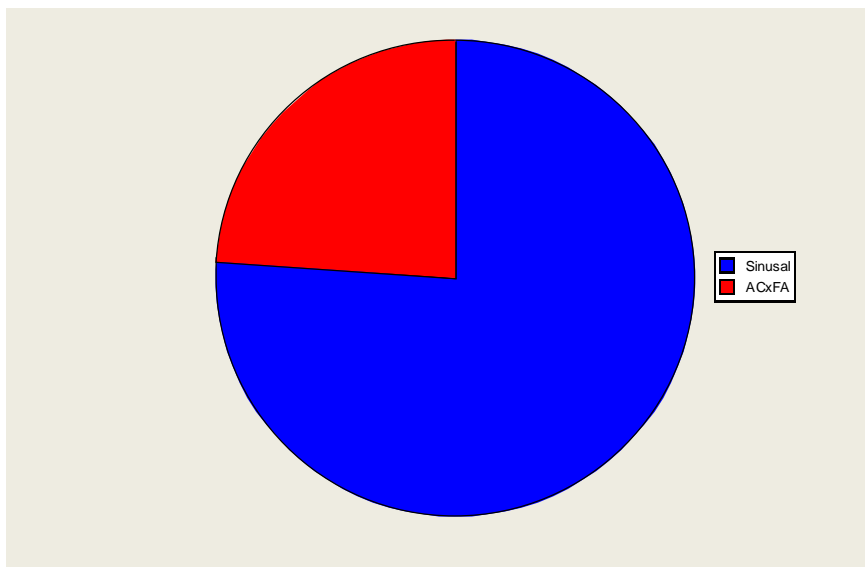
Cabe destacar también la alta prevalencia de la **dislipemia** (73 pacientes, 54 %) que se da en la mayoría de pacientes, casi todos por hipercolesterolemia.

La **enfermedad pulmonar crónica**, descrita como uso crónico de broncodilatadores o corticoides se encontró en 16 pacientes (12%).



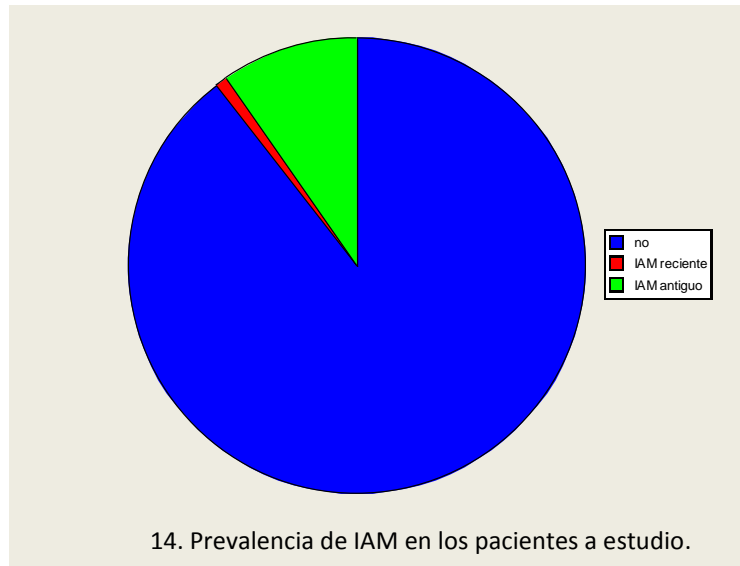
### Factores cardiológicos

En cuanto al **ritmo** cardíaco preoperatorio, la mayoría de pacientes se encontraban en ritmo sinusal (103 pacientes) mientras que 32 pacientes presentaban ACxFA previa.



13. Prevalencia de ACxFA en la población a estudio.

Con respecto a los antecedentes de **Infarto agudo de miocardio (IAM)** se dieron en 14 pacientes. De ellos tan sólo un paciente presentó IAM reciente (menor de una semana de evolución), mientras que 13 pacientes habían padecido un infarto antiguo antes de la intervención (más de un año).



La prevalencia de **antecedentes familiares de cardiopatía** es escasa con tan sólo 9 pacientes del total (135).

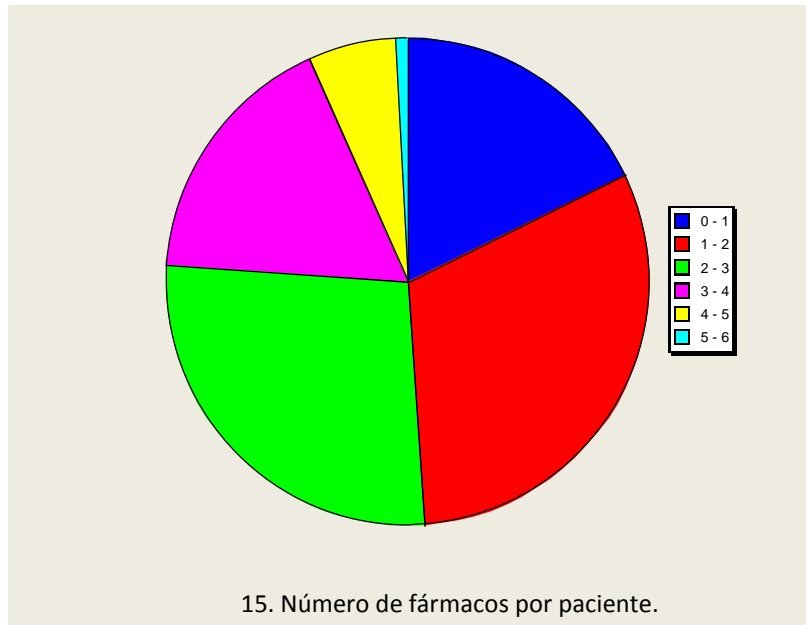
### Tratamiento farmacológico

Se analizaron los fármacos más frecuentemente utilizados como tratamiento cardiológico en dichos pacientes y se encontró la siguiente distribución:

|                        | Tratamiento | No tratamiento |
|------------------------|-------------|----------------|
| <b>Antiagregantes</b>  | 52          | 82             |
| <b>Heparina</b>        | 8           | 126            |
| <b>ACO</b>             | 31          | 104            |
| <b>Betabloqueantes</b> | 57          | 78             |
| <b>IECAs</b>           | 54          | 81             |
| <b>Nitritos</b>        | 23          | 112            |

Tabla 5: fármacos que tomaban los pacientes a estudio.

En cuanto al **número de fármacos**, la mayoría de pacientes tomaban entre uno y dos fármacos y pocos pacientes tomaban cinco ó más fármacos previos a la intervención.



### **Analítica preoperatoria**

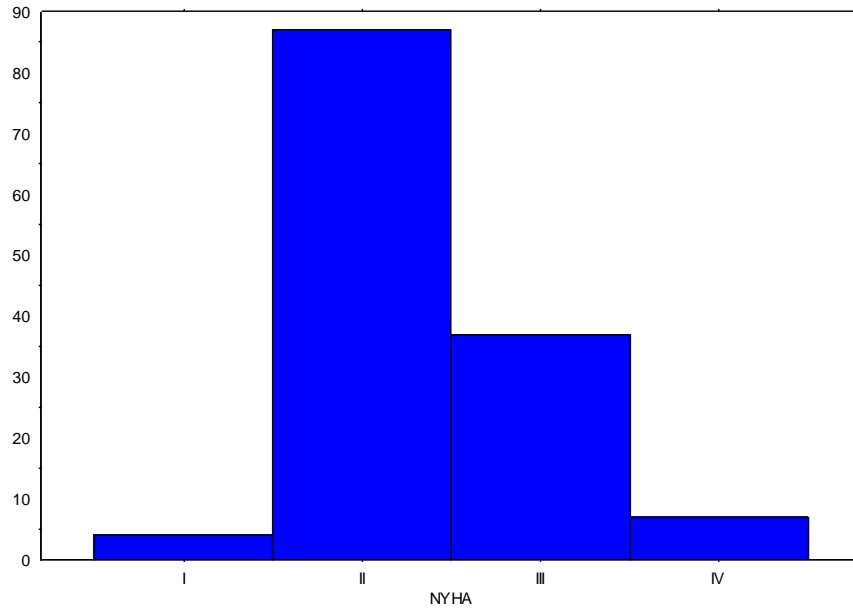
En la analítica preoperatoria, se encontró una media de **pro-BNP** de 1.306,24 con unos valores que oscilaban entre 22,50 y 22.513. La hemoglobina (Hb), el hematocrito (Hto) y las plaquetas, preoperatorias, en la gran mayoría de pacientes se encontraban en los valores normales.

|                                   | Media      | Desviación estándar | Error estándar | Mínimo | Máximo  |
|-----------------------------------|------------|---------------------|----------------|--------|---------|
| <b>Pro-BNP</b>                    | 1.306,25   | 2.540,95            | 218,69         | 22,5   | 22.513  |
| <b>Hemoglobina</b>                | 13,63      | 1,54                | 0,13           | 10,4   | 17,6    |
| <b>Hematocrito</b>                | 40,9       | 4,45                | 0,38           | 30,8   | 52,7    |
| <b>Plaquetas</b>                  | 193.985,19 | 55.906,9            | 4.811,7        | 62.000 | 393.000 |
| <b>Creatinina</b>                 | 0,98       | 0,3                 | 0,03           | 0,39   | 2,2     |
| <b>Aclaramiento de creatinina</b> | 81,72      | 36,47               | 3,14           | 0,56   | 230     |

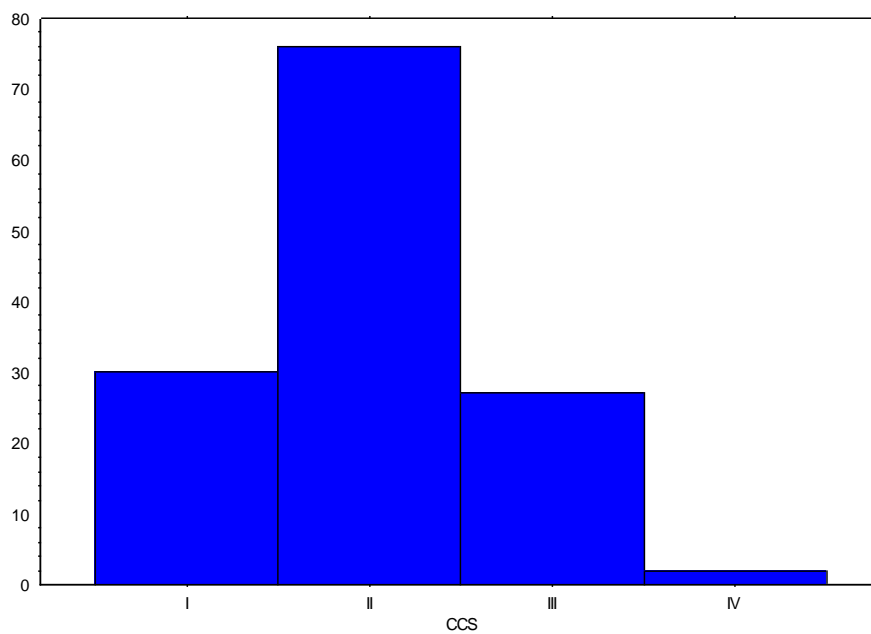
Tabla 6: analítica preoperatoria.

### Grado funcional de la NYHA

La mayoría de pacientes se encontraban en **grado funcional II-III de la NYHA** (New York Heart Association) y muy pocos, tan sólo dos pacientes, en grado IV de la CCS.

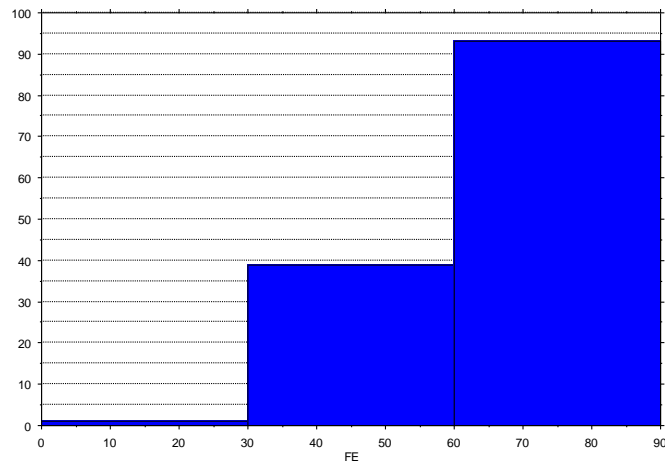


16. Grado NYHA de los pacientes.



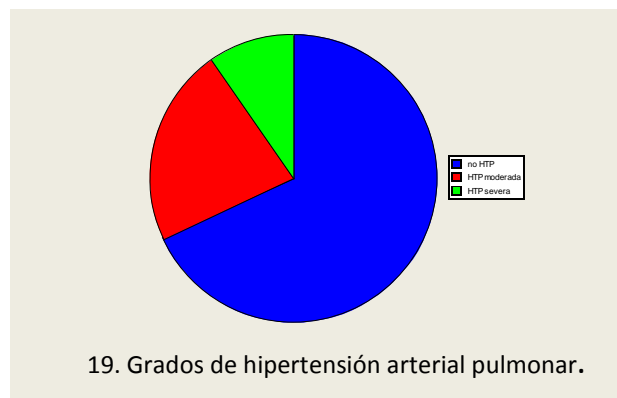
17. Grado CCS de los pacientes.

Con referencia al ecocardiograma, la **fracción de eyección (FEVI)** media fue de 60,42% con una desviación estándar de  $\pm 12,52$ . Los valores oscilaron entre 24% y 84%. Es decir, la gran mayoría de pacientes intervenidos presentaron una FEVI normal.



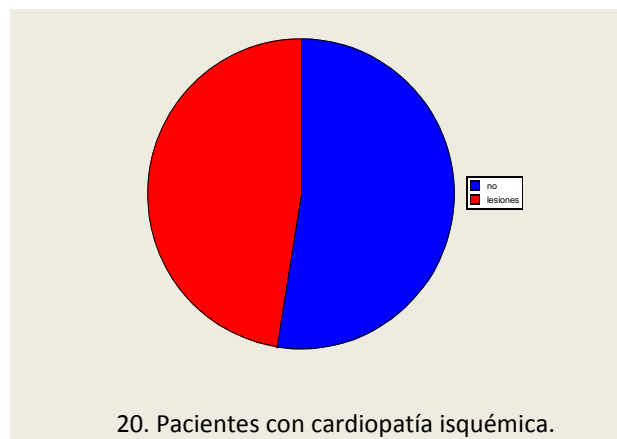
18. Fracción de eyección por grupos.

La **hipertensión arterial pulmonar (HTP)** fue moderada en treinta pacientes y severa en trece, mientras que la mayoría de pacientes no presentaron HTP.



19. Grados de hipertensión arterial pulmonar.

Los pacientes con **lesiones coronarias** representaron casi la mitad del grupo, 64 (47%).



20. Pacientes con cardiopatía isquémica.

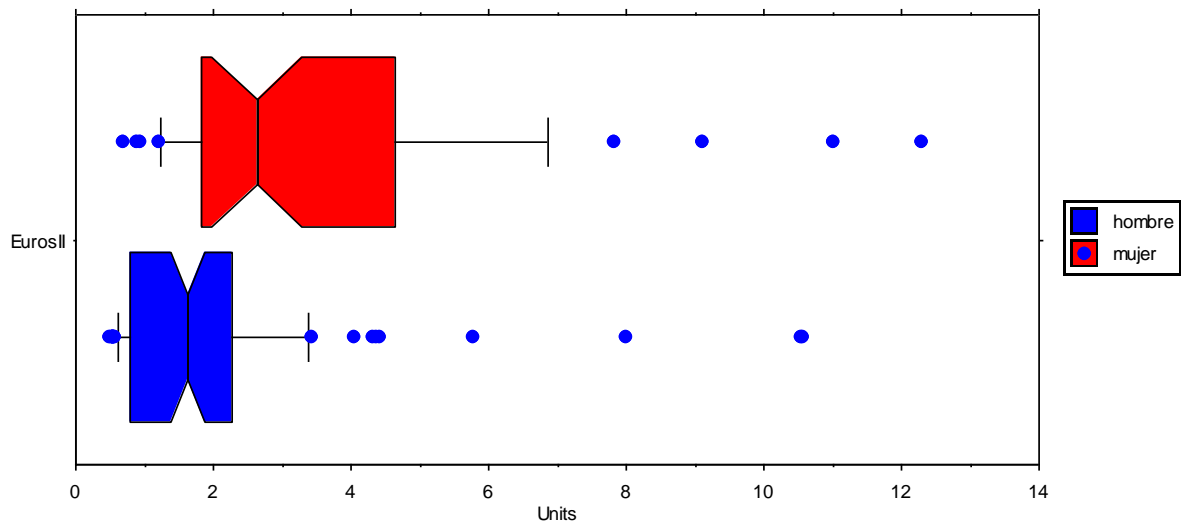
## Euroscore II

La media de Euroscore II fue de bajo riesgo en varones y de riesgo moderado en mujeres. En global, el riesgo de los pacientes fue moderado de 2,49. El rango de valores osciló entre 0,5, con un máximo de 12,29.

|                               | Media | Desviación estándar | Error estándar | Mínimo | Máximo |
|-------------------------------|-------|---------------------|----------------|--------|--------|
| <b>Euroscore II</b>           | 2,49  | 2,23                | 0,19           | 0,5    | 12,3   |
| <b>Euroscore II + Varones</b> | 1,97  | 1,79                | 0,19           | 0,5    | 10,6   |
| <b>Euroscore II + Mujeres</b> | 3,53  | 2,63                | 0,39           | 0,7    | 12,3   |

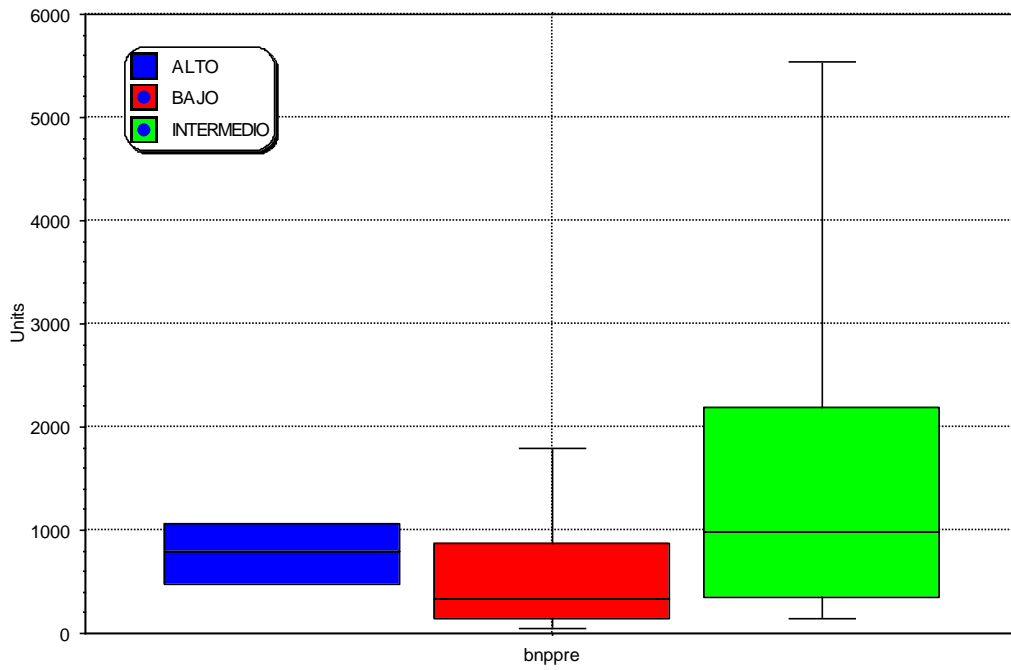
Tabla 7: Euroscore II. Medias en total y por sexos.

Tanto la media como la desviación estándar del Euroscore II son más elevadas en mujeres.



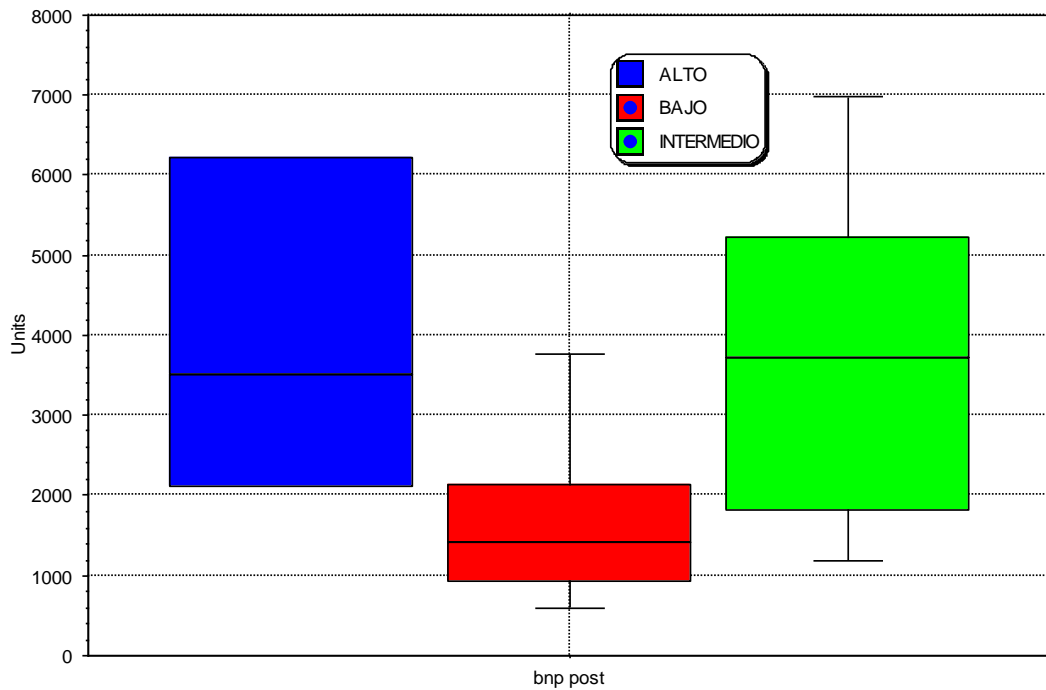
21. Comparativa Euroscore II según sexos.

Si categorizamos Euroscore según riesgo alto, medio o bajo, observaremos que: pro-BNP preoperatorio oscila en valores más bajos en pacientes de riesgo bajo que en aquellos pacientes que pertenecen a los grupos de riesgo alto e intermedio.



22. BNP preoperatorio según categorías de riesgo de Euroscore II.

Y lo mismo ocurre en el postoperatorio con pro-BNP:



23. BNP postoperatorio según categorías de riesgo de Euroscore II.



## 2. TIPO DE CIRUGÍA

En cuanto al tipo de cirugía realizada lo hemos clasificado en:

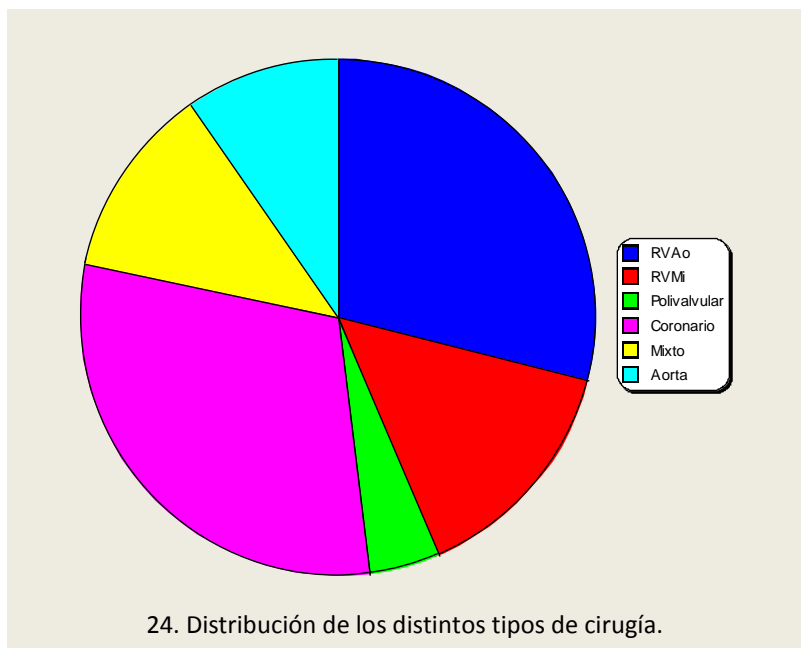
\* Cirugía de recambio valvular:

- Recambio valvular aórtico (RVAo): 39 pacientes.
- Recambio valvular mitral (RVMi): 20 pacientes.
- Polivalvular (dos o más válvulas) : 6 pacientes.

\* Cirugía coronaria: 41 pacientes.

\* Mixtos (valvular + coronario): 16 pacientes.

\* Aorta: 13 pacientes.



Los tiempos quirúrgicos oscilaron entre los 40 y los 228 minutos de clampaje. La media de tiempo CEC fue de unos 130 minutos.

|                   | Media  | Desviación estándar | Error estándar | Mínimo | Máximo |
|-------------------|--------|---------------------|----------------|--------|--------|
| <b>T CEC</b>      | 130,35 | 44,15               | 3,8            | 61     | 307    |
| <b>T Clampaje</b> | 98,22  | 34,73               | 3              | 40     | 228    |

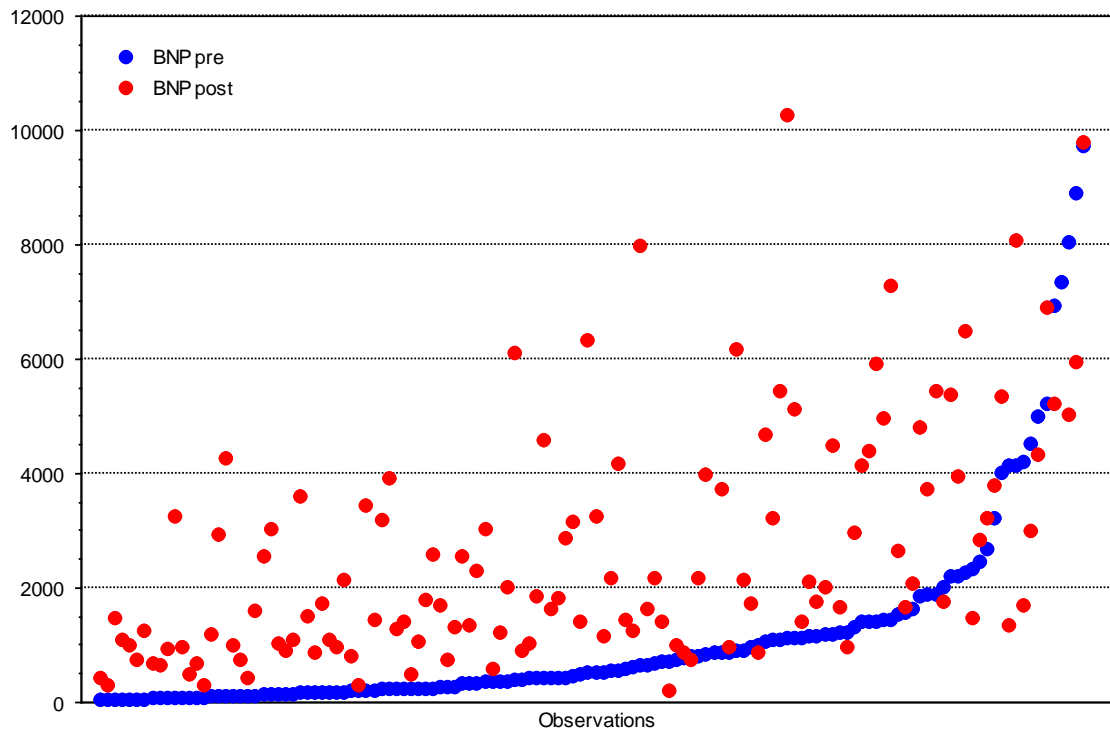
Tabla 8: medias de los tiempos quirúrgicos.

### 3. POSTOPERATORIO

#### Pro-BNP preoperatorio y pro-BNP postoperatorio

La media de pro-BNP postoperatorio fue más alta que la del pro-BNP preoperatorio, con un valor de 3.203 (intervalo 193 - 33.349).

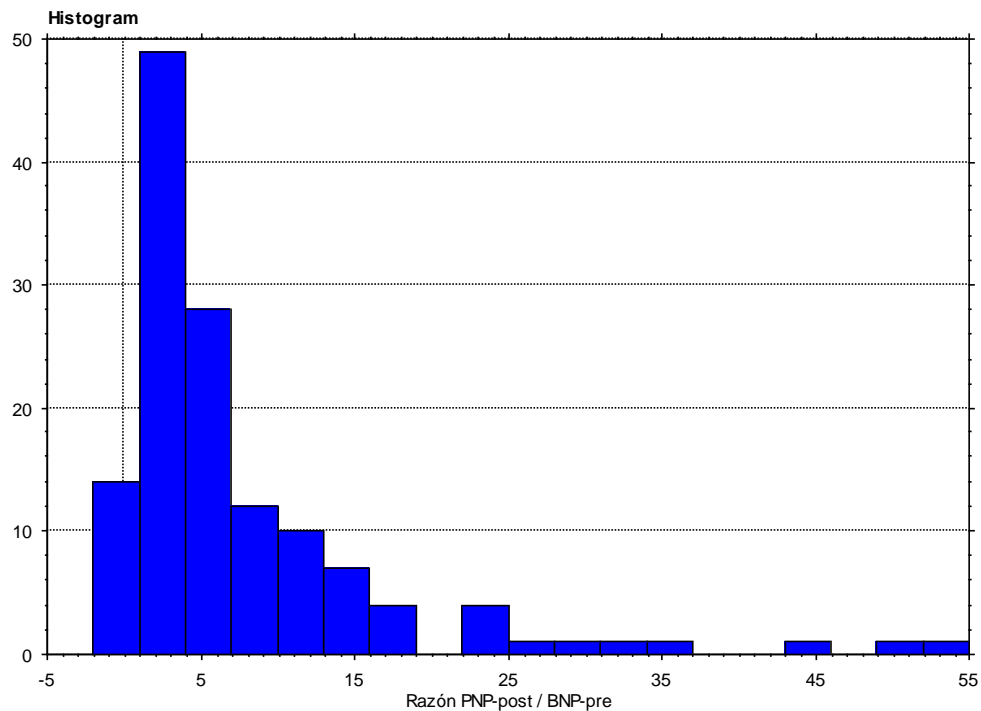
Realizando un gráfico de dispersión, en el que se ordenan de menor a mayor valor los valores de pro-BNP preoperatorio y se comparan con pro-BNP postoperatorio, se observa que tras la cirugía, en la mayoría de casos, los valores postoperatorios de pro-BNP aumentan, en unos pocos pacientes se mantienen y en una minoría disminuyen tras la cirugía.



25: Gráfico de dispersión de pro-BNP preoperatorio en relación al postoperatorio.

Es decir, nuestra variable principal, que es la razón entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio tomará un valor positivo en la mayoría de casos y en muy pocos pacientes tendrá valores por debajo de la unidad.

Si representamos lo anterior en un histograma encontramos lo siguiente:



26. Razón entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio.

Presenta una distribución típica *chi-cuadrado*. La menor parte de ellos tienen un cociente negativo (14 pacientes), lo que significa que los valores postoperatorios son menores que los preoperatorios. En la mayoría de pacientes los valores de la razón son superiores a la unidad, es decir, en la mayoría de casos hay un aumento de pro-BNP postoperatorio con respecto al preoperatorio.

| Distribución de frecuencias para la razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |       |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| Desde (>=)   | -2 | 1  | 4  | 7  | 10 | 13 | 16 | 19 | 22 | 25 | 28 | 31 | 34 | 37 | 40 | 43 | 46 | 49 | 52 |       |
| Hasta (<)  | 1  | 4  | 7  | 10 | 13 | 16 | 19 | 22 | 25 | 28 | 31 | 34 | 37 | 40 | 43 | 46 | 49 | 52 | 55 | total |
| Total  | 14 | 49 | 28 | 12 | 10 | 7  | 4  | 0  | 4  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 1  | 135   |

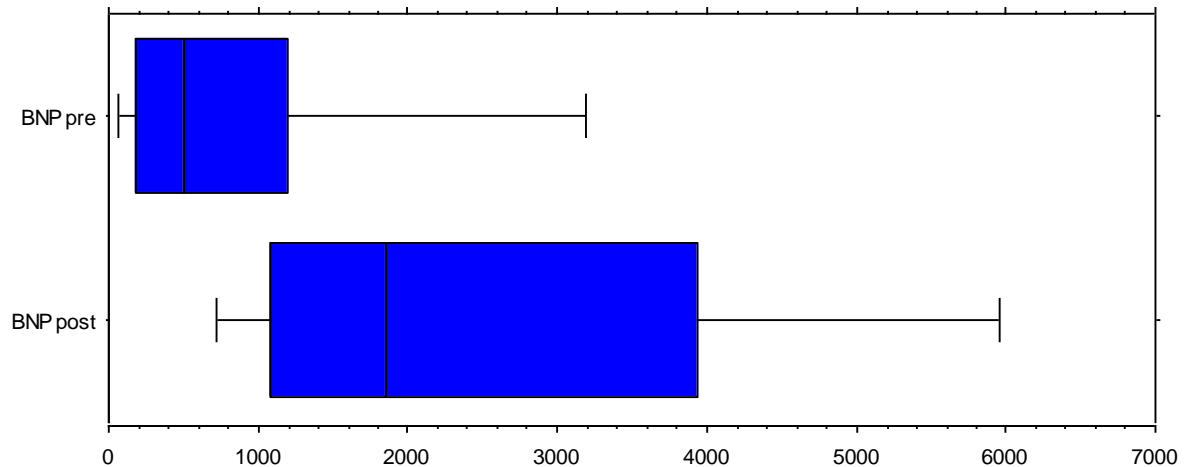
Tabla 9: distribución frecuencias pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio.

| Estadística descriptiva        |       |                     |                |     |        |        |          |
|--------------------------------|-------|---------------------|----------------|-----|--------|--------|----------|
|                                | Media | Desviación estándar | Error estándar | n   | Mínimo | Máximo | Perdidos |
| Razón pro-BNP post/pro-BNP pre | 7,51  | 9,41                | 0,81           | 135 | 0,27   | 53,12  | 0        |

Tabla 10: estadística descriptiva de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio.

La media es de 7,51 que representa el número de veces que aumenta el pro-BNP postoperatorio con respecto al pro-BNP preoperatorio por término medio.

En el siguiente gráfico de *box-plot*, veremos que los valores de las medias de pro-BNP preoperatorio y postoperatorio son diferentes.



27. Box-plot de pro-BNP pre y postoperatorios.

### Analítica postoperatoria

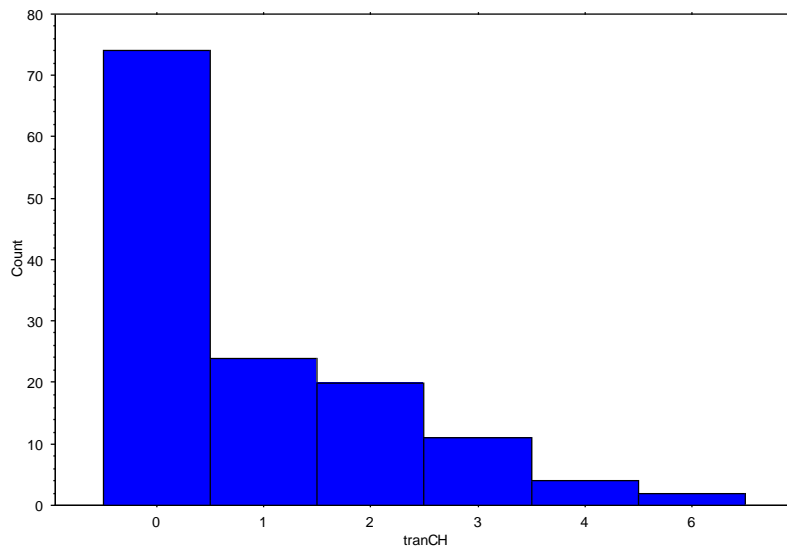
En cuanto al resto de parámetros bioquímicos, observamos un descenso de las cifras de hemoglobina y hematocrito, junto con un aumento de las cifras de troponina.

|                       | Media      | Desviación estándar | Error estándar | Mínimo | Máximo  |
|-----------------------|------------|---------------------|----------------|--------|---------|
| <b>Pro-BNP</b>        | 3.202,83   | 4.451,34            | 383,11         | 193    | 33.349  |
| <b>Hemoglobina</b>    | 11,38      | 1,28                | 0,11           | 8,6    | 15,40   |
| <b>Hematocrito</b>    | 34,12      | 3,81                | 0,33           | 25,7   | 45      |
| <b>Plaquetas</b>      | 128.118,52 | 38.306,51           | 3.296,9        | 59.000 | 245.000 |
| <b>Creatinina</b>     | 1,08       | 0,42                | 0,04           | 0,47   | 2,62    |
| <b>Troponina 6 h</b>  | 12,99      | 19,45               | 1,67           | 0,01   | 157,29  |
| <b>Troponina 24 h</b> | 17,27      | 49,72               | 4,28           | 0,98   | 493,3   |

Tabla 11: medias y desviaciones de la analítica postoperatoria.

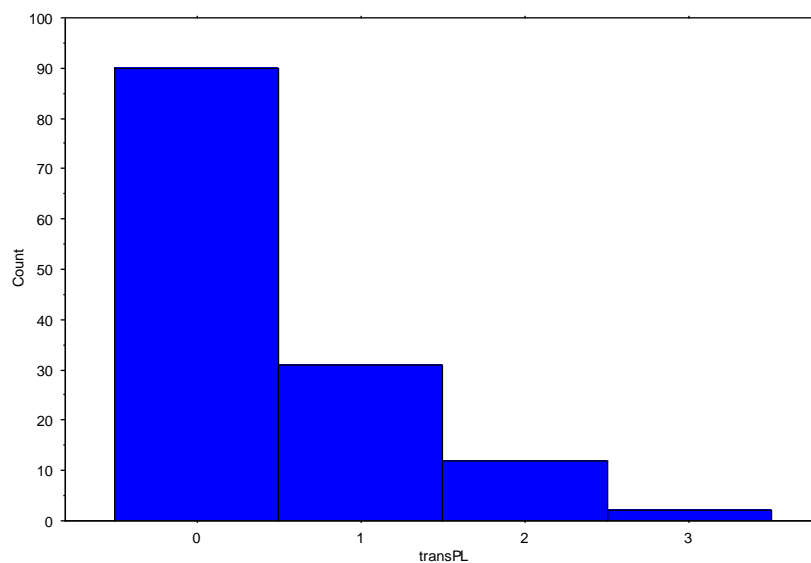
### **Transfusiones de sangre**

Con respecto a la transfusión de hematíes, se tuvo en cuenta la realizada las primeras 48 horas. Algo más de la mitad de pacientes, 74 (55 %), pudieron ser intervenidos sin transfundir. A 24 pacientes se les transfundió un concentrado de hematíes (17%) y a 20 pacientes (14 %) dos concentrados de hematíes. Cabe destacar que dos pacientes recibieron 6 concentrados de hematíes.



28. Concentrados de hematíes por paciente.

La necesidad de transfusiones de plaquetas fue menor, sólo un tercio la precisó: 31 pacientes (23%) recibieron un pool de plaquetas, y 13 (9 %) dos.



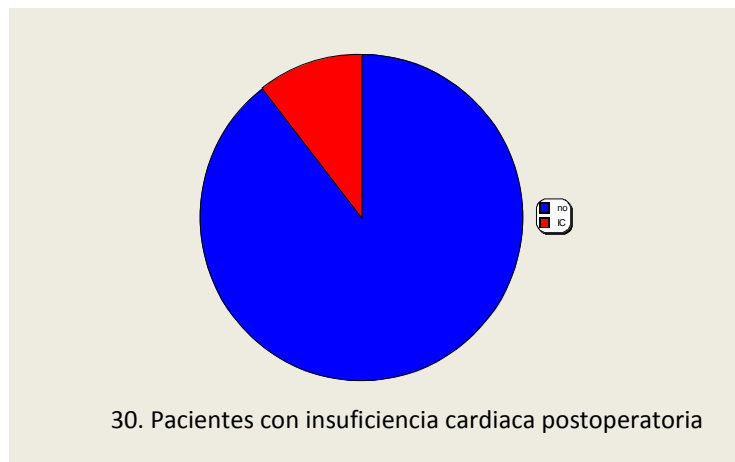
29. Transfusión de pool de plaquetas por paciente.

## Complicaciones postoperatorias

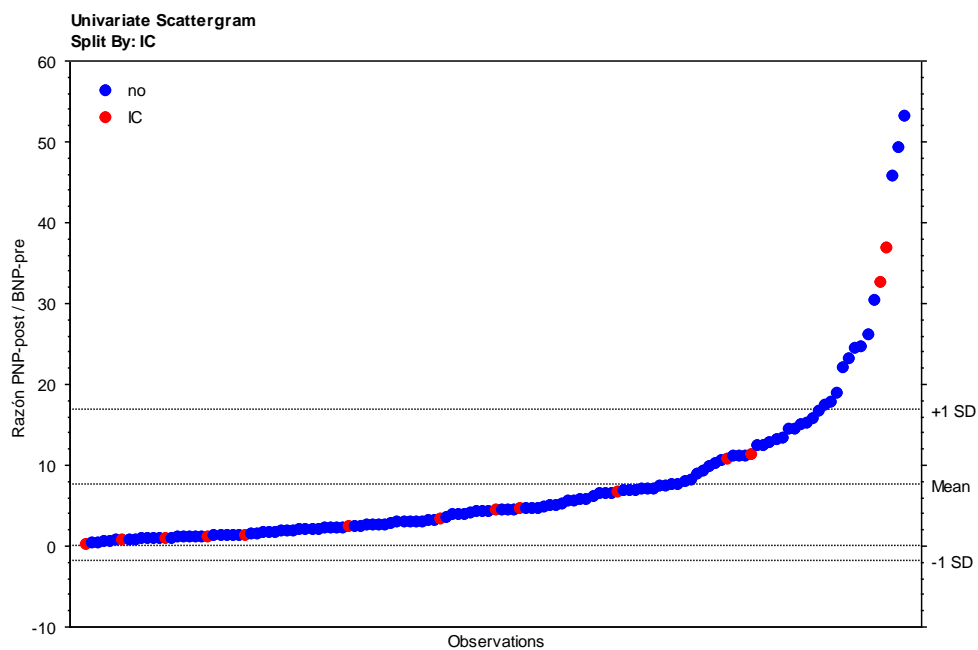
### \* Cardiológicas

#### Insuficiencia cardíaca:

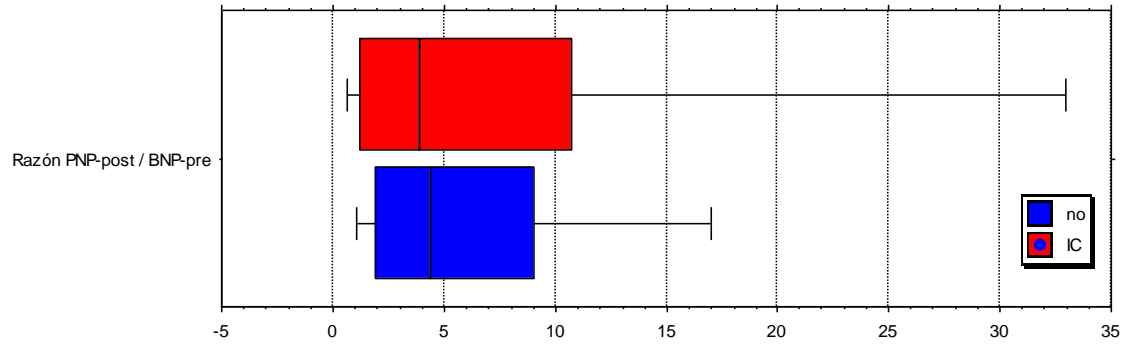
La insuficiencia cardíaca postoperatoria ocurrió en 14 pacientes (10 %).



Si representamos en un diagrama de puntos los valores que toma la razón entre pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio para los distintos sujetos, podemos observar a simple vista que hay gran variabilidad entre los sujetos que presentaron IC postoperatoria.

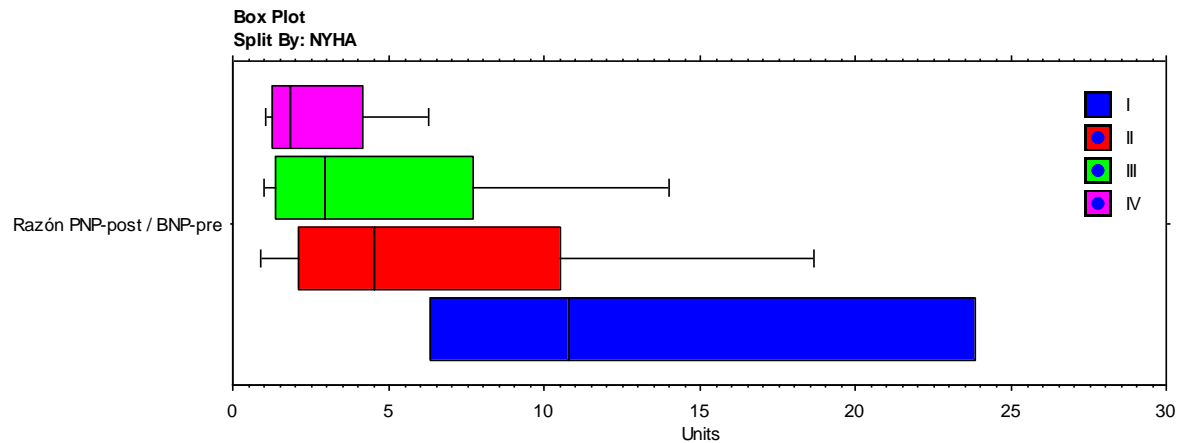


31. Razón pro-BNP post/pro-BNP pre en los individuos con/sin IC.



32. Razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio en función de la IC.

Si separamos los pacientes según grado funcional de NYHA, notaremos que los pacientes con razones más elevadas son aquellos que presentan una menor clase funcional.



33. Razón pro-BNP según grado funcional NYHA.

Teniendo en cuenta los distintos tipos de cirugías realizadas obtendremos la distribución siguiente:

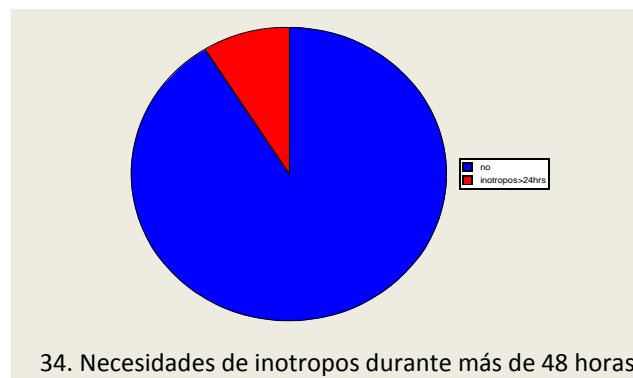
| Distribución IC según tipos de cirugía |                  |                 |            |
|--|------------------|-----------------|------------|
|  | no               | IC              |            |
| Valvular                               | 57 (87%)         | 8 (13%)         | 65         |
| Coronario                              | 39 (95%)         | 2 (5%)          | 41         |
| Mixto                                  | 14 (87%)         | 2 (13%)         | 16         |
| Aorta                                  | 11 (85%)         | 2 (15%)         | 13         |
| <b>Total</b>                           | <b>121 (90%)</b> | <b>14 (10%)</b> | <b>135</b> |

Tabla 12: distribución IC según tipo de cirugía.

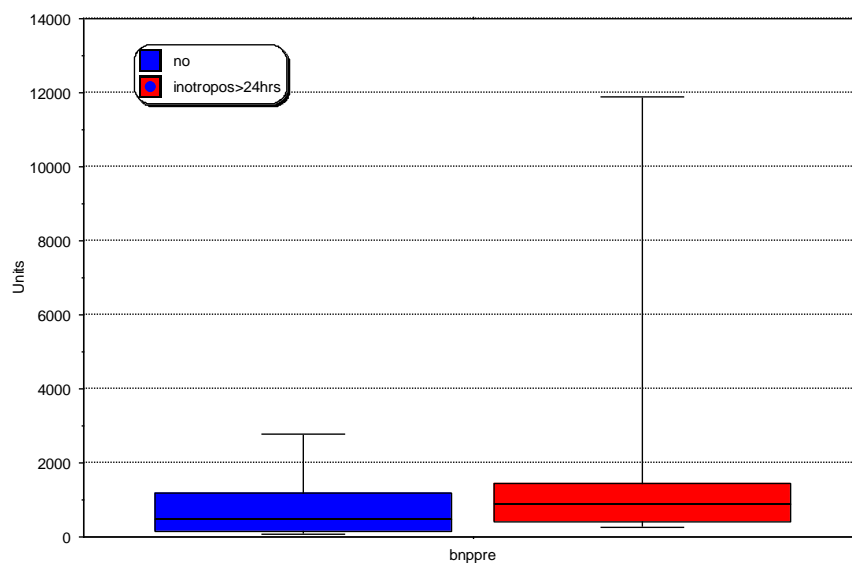
El grupo de mayor número de pacientes es la cirugía valvular, seguido de la cirugía coronaria. El número de casos de pacientes mixtos y de cirugía de aorta son similares. La insuficiencia cardiaca postoperatoria afecta sobre todo a aquellos pacientes intervenidos de cirugía valvular de cualquier tipo (valvular, mixto y aorta). Cabe a destacar que la incidencia de insuficiencia cardiaca es notablemente más baja en los pacientes coronarios.

#### Disfunción cardiaca postoperatoria inmediata:

La inestabilidad hemodinámica postoperatoria, definida como la necesidad de precisar medicación inotrópica durante más de 48 horas ocurrió en 12 pacientes (9 %).

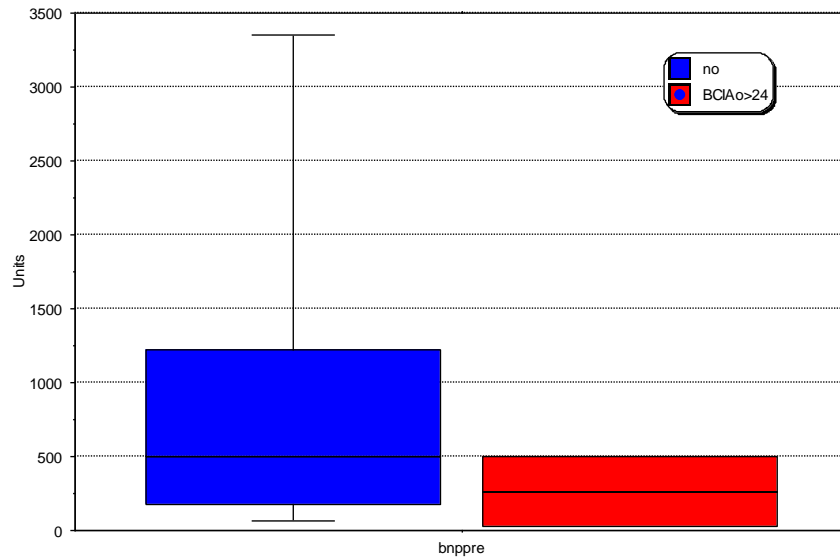


Estos pacientes con disfunción cardiaca postoperatoria, que precisaron perfusión de **fármacos inotropos durante más de 24 horas** en UCI, parten de cifras de pro-BNP preoperatorias mayores.



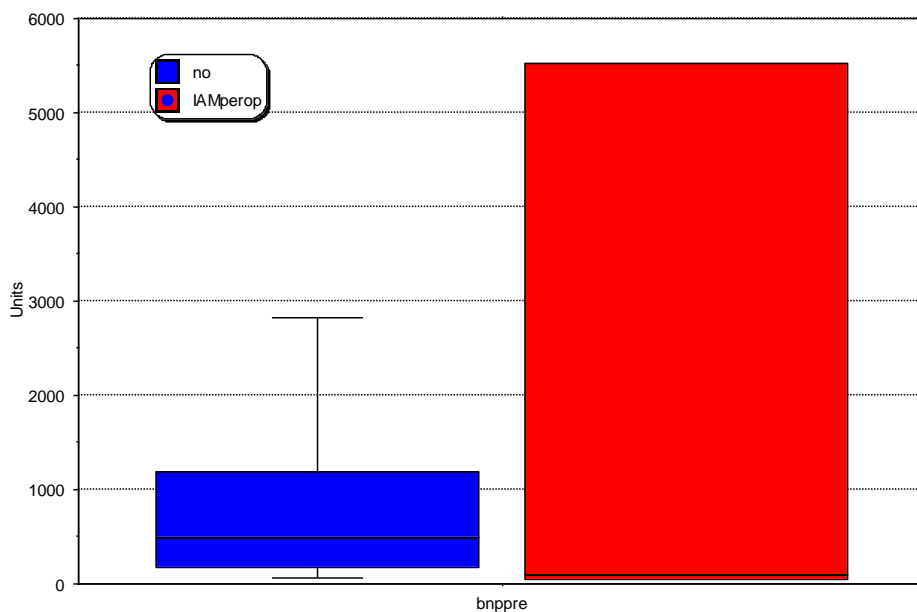


Los pacientes que precisaron de soporte mediante **balón de contrapulsación intraaórtico** (BCIAo) pre, intra o inmediatamente postoperatorio presentaron mayores elevaciones del pro-BNP postoperatorio. Sin embargo, los valores de partida de pro-BNP son menores que en el resto de pacientes.

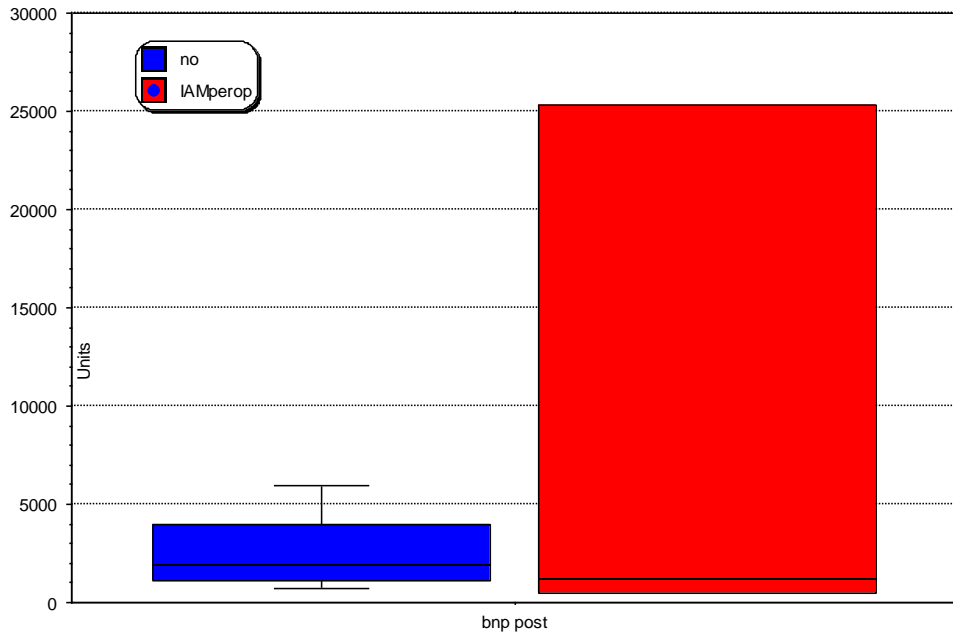


36. pro-BP preoperatorio y BCIAo.

En los pacientes que presentaron **infarto de miocardio agudo perioperatorio** las medias de las cifras de pro-BNP pre y postoperatorias son incluso menores. No obstante, en estos grupos se encuentran los pacientes con cifras mayores de pro-BNP.



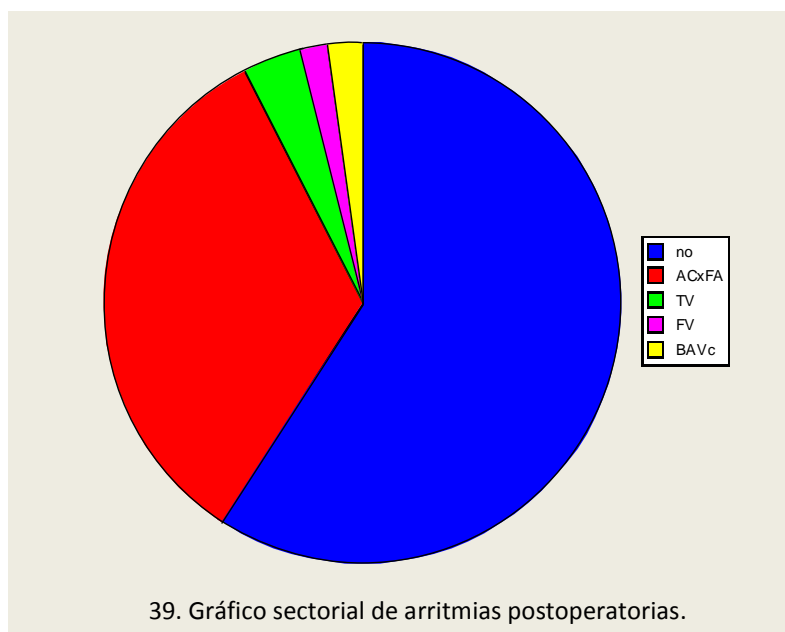
37. Pro-BNP preoperatoria y su capacidad para predecir infarto de miocardio perioperatorio.



38. Pro-BNP postoperatoria y su capacidad para predecir infarto de miocardio perioperatorio.

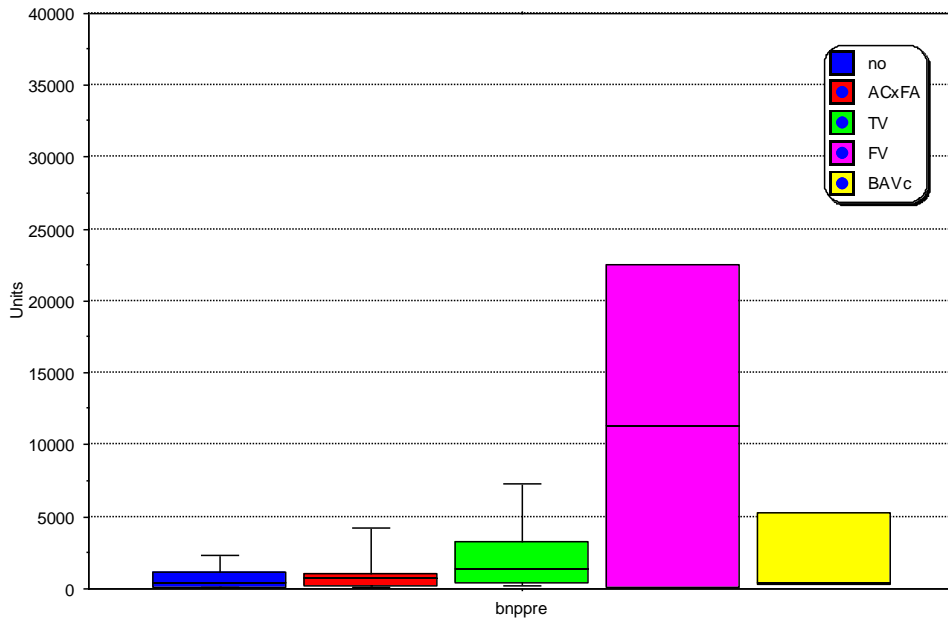
### Arritmias:

La aparición de arritmias es una complicación relativamente frecuente. La ACxFA ha ocurrido en 45 (33%) operados. Otras arritmias como son taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular son poco frecuentes y se han manifestado en 7 pacientes (5%). El bloqueo completo aurículo-ventricular postoperatorio ha aparecido en 3 pacientes (2%).

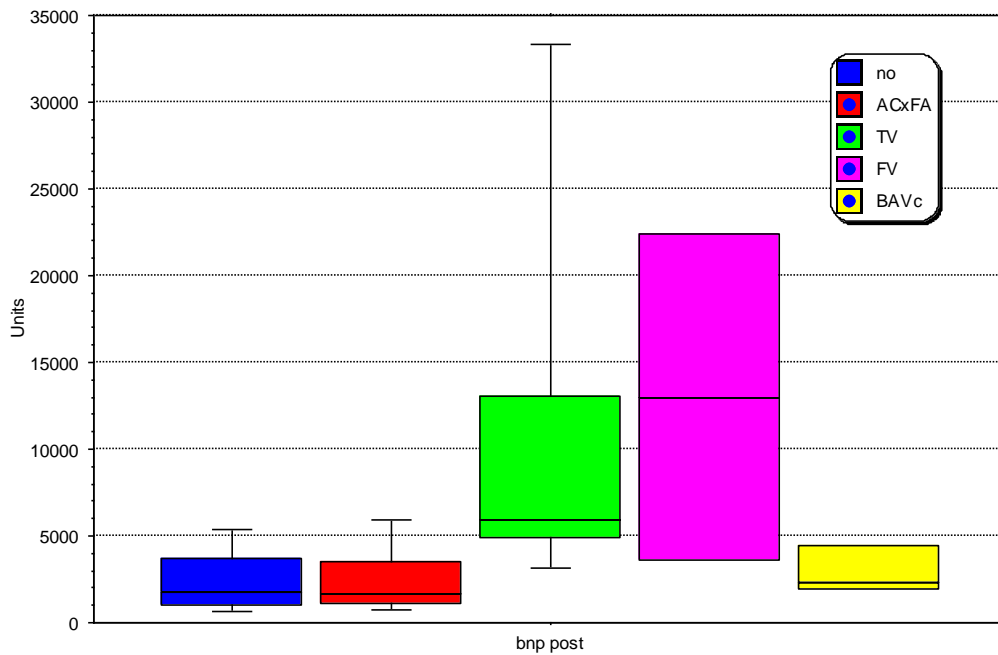


39. Gráfico sectorial de arritmias postoperatorias.

En el caso de las complicaciones arrítmicas, encontramos que los valores tanto de pro-BNP preoperatorio como postoperatorio son más elevados en aquellos pacientes que han presentado arritmias malignas tales como la **taquicardia ventricular** o la **fibrilación ventricular postoperatoria**.



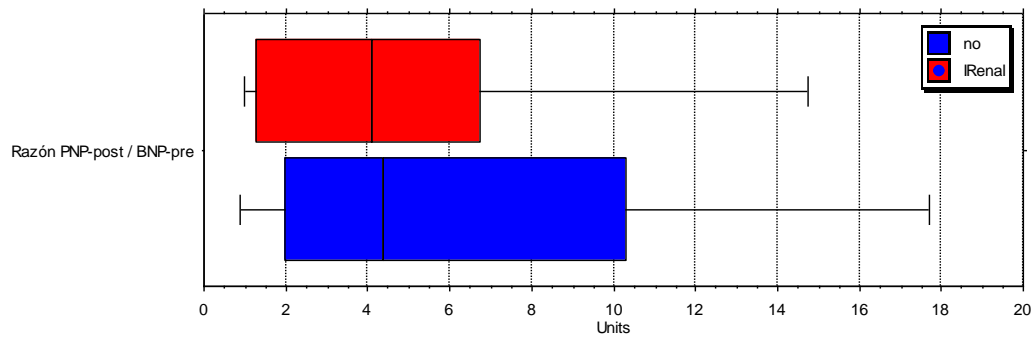
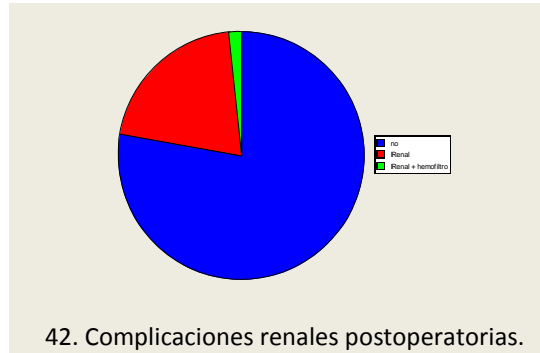
40. Pro-BNP preoperatorio y arritmias postoperatorias.



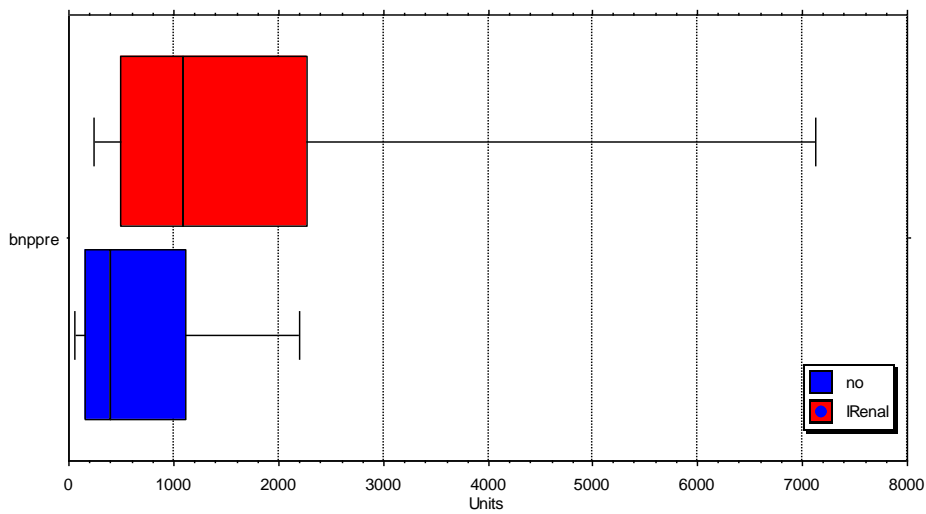
41. Pro-BNP postoperatorio y arritmias postoperatorias.

\* **Renales**

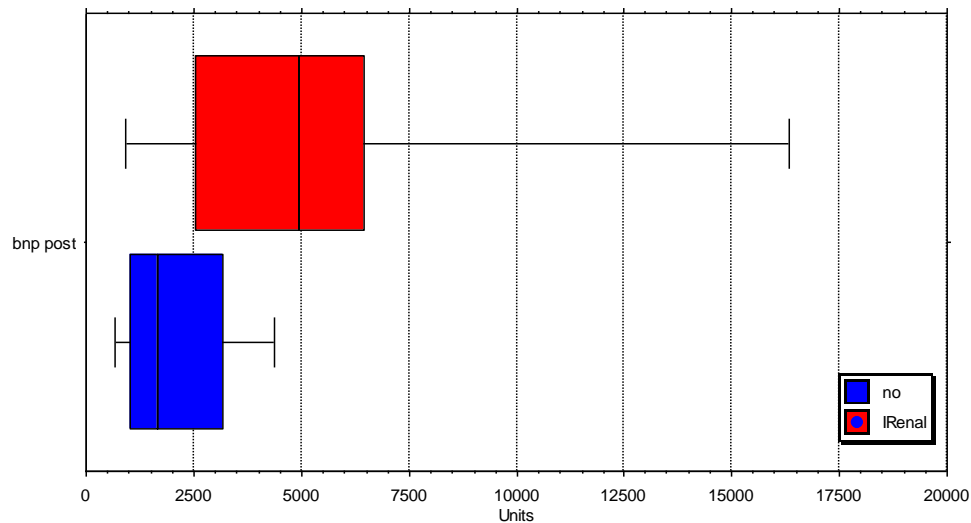
La incidencia de Insuficiencia renal postoperatoria es alta, un 22 %. De dichos pacientes, dos precisaron el uso de hemofiltro.



La razón de pro-BNP no es necesariamente mayor en los pacientes con insuficiencia renal. No obstante, los valores de pro-BNP previos fueron mayores en aquellos pacientes que la presentaron.



Asimismo, los valores postoperatorios de pro-BNP fueron también más elevados en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

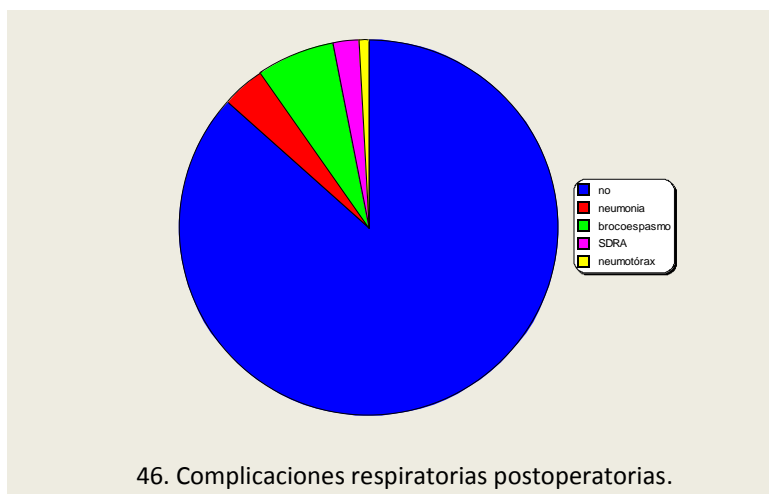


45. Pro-BNP postoperatorio e insuficiencia renal.

#### \* Respiratorias

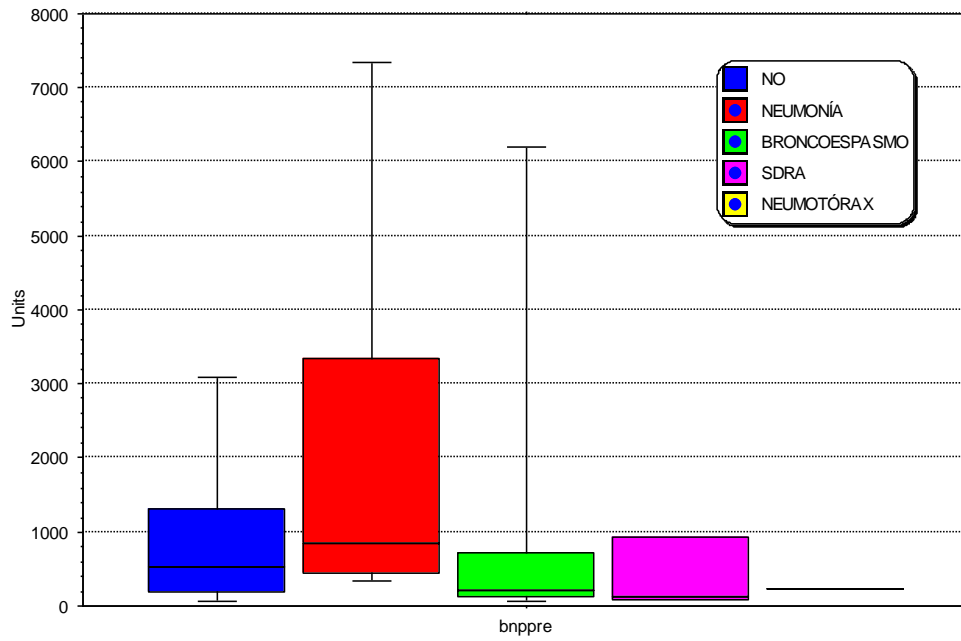
En cuanto al tiempo de intubación, la mayoría de pacientes fueron extubados en las primeras 24 horas tras la intervención (92 %). Tres pacientes precisaron de 15 días o más de ventilación mecánica. Las complicaciones respiratorias fueron:

- Ninguna: 117 pacientes (87 %).
- Broncoespasmo: 9 pacientes (6 %).
- Neumonía nosocomial: 5 pacientes (4 %).
- Distrés respiratorio agudo (SDRA): 3 pacientes (2 %).
- Neumotórax: 1 paciente (0,7 %).

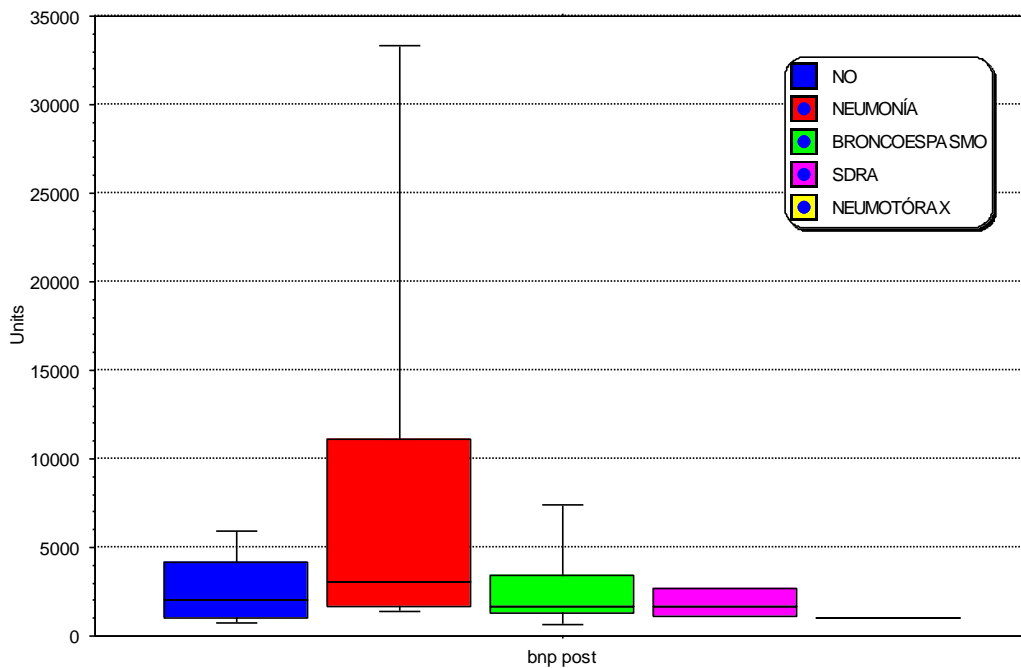


46. Complicaciones respiratorias postoperatorias.

Destaca un aumento de los valores de pro-BNP preoperatorios y postoperatorios en aquellos pacientes que tuvieron neumonía. En el resto de complicaciones respiratorias no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellos pacientes que no tuvieron complicaciones.



47. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias.

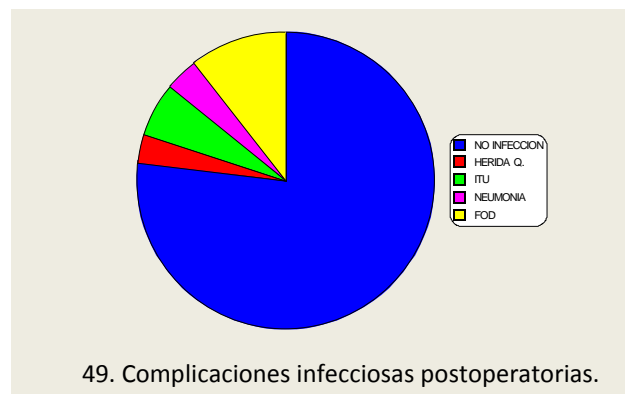


48. Pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias.

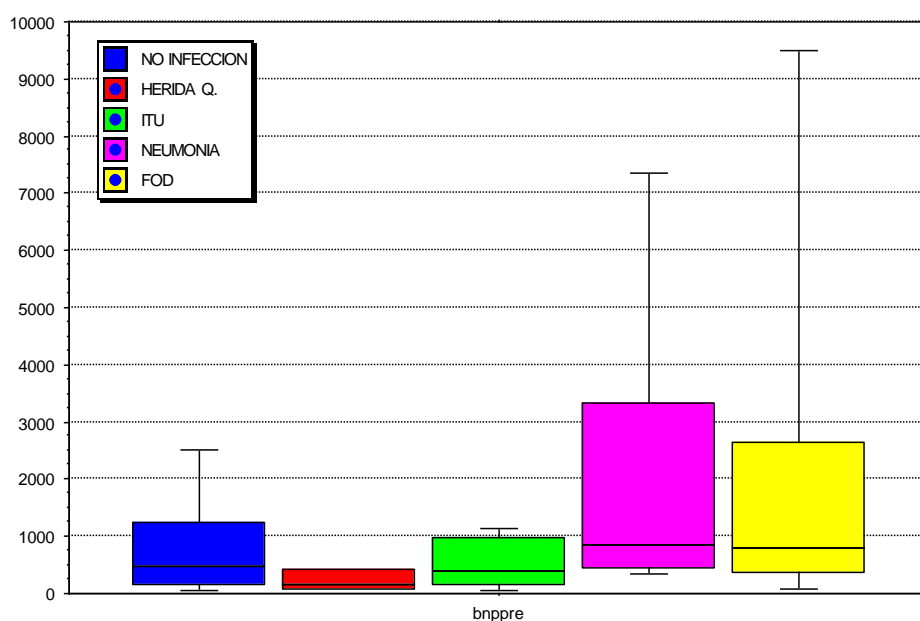
### \* Infecciosas

La mayoría de pacientes, 104 (77%), no han presentado ninguna complicación infecciosa en el postoperatorio. Se enumeran a continuación las complicaciones sufridas por el resto de pacientes:

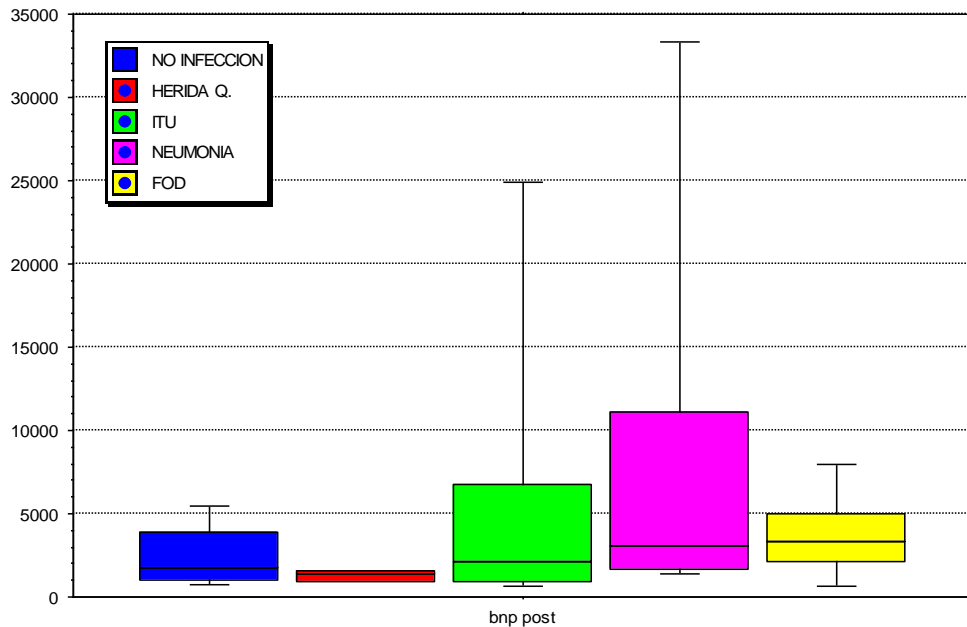
- Infección herida quirúrgica: 4 pacientes (3%).
- Flebitis: 1 paciente (0,7 %).
- Neumonía: 5 pacientes (4 %).
- Fiebre sin foco: 13 pacientes (10 %).
- Infección del tracto urinario: 8 pacientes (6%).



Pro-BNP preoperatorio está aumentado en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía y fiebre sin foco.



Pro-BNP postoperatorio aumenta más en pacientes con neumonía e infección del tracto urinario, ya que son condiciones que pueden alterar la hemodinámica del paciente. Sin embargo, aumentan en menor medida en pacientes con fiebre sin foco.



51. Pro-BNP postoperatoria y su capacidad de predecir complicaciones infecciosas postoperatorias.

#### \* Complicaciones tardías

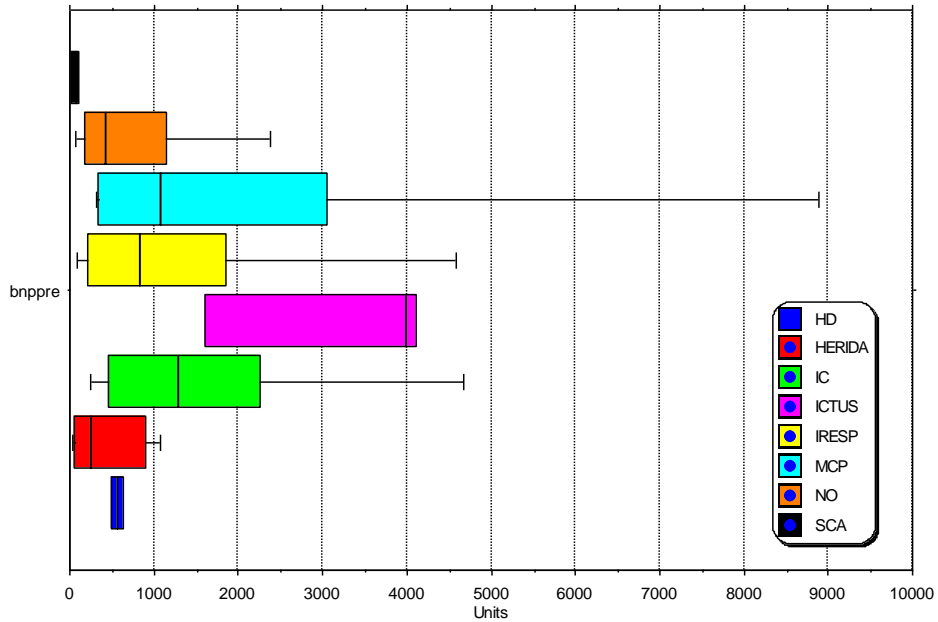
La incidencia de complicaciones tardías (entre un mes y el año tras la intervención) fue de aproximadamente un tercio de los pacientes con la distribución siguiente:

|                                   |     |       |
|-----------------------------------|-----|-------|
| <b>Ninguna</b>                    | 93  | 69%   |
| <b>Herida quirúrgica</b>          | 6   | 4 %   |
| <b>Insuficiencia cardíaca</b>     | 10  | 7 %   |
| <b>Insuficiencia respiratoria</b> | 14  | 10 %  |
| <b>Marcapasos</b>                 | 5   | 3,7 % |
| <b>Ictus</b>                      | 3   | 2 %   |
| <b>Hemorragia digestiva</b>       | 2   | 1,5%  |
| <b>Síndrome coronario agudo</b>   | 2   | 1,5%  |
| <b>Total</b>                      | 135 | 100%  |

Tabla 13: complicaciones postoperatorias tardías.

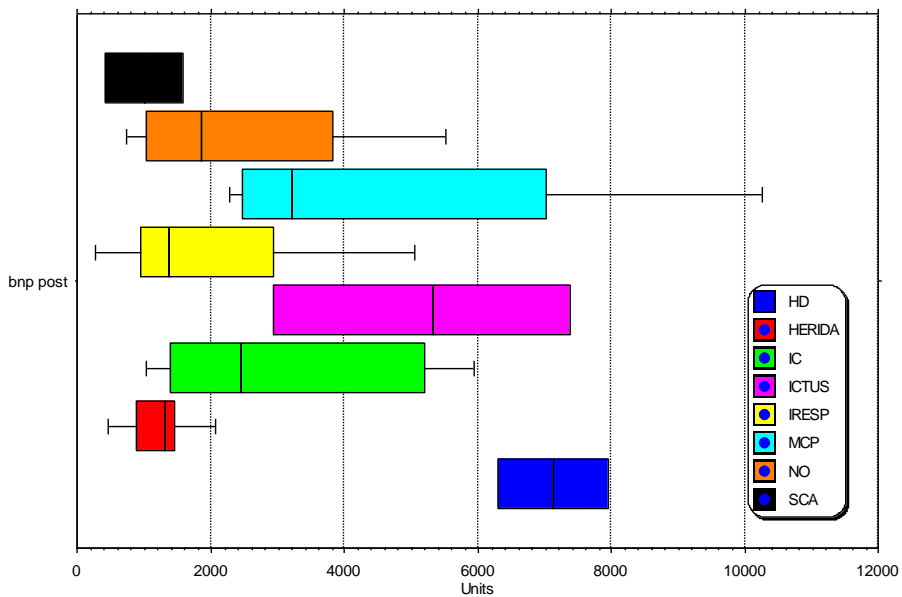


Sin embargo, si consideramos los valores de pro-BNP preoperatorio y postoperatorio aparte, vemos que los valores de pro-BNP previos a cirugía están notablemente aumentados en aquellos pacientes que posteriormente presentaron **insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria ictus e implante de marcapasos.**



52. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones tardías.

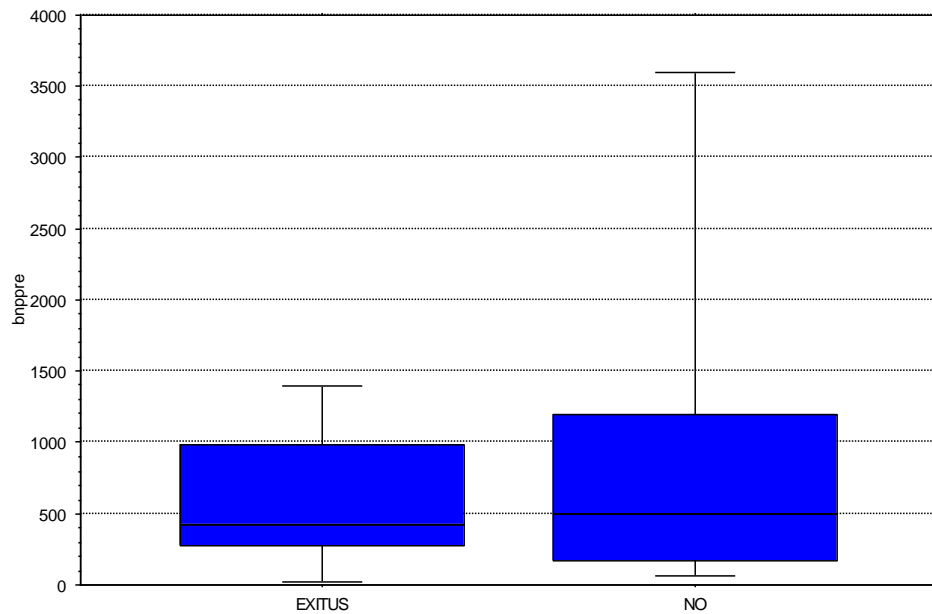
Por otra parte, en el caso del pro-BNP postoperatorio, los valores más altos se encontraron en aquellos pacientes que presentaron **implante de marcapasos, ictus, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo.**



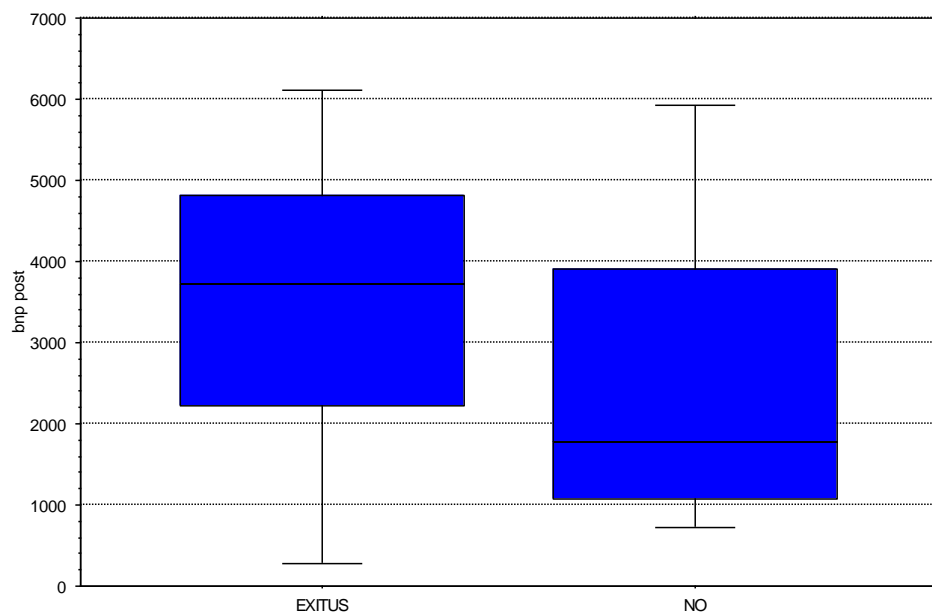
53. Pro-BNP postoperatorio y complicaciones tardías.

**\* Mortalidad**

Fallecieron 5 pacientes en el primer mes, lo que representa un 4 % de mortalidad perioperatoria. Los valores preoperatorios no son mayores y la media de valores de pro-BNP postoperatoria es más elevada en aquellos pacientes que fallecieron.



54. Pro-BNP preoperatorio y éxitus.



55. Pro-BNP postoperatorio y éxitus.

## ESTADÍSTICA INFERENCIAL

### 1. TEST BIVARIANTES

#### 1.1 PRO-BNP Y EUROSCORE

Si estudiamos que ocurre con la razón entre pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y Euroscore II, al que hemos categorizado según riesgo en: *bajo*, *medio* y *alto*, notamos que los mayores valores se dan cuando Euroscore II es de riesgo intermedio.

| Test ANOVA para razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y Euroscore II |                    |                   |                |          |         |        |       |
|--|--------------------|-------------------|----------------|----------|---------|--------|-------|
|  | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Media cuadrado | F- valor | P-valor | Lambda | Poder |
| Euroscore II   | 2                  | 10,7              | 5,35           | 0,06     | 0,942   | 0,119  | 0,059 |
| Residual   | -132               | 11847,13          | 89,75          |          |         |        |       |

Tabla 14: test ANOVA para razón de pro-BNP y Euroscore II..

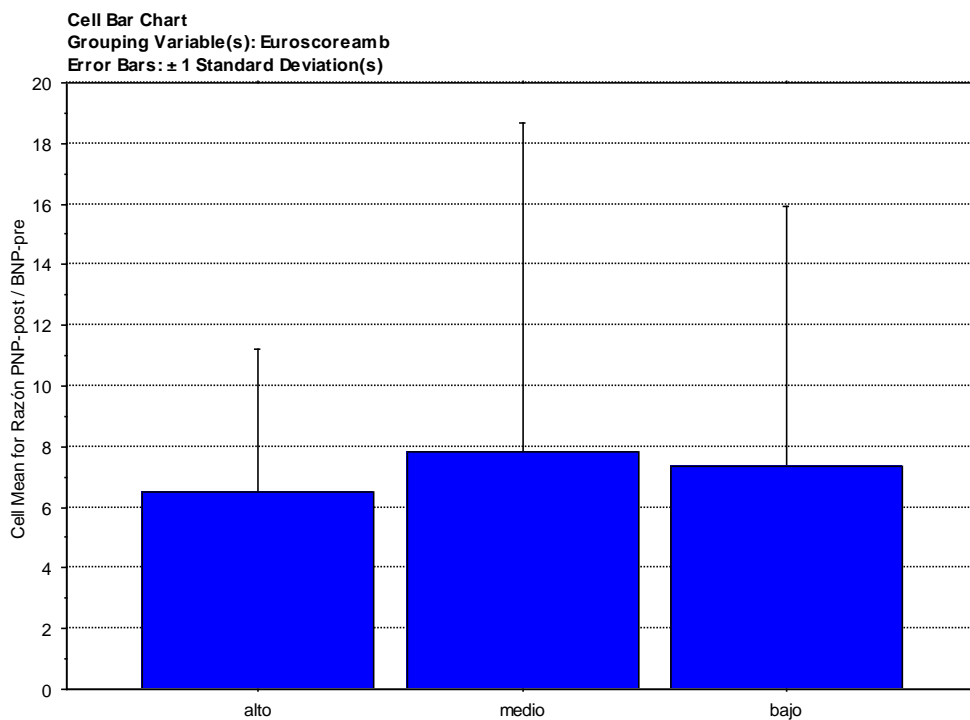
| Tabla de medias para razón de pro-BNP y Euroscore II |    |       |                     |                |
|--|----|-------|---------------------|----------------|
|  | n  | media | Desviación estándar | Error estándar |
| <b>Alto</b>  | 4  | 6,52  | 4,7                 | 2,35           |
| <b>Medio</b>   | 53 | 7,81  | 10,88               | 1,49           |
| <b>Bajo</b>  | 78 | 7,35  | 8,547               | 097            |

Tabla 15: tabla de medias de razón pro-BNP post/pro-BNP pre y Euroscore II categorizado.

Al realizar un test *ad hoc* como es el test de Fisher, observamos que las diferencias encontradas entre los distintos grupos de Euroscore II no son significativas.

| Test FISHER para razón pro-BNP y Euroscore II. Nivel significación 5% |                      |                    |         |
|---|----------------------|--------------------|---------|
|   | Diferencia de medias | Diferencia crítica | P-valor |
| Alto, medio   | -1,29                | 9,72               | 0,7938  |
| Alto, bajo  | -0,82                | 9,61               | 0,8654  |
| Medio, bajo   | 0,46                 | 3,34               | 0,7846  |

Tabla 16: test FISHER para razón de pro-BNP y Euroscore II por categorías.



56. Razón de pro BNP según categorías de Euroscore II.

## 1.2 PRO-BNP Y LESIONES CORONARIAS

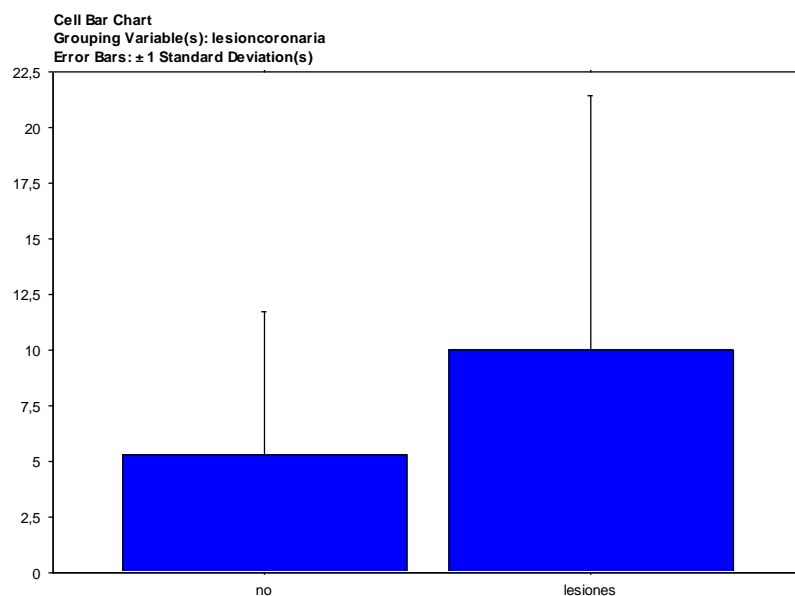
Si comparamos la ratio entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio cuando hay lesiones coronarias, objetivamos que la razón entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio es mayor en aquellos pacientes que presentan lesiones en las arterias coronarias preoperatoriamente. Además, realizando un test "t" podemos observar que las diferencias son estadísticamente significativas.

| Test "t" no pareado para pro-BNP post/ pro-BNP pre y lesión coronaria<br>(hipótesis: no hay diferencias = 0) |                      |                    |         |         |              |              |
|--|----------------------|--------------------|---------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | Grados de libertad | t-valor | p-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, lesiones   | -4,71                | 133                | -2,994  | 0,0033  | -7,83        | -1,6         |

Tabla 17: test "t" para pro-BNP post/pro-BNP pre y lesiones coronarias.

| Información grupo razón pro-BNP post/pro-BNP pre y lesiones coronarias |    |       |          |                     |                |
|--|----|-------|----------|---------------------|----------------|
|  | n  | Media | Varianza | Desviación estándar | Error estándar |
| No   | 71 | 5,27  | 41,38    | 6,43                | 0,76           |
| Lesiones   | 64 | 9,99  | 130,36   | 11,41               | 1,43           |

Tabla 18: parámetros pro-BNP post/pro-BNP pre y lesiones coronarias.



57. Razón de pro-BNP y lesiones coronarias.

### 1.3 PRO-BNP Y TIPO DE CIRUGÍA

Si observamos la razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio según tipo de intervención, veremos que dicha razón presenta valores mayores en pacientes intervenidos de cirugía coronaria y en pacientes intervenidos en cirugía mixta (habitualmente cirugía valvular con bypass coronario).

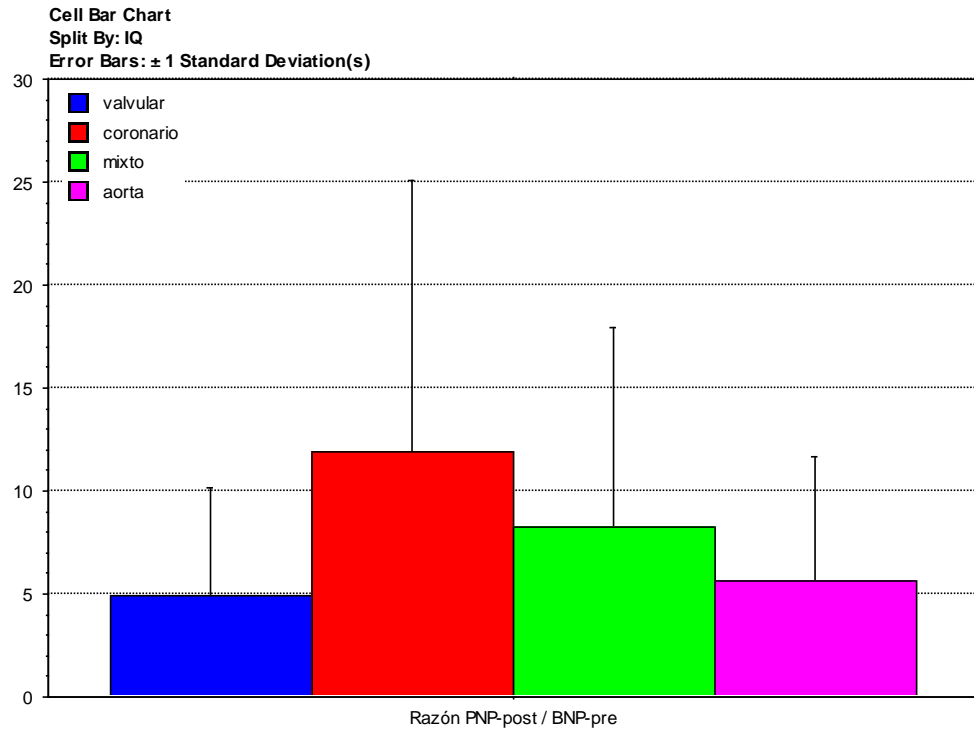
En el test de ANOVA:

| Test de ANOVA para razón pro-BNP post/pro-BNP pre y tipo cirugía |     |                   |                 |         |         |        |       |
|--|-----|-------------------|-----------------|---------|---------|--------|-------|
|  | DF  | Suma de cuadrados | Media cuadrados | F-Valor | p-valor | Lambda | Poder |
| <b>IQ</b>  | 3   | 1.274,89          | 424,96          | 5,260   | 0,0019  | 15,781 | 0,934 |
| <b>Residual</b>  | 131 | 10.582,94         | 80,79           |         |         |        |       |

Tabla 19: test ANOVA para razón de pro-BNP y tipo de cirugía.

|                  | n  | media | Desviación estándar | Error estándar |
|------------------|----|-------|---------------------|----------------|
| <b>Valvular</b>  | 65 | 4,94  | 5,25                | 0,651          |
| <b>Coronario</b> | 41 | 11,90 | 13,19               | 2,060          |
| <b>Mixto</b>     | 16 | 8,23  | 9,74                | 2,434          |
| <b>Aorta</b>     | 13 | 5,60  | 6,04                | 1,676          |

Tabla 20: información de grupo para razón de pro-BNP y tipos de cirugía.



58. Pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y tipos de cirugía.

El test de Fisher nos dice que hay diferencias estadísticamente significativas entre pacientes valvulares y coronario y entre coronarios y aorta.

| Test Fisher para razón pro-BNP post/pro-BNP pre. Efecto: IQ.<br>Nivel significación 5% |                       |            |         |
|--|-----------------------|------------|---------|
|  | Diferencia de medias. | Crit. Diff | P-Valor |
| <b>Valvular, coronario</b>   | -6,96                 | 3,55       | 0,0002  |
| <b>Valvular, mixto</b>   | -3,29                 | 4,96       | 0,1919  |
| <b>Valvular, aorta,</b>  | -0,66                 | 5,40       | 0,8090  |
| <b>Coronario, mixto</b>  | 3,67                  | 5,24       | 0,1685  |
| <b>Coronario, aorta</b>  | 6,3                   | 5,66       | 0,0295  |
| <b>Mixto, aorta</b>  | 2,63                  | 6,64       | 0,4348  |

Tabla 21: test de Fisher para razón de pro-BNP y tipo de cirugía.

## 1.4 PRO-BNP Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

### a) Pro BNP y complicaciones cardíacas

#### Insuficiencia cardíaca

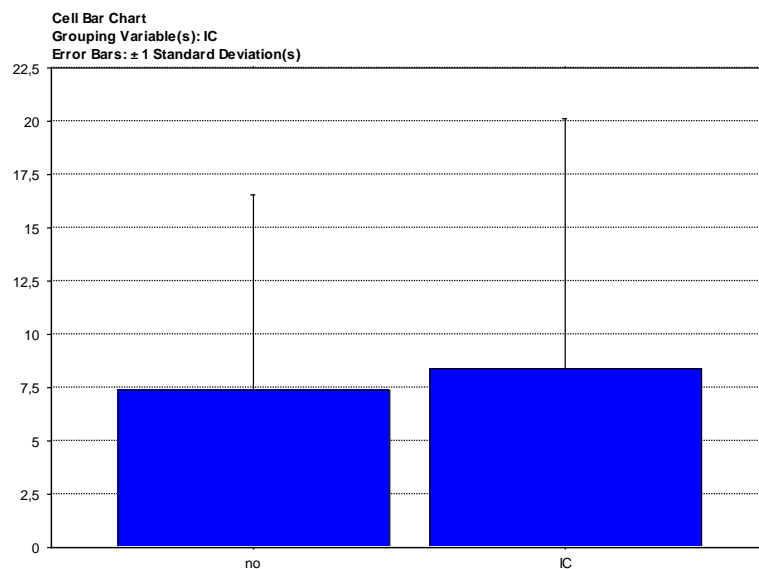
Si analizamos nuestra variable principal, la razón entre pro-BNP postoperatorio y preoperatorio, en relación a aquellos pacientes que han tenido IC, concluiremos que las medias de dicha razón son más elevadas en aquellos pacientes que han presentado descompensación cardíaca postoperatoria; si bien la desviación estándar es más amplia en éstos. Sin embargo, estas diferencias no son significativas en el test "t".

| Test "t" no pareado para pro-BNP post/ pro-BNP pre e IC<br>(hipótesis: no hay diferencias = 0) |                      |                    |         |         |             |              |
|--|----------------------|--------------------|---------|---------|-------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | Grados de libertad | t-valor | p-valor | 95%inferior | 95% superior |
| No, IC   | -0,98                | 133                | -0,367  | 0,7143  | -6,25       | 4,23         |

Tabla 22: test " t" para razón de pro-BNP e IC.

| Información grupo razón pro-BNP post/pro-BNP pre e IC |     |       |          |                     |                |
|---|-----|-------|----------|---------------------|----------------|
|   | n   | Media | Varianza | Desviación estándar | Error estándar |
| No  | 121 | 7,4   | 83,86    | 9,16                | 0,83           |
| IC  | 14  | 8,39  | 137,14   | 11,71               | 3,13           |

Tabla 23: información de grupo para razón de pro-BNP e IC.



59. Medias de razón pro-BNP post/pro-BNP pre en relación a IC postoperatoria.



Si realizamos el análisis para pro-BNP preoperatorio y postoperatorio, podemos observar que los valores medios de las cifras de pro-BNP preoperatorios son más elevados en aquellos pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca postoperatoria, aunque hay una enorme variabilidad de los datos. El test "t", nos muestra que las diferencias halladas son significativas.

| Test "t" pro-BNP preoperatorio /IC |                      |     |          |         |              |
|------------------------------------|----------------------|-----|----------|---------|--------------|
|                                    | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior |
| No, IC                             | -2.266,73            | 133 | -3,273   | 0,0014  | -3.414,03    |

Tabla 24: test "t" pro-BNP preoperatorio e Insuficiencia cardíaca.

|           | n   | Media    | Varianza      | DS       | Error estándar de la media |
|-----------|-----|----------|---------------|----------|----------------------------|
| <b>no</b> | 121 | 1.071,18 | 2.549.556,34  | 1.596,73 | 145,16                     |
| <b>IC</b> | 14  | 3.337,91 | 38.056.911,73 | 6.169,03 | 1.648,74                   |

Tabla 25: información de grupo para pro-BNP preoperatorio e IC.

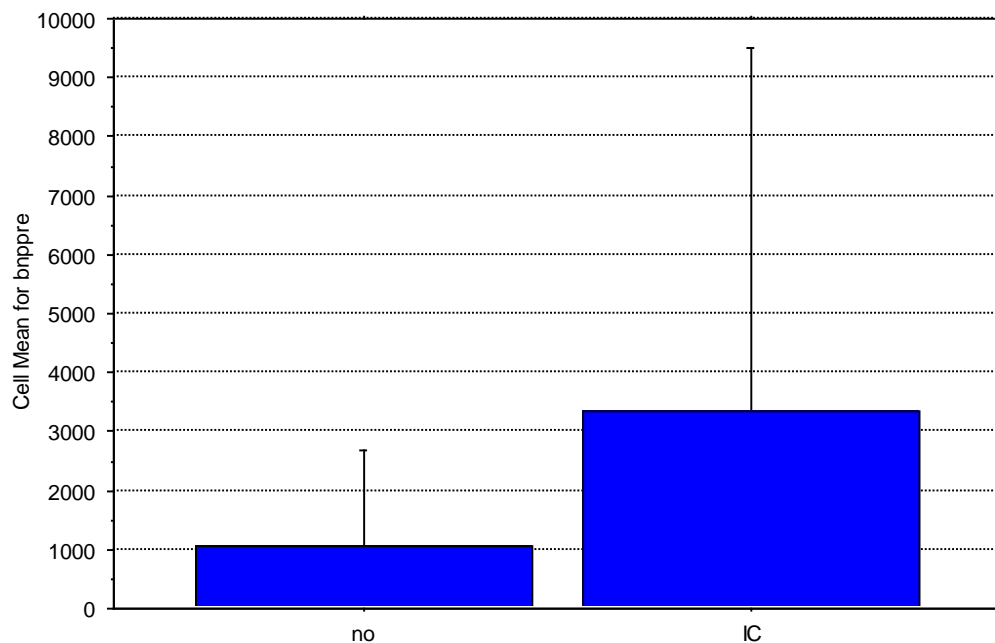


Fig.60: Pro-BNP preoperatorio medias según IC.

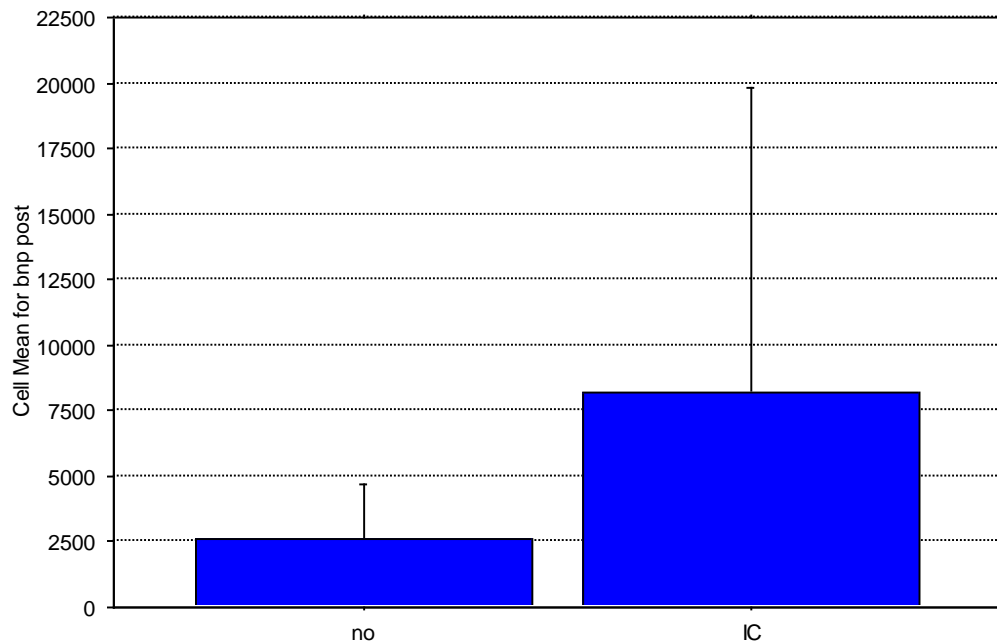
Para **pro-BNP postoperatorio** observamos que hay diferencias mucho más significativas en cuanto a la insuficiencia cardíaca postoperatoria, con medias de pro-BNP notablemente más elevadas que en aquellos pacientes que no han presentado insuficiencia cardíaca.

| Test "t" pro-BNP postoperatorio /IC |                      |     |          |          |              |
|-------------------------------------|----------------------|-----|----------|----------|--------------|
|                                     | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-Valor  | 95% inferior |
| No, IC                              | -5.587,62            | 133 | -4,8     | < 0,0001 | -7.516,59    |

Tabla 26: test "t" Pro-BNP postoperatorio e IC. .

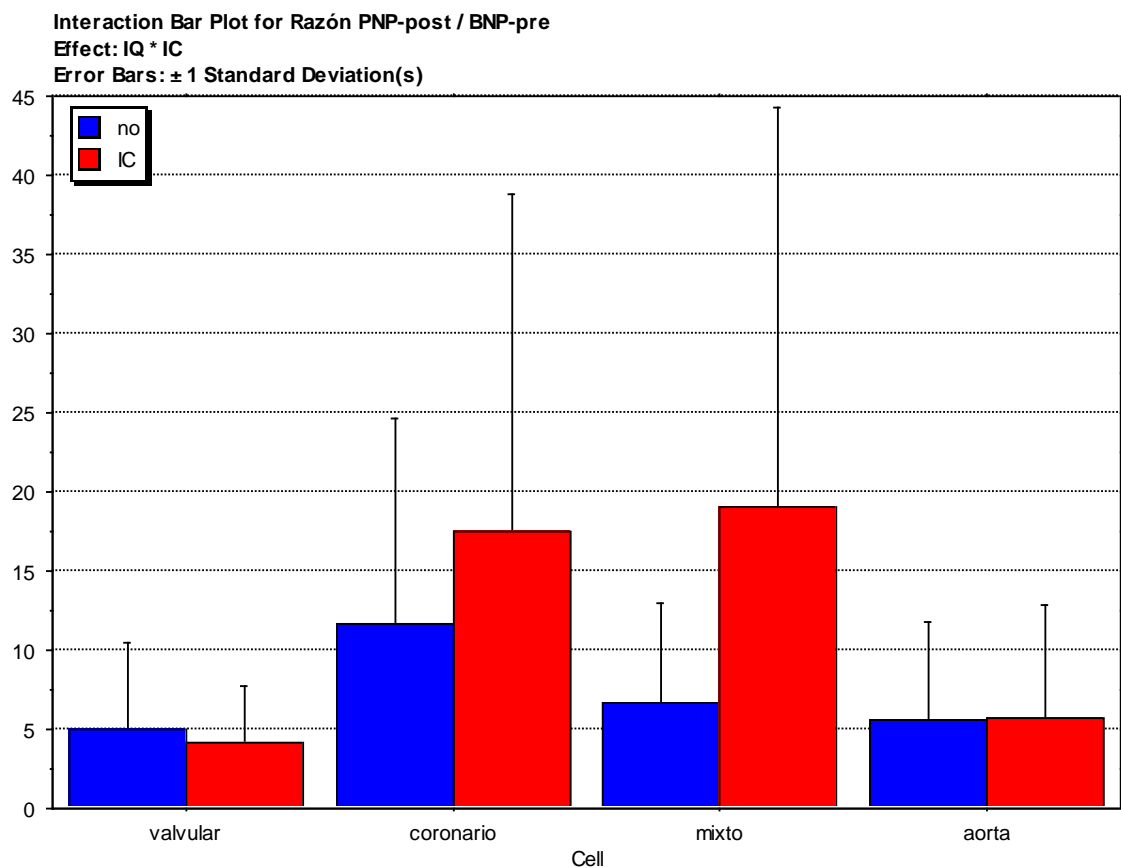
|           | n   | Media    | Varianza       | DS        | Error estándar de la media |
|-----------|-----|----------|----------------|-----------|----------------------------|
| <b>no</b> | 121 | 2.623,37 | 4.319.321,53   | 2.078,3   | 188,94                     |
| <b>IC</b> | 14  | 8.210,99 | 134.234.432,54 | 11.585,96 | 3.096,48                   |

Tabla 27: información de pro-BNP postoperatorio e IC.



61. Pro-BNP postoperatorio, medias según IC.

Si representamos en un gráfico la razón entre pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio separándola según los distintos tipos de cirugía en relación a la insuficiencia cardíaca postoperatoria, observaremos que los mayores cambios de la variable pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio se dan en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y cirugía coronaria y mixta, mientras que en pacientes valvulares y en cirugía de aorta esta variable apenas se modifica.



62 . Ratio pro-BNP post/pro-BNP pre según los distintos tipo de cirugía y la IC postoperatoria.

ACxFA postoperatoria

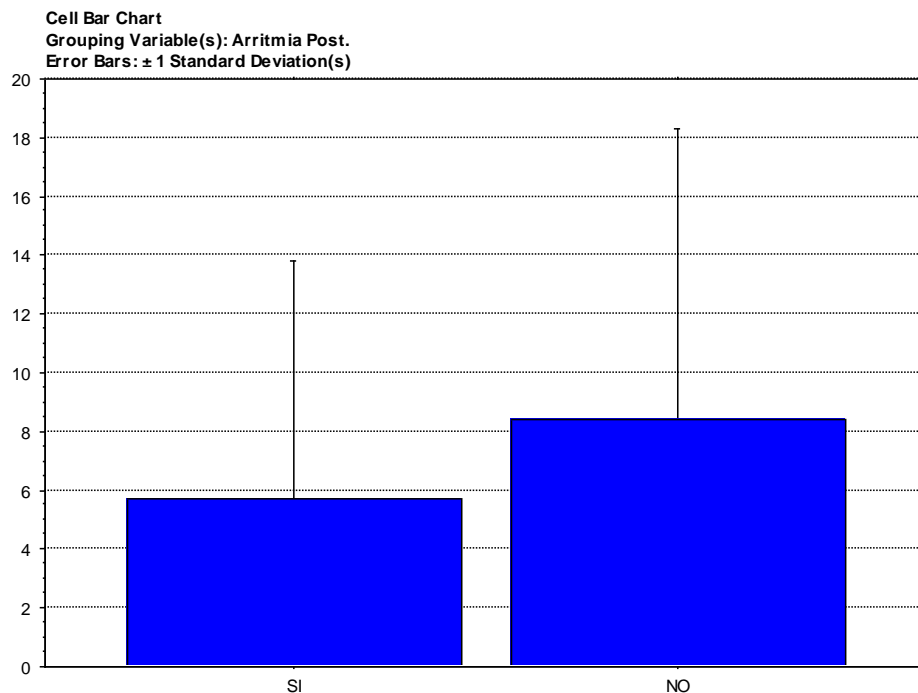
Las medias de la razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio de aquellos pacientes que presentaron ACxFA postoperatoria presentan valores más bajos. El test "t" realizado nos permite objetivar que tales diferencias no son significativas.

| Test "t" razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio /ACxFA postoperatoria (hipótesis: diferencias = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| ACxFA, no  | -2,68                | 133 | -1,567   | 0,1195  | -6,06        | 0,70         |

Tabla 28: test "t" para razón de pro-BNP y ACxFA postoperatoria.

|    | n  | Media | Varianza | DS   | Error estándar de la media |
|----|----|-------|----------|------|----------------------------|
| si | 45 | 5,73  | 65,52    | 8,1  | 1,21                       |
| no | 90 | 8,40  | 98,43    | 9,92 | 1,05                       |

Tabla 29: información de grupo de pro-BNP y ACxFA postoperatoria.

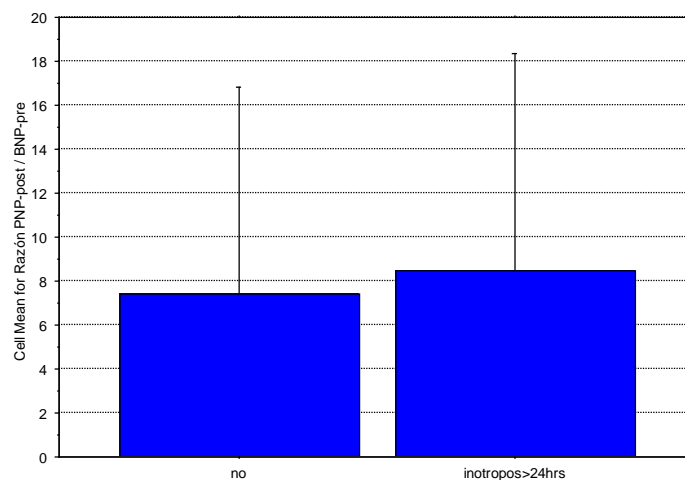


63. Razón pro-BNP y ACxFA

Se han hecho sendos Test "t" para ACxFA postoperatoria y pro-BNP preoperatorio y postoperatorio, no observándose diferencias significativas en las medias de los valores de dicha razón ( $p = 0,8161$  para pro-BNP preoperatorio y  $p = 0,3028$  para pro-BNP postoperatorio).

#### Necesidad de inotropos > 48 horas

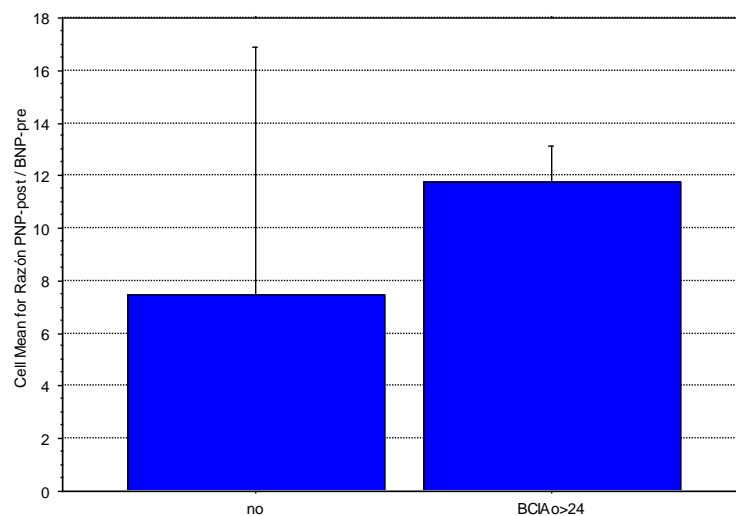
Estos pacientes han presentado valores más elevados de la razón entre pro-BNP postoperatorio y preoperatorio. No se ha realizado un Test "t" por tratarse de un número muy escaso de pacientes.



64. Razón de pro-BNP y necesidad de inotropos > 48 horas.

#### Balón de contrapulsación

Son pacientes que presentan valores más elevados de pro-BNP. No se ha realizado un Test "t" por tratarse de un número muy escaso de pacientes.



65. Razón pro-BNP y necesidad de BCIAo.

**b) Pro-BNP e insuficiencia renal**

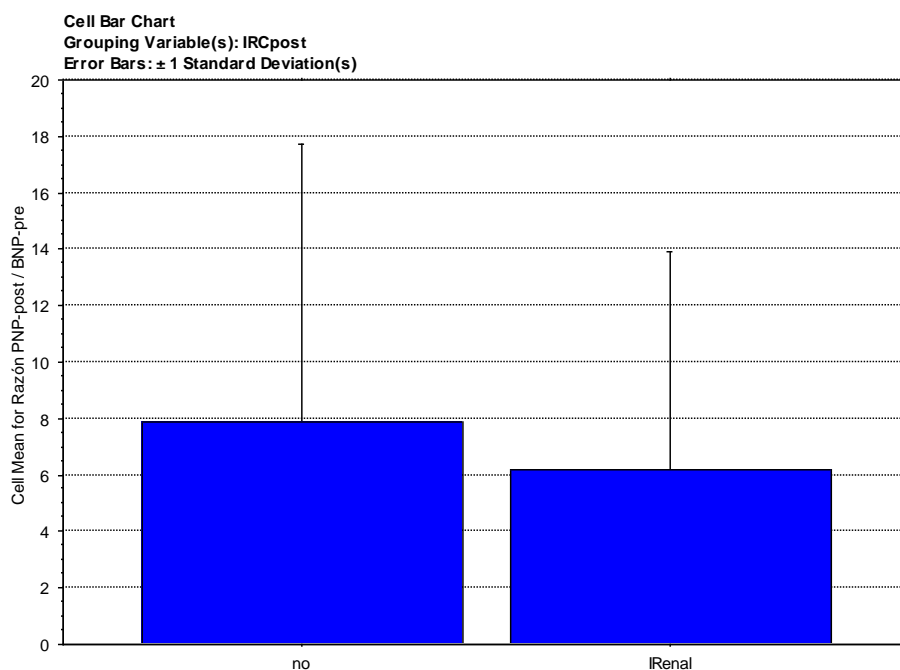
La razón de pro-BNP postoperatorio / pro-BNP preoperatorio presenta valores más bajos en aquellos pacientes que han padecido insuficiencia renal postcirugía con respecto a los que no, por lo que se puede concluir que estas diferencias no son significativas.

| Test "t" razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio /IRenal<br>(hipótesis = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | p-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, IR   | 1,720                | 133 | 0,882    | 0,3792  | -2,136       | 5,575        |

Tabla 30: test "t" para razón de pro-BNP e insuficiencia renal.

|    | n   | Media | Varianza | DS    | Error estándar de la media |
|----|-----|-------|----------|-------|----------------------------|
| no | 105 | 7,89  | 96,74    | 9,836 | 0,960                      |
| IR | 30  | 6,17  | 59,58    | 7,719 | 1,409                      |

Tabla 31: información de grupo para razón de pro-BNP e insuficiencia renal.



66. Razón pro-BNP e I Renal postoperatorio.

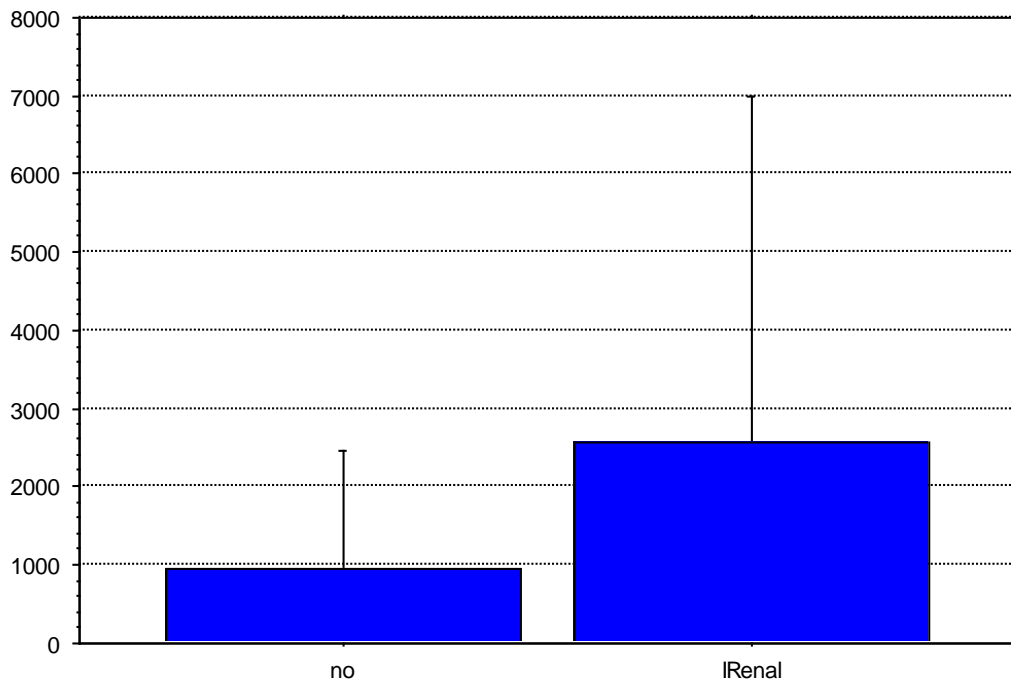
En el caso de **pro-BNP preoperatorio** e insuficiencia renal, al hacer un test "t", observamos un aumento de pro-BNP preoperatorio significativo en aquellos pacientes afectados de insuficiencia renal postoperatoria.

| Test "t" pro-BNP preoperatorio /I. Renal |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | p-valor | 95% inferior | 95% superior |
| <b>No, I Renal</b>                       | -1.639,18            | 133 | -3,224   | 0,0016  | -2.644,99    | -633,37      |

Tabla 32: test "t" de pro-BNP preoperatorio e Insuficiencia renal.

|    | n   | Media    | Varianza      | DS       | Error estándar de la media |
|----|-----|----------|---------------|----------|----------------------------|
| no | 105 | 941,99   | 2.298.140,79  | 1.515,96 | 147,94                     |
| IR | 30  | 2.581,17 | 19.429.597,75 | 4.407,9  | 804,77                     |

Tabla 33: información de grupo para pro-BNP preoperatorio e IR.



67. Medias de pro-BNP preoperatorio e insuficiencia renal.

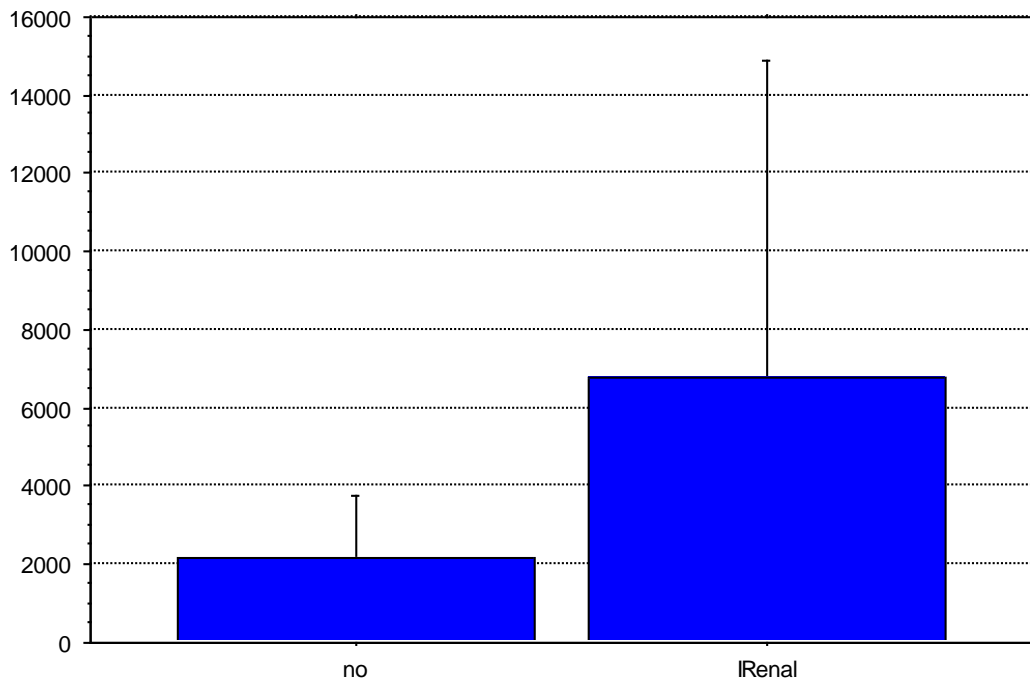
Realizando el mismo test para **pro-BNP postoperatorio** notamos que los valores aún son más significativos con una  $p < 0,0001$ .

| Test "t" pro-BNP postoperatorio /I. Renal |                      |     |          |         |              |              |
|---|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|   | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| <b>No, I Renal</b>                        | -4.600,05            | 133 | -5,512   | <0,0001 | -6.250,76    | -2.949,34    |

Tabla 34: pro-BNP postoperatorio e Insuficiencia renal. t-test.

|    | n   | Media    | Varianza      | DS.      | Error estándar de la media |
|----|-----|----------|---------------|----------|----------------------------|
| no | 105 | 2.180,6  | 2.544.807,17  | 1.595,25 | 155,68                     |
| IR | 30  | 6.780,65 | 65.404.597,92 | 8.087,31 | 1.476,53                   |

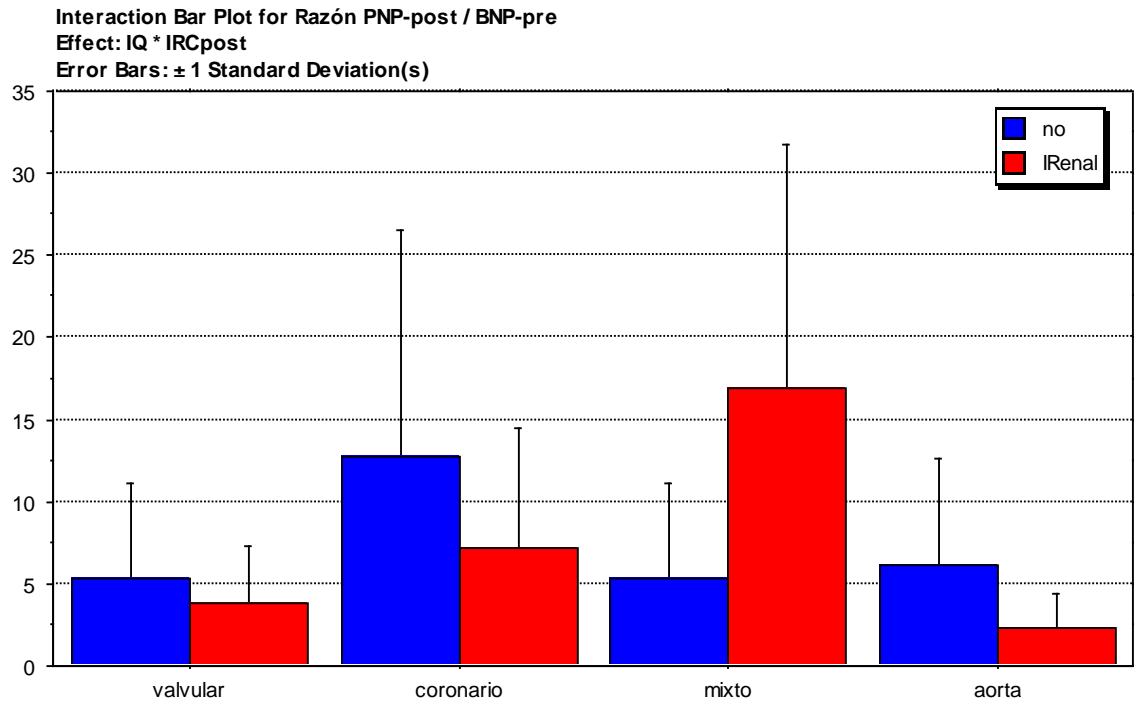
Tabla 35: información de grupo de pro-BNP postoperatorio e Insuficiencia renal.



68: Insuficiencia renal y pro-BNP postoperatorio: medias.



Con respecto a la relación pro-BNP postoperatoria/pro-BNP preoperatorio e insuficiencia renal, si confeccionamos un gráfico separándolo según los distintos tipos de cirugía, apreciaremos que dicha razón aumenta de manera notable en pacientes de cirugía mixta y que curiosamente disminuye en pacientes coronarios.



69. Ratio pro-BNP post/pro-BNP pre según los distintos tipo de IQ y la I Renal postoperatoria.

### c) Pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias

La razón entre pro-BNP postoperatorio y preoperatorio aumenta en caso de complicaciones de tipo respiratorio aunque estas diferencias no son significativas.

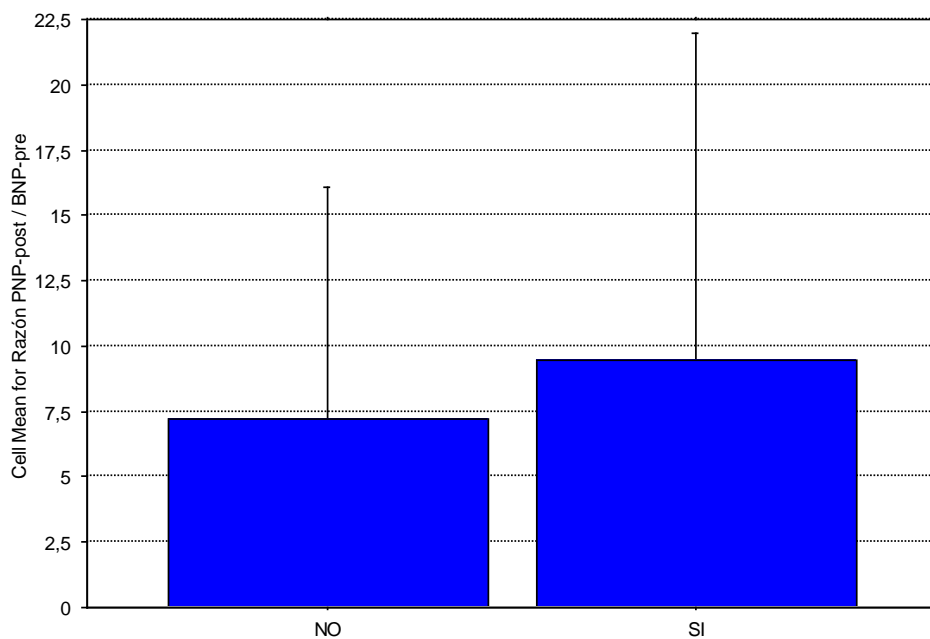
| Test "t" razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias (Hipótesis diferencias = 0) |                      |     |         |         |              |              |
|--|----------------------|-----|---------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t-valor | p-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, compl resp   | -2,26                | 133 | -0,947  | 0,3454  | -6,97        | 2,45         |

Tabla 36: test "t" para razón de pro-BNP y complicaciones respiratorias.

|            | n   | Media | Varianza | DS    | Error estándar de la media |
|------------|-----|-------|----------|-------|----------------------------|
| No         | 117 | 7,21  | 78,6     | 8,87  | 0,82                       |
| Compl resp | 18  | 9,47  | 156,5    | 12,51 | 2,95                       |

Tabla 37: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones respiratorias.

La ratio pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio se eleva más en aquellos pacientes afectados de una complicación respiratoria durante su postoperatorio.



70. Razón de pro-BNP y complicaciones postoperatorias.

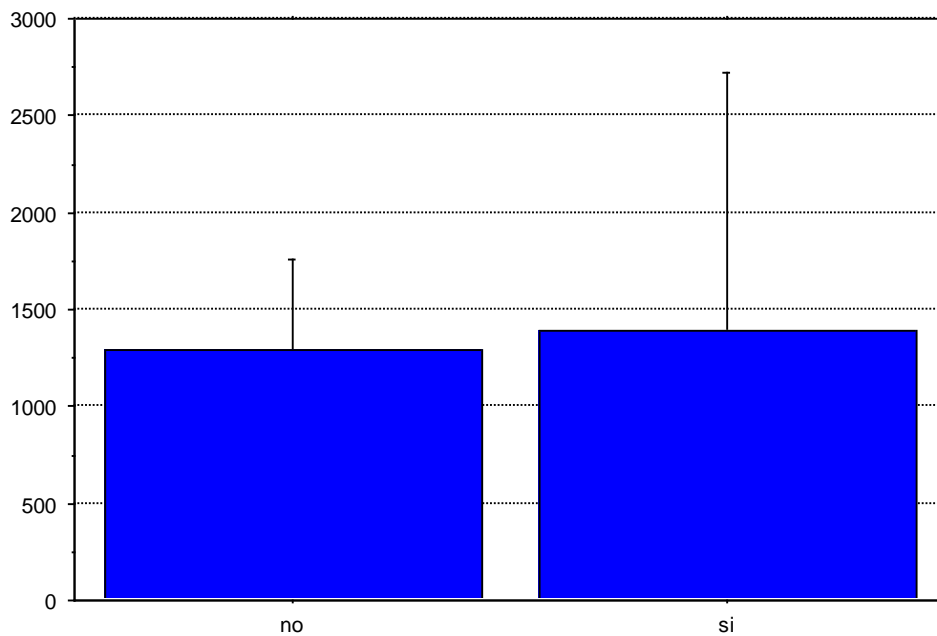
**Pro-BNP preoperatorio** no es predictor de complicaciones respiratorias y aunque la media es algo más alta, la varianza es muy amplia.

| Test "t" pro-BNP preoperatorio /complic. respiratorias.<br>(Hipótesis diferencias = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, sí   | -92,23               | 133 | -0,143   | 0,8866  | -1369,38     | 1184,93      |

Tabla 38: test "t" de pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias.

|           | n   | Media   | Varianza   | DS      | Error estándar de la media |
|-----------|-----|---------|------------|---------|----------------------------|
| <b>No</b> | 117 | 1293,95 | 6407596,69 | 2531,32 | 234,02                     |
| <b>Si</b> | 18  | 1386,18 | 7161513,82 | 2676,1  | 630,76                     |

Tabla 39: información de grupo para pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias.



71. Medias pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias.

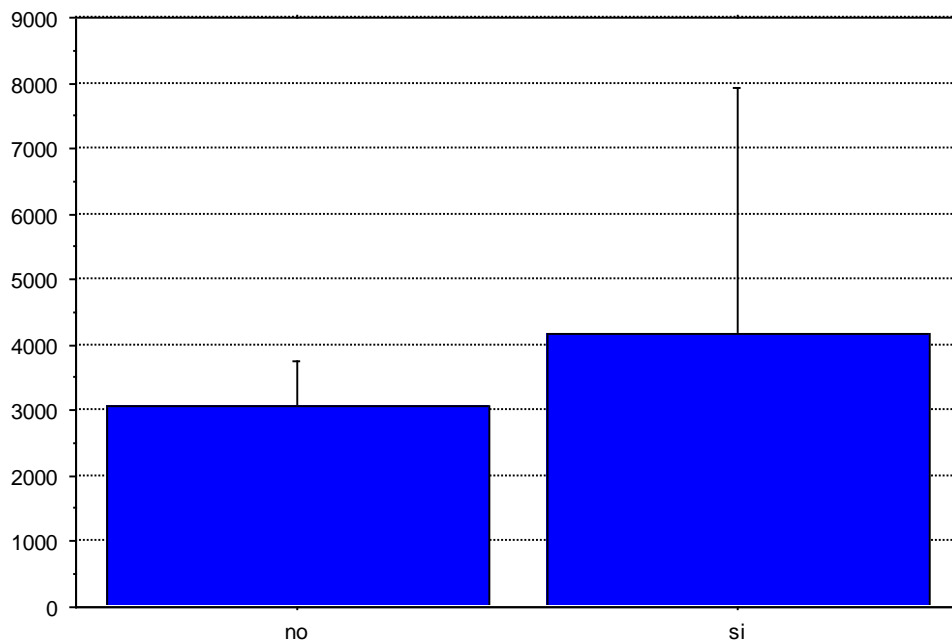
**Pro-BNP postoperatorio** tampoco es un factor predictor de complicaciones respiratorias.

| Test "t" pro-BNP postoperatorio /complic. respiratorias<br>(Hipótesis diferencias = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, sí   | -1.110,66            | 133 | -0,985   | 0,3262  | -3.340,09    | 1.118,77     |

Tabla 40: test "t" de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias.

|    | n   | Media    | Varianza      | DS.      | Error estándar de la media. |
|----|-----|----------|---------------|----------|-----------------------------|
| No | 117 | 3.054,74 | 14.310.520,75 | 3.782,93 | 349,73                      |
| Sí | 18  | 4.165,4  | 57.404.356,45 | 7.576,57 | 1.785,81                    |

Tabla 41: información de grupo de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias.



72: Medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias.

#### d) Pro BNP y complicaciones infecciosas

La media de los valores que toma la razón de pro-BNP en cuanto a complicaciones infecciosas es más elevada, pero estas diferencias, como nos muestra el test "t", no son significativas.

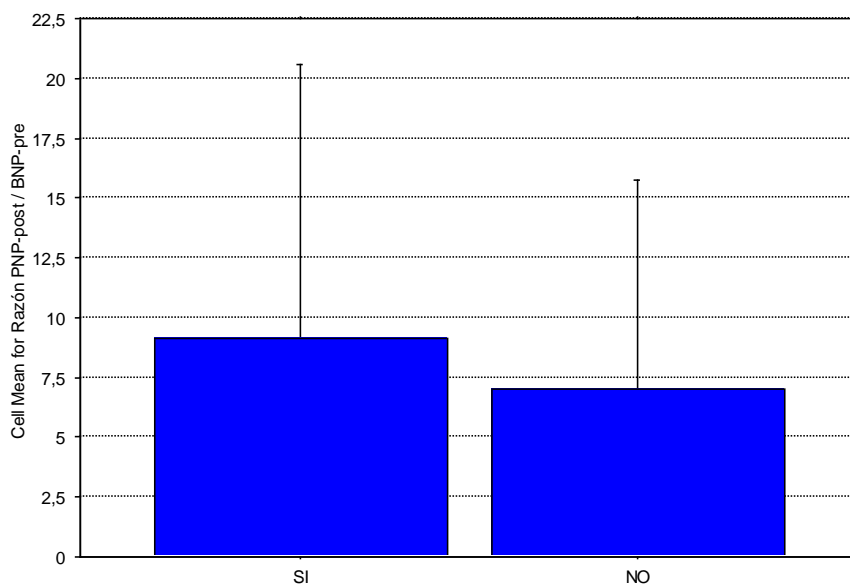
| Test "t" para razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio e infección (hipótesis diferencia = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | p-valor | 95% inferior | 95% superior |
| No, infección  | 2,09                 | 133 | 1,087    | 0,2791  | -1,71        | 5,9          |

Tabla 42: test "t" para razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas.

|           | n   | Media | Varianza | DS.   | Error estándar de la media |
|-----------|-----|-------|----------|-------|----------------------------|
| No        | 31  | 9,12  | 130,76   | 11,43 | 2,05                       |
| Infección | 104 | 7,03  | 76,03    | 8,72  | 0,86                       |

Tabla 43: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas.

La ratio pro-BNP postoperatorio con respecto al preoperatorio se eleva ante la presencia de infección.



73. Razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas.

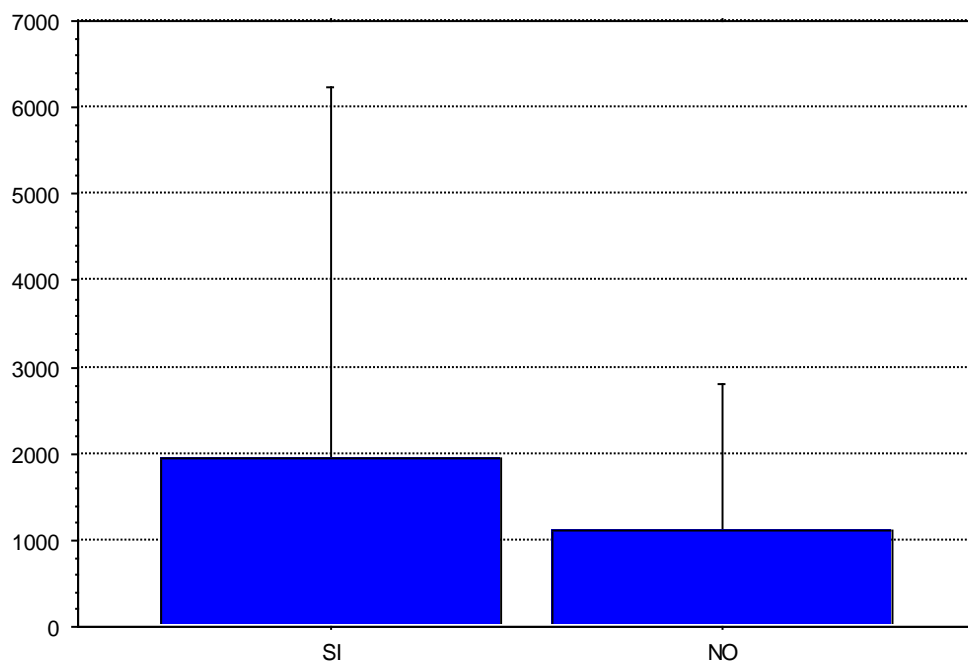
En el caso de **pro-BNP preoperatorio** para complicaciones infecciosas, se llevó a cabo un test "t" y se observó que pro-BNP preoperatorio no es predictor para complicaciones infecciosas. Se aprecia como las medias de los valores de pro-BNP preoperatorio son más elevadas en aquellos pacientes con infección.

| Test "t" pro-BNP preoperatorio /Infección<br>(Hipótesis diferencias = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|--|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|  | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| Sí, no   | 824,47               | 133 | 1,595    | 0,1131  | -198,11      | 1.847,05     |

Tabla 44: test "t" de pro-BNP preoperatorio e Infección.

|    | n   | Media    | Varianza      | DS.      | Error estándar de la media |
|----|-----|----------|---------------|----------|----------------------------|
| Sí | 31  | 1.941,39 | 18.494.411,42 | 4.300,51 | 772,4                      |
| No | 104 | 1.116,93 | 2.855.280,95  | 1.689,76 | 165,69                     |

Tabla 45: información de grupo de pro-BNP preoperatorio e infección.



74. Medias de pro-BNP preoperatorio e infección.

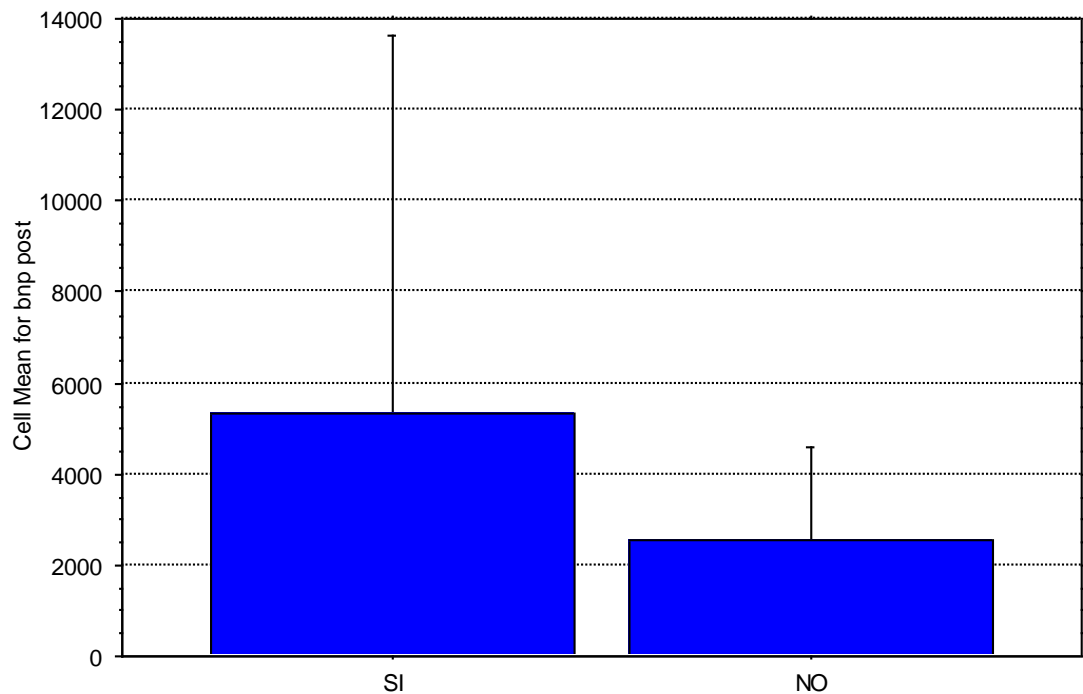
Para **pro-BNP postoperatorio**, éste sí es predictor para complicaciones de tipo infeccioso en el postoperatorio.

| Test "t" pro-BNP postoperatorio /Infección<br>(Hipótesis diferencias = 0) |                      |     |          |         |              |              |
|---|----------------------|-----|----------|---------|--------------|--------------|
|   | Diferencia de medias | DF  | t- valor | P-valor | 95% inferior | 95% superior |
| Si, no  | 2.780,04             | 133 | 3,152    | 0,0020  | 1.035,58     | 4.524,49     |

Tabla 46: test "t" de pro-BNP postoperatorio e infección.

|           | n   | Media    | Varianza      | DS       | Error estándar de la media |
|-----------|-----|----------|---------------|----------|----------------------------|
| <b>SI</b> | 31  | 5.344,49 | 68.344.842,31 | 8.267,09 | 1.484,81                   |
| <b>NO</b> | 104 | 2.564,45 | 4.079.824,82  | 2.019,86 | 198,06                     |

Tabla 47: información de grupo para pro-BNP postoperatorio e infección.



75: Medias de pro-BNP postoperatorio e infección.

### e) Pro-BNP y complicaciones tardías

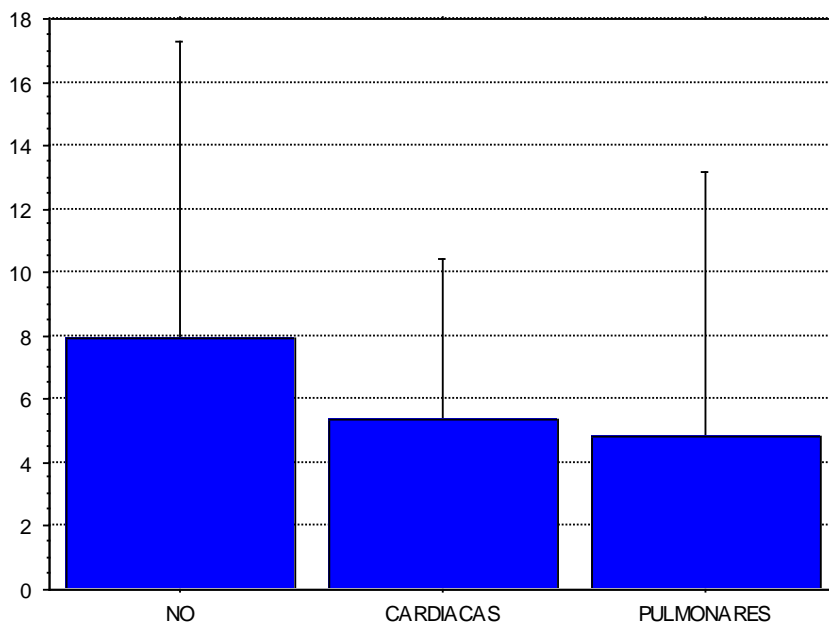
Estudiando la razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio en relación a las complicaciones postoperatorias tardías, encontramos que aunque paradójicamente esta relación sea mayor en aquellos pacientes que han tenido otro tipo de complicaciones, esta diferencia no es significativa.

| ANOVA para razón pro-BNP y complicaciones tardías |     |                   |                 |          |          |        |       |
|---|-----|-------------------|-----------------|----------|----------|--------|-------|
|   | DF  | Suma de cuadrados | Media cuadrados | F- valor | p- valor | Lambda | Poder |
| Complic. tardías                                  | 2   | 190,47            | 95,24           | 1,237    | 0,2938   | 2,47   | 0,255 |
| Residual  | 121 | 9.314,54          | 76,98           |          |          |        |       |

Tabla 48: ANOVA para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.

| Tabla de medias para razón pro-BNP. Efecto: complicaciones cardiopulmonares |    |       |      |                |
|---|----|-------|------|----------------|
|   | n  | Media | DS   | Error estándar |
| <b>no</b>   | 93 | 7,95  | 9,32 | 0,97           |
| <b>Cardiacas</b>  | 17 | 5,35  | 5,07 | 1,23           |
| <b>Pulmonares</b>   | 14 | 4,8   | 8,37 | 2,24           |

Tabla 49: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.



76. Razón de pro-BNP y complicaciones cardíacas y pulmonares.



| <b>Test de Fisher para razón de pro-BNP. efecto complicaciones tardías .<br/>Nivel de significación 5%</b> |                              |                   |                |
|--|------------------------------|-------------------|----------------|
|  | <b>Diferencia de medias.</b> | <b>Crit. Diff</b> | <b>p-Valor</b> |
| <b>No, Cardiacas</b>   | 2,6                          | 4,58              | 0,2644         |
| <b>No, Pulmonares</b>  | 3,15                         | 4,98              | 0,2131         |
| <b>Cardiacas, Pulmonares</b>   | 0,55                         | 6,27              | 0,8616         |

Tabla 50: test de Fisher para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.

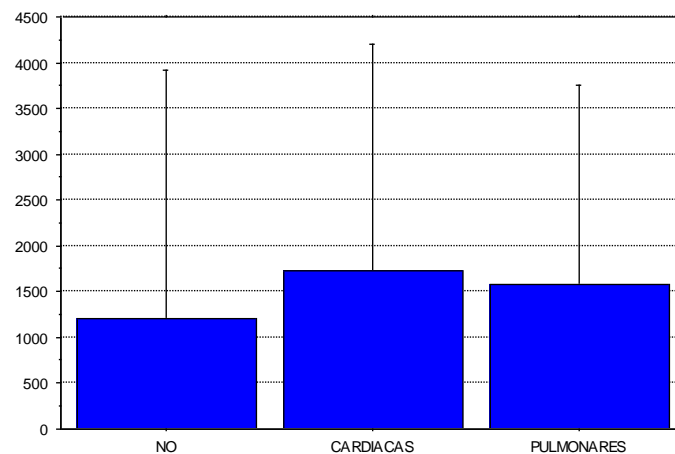
Para test de ANOVA observamos que pro-BNP preoperatorio no es predictor ni de complicaciones tardías cardíacas ni pulmonares.

| <b>Test de ANOVA para pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares</b> |           |                          |                           |                |                |               |              |
|---|-----------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
|   | <b>DF</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Media de cuadrados</b> | <b>F-valor</b> | <b>p-valor</b> | <b>Lambda</b> | <b>Poder</b> |
| <b>Complic totales</b>  | 2         | 4973343,83               | 2486671,92                | 0,359          | 0,6990         | 0,718         | 0,105        |
| <b>Residual</b>   | 121       | 837867831,43             | 6924527,53                |                |                |               |              |

Tabla 51: test ANOVA para pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

| <b>Tabla de medias para pro-BNP preoperatorio . Efecto: complicaciones cardiopulmonares</b> |          |              |           |                                    |
|---|----------|--------------|-----------|------------------------------------|
|   | <b>n</b> | <b>Media</b> | <b>DS</b> | <b>Error estándar de la media.</b> |
| <b>No</b>   | 93       | 1206,41      | 2716,62   | 281,7                              |
| <b>cardiacas</b>  | 17       | 1726,64      | 2469,79   | 599,01                             |
| <b>pulmonares</b>   | 14       | 1582,19      | 2171,64   | 580,4                              |

Tabla 52: medias de pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares



77. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

El test de Fisher nos muestra que las diferencias encontradas no son significativas entre los distintos grupos de complicaciones.

| <b>Test de Fisher para pro-BNP preoperatorio. Efecto: complicaciones cardiopulmonares. Nivel de significación 5%</b> |                             |                   |                |
|--|-----------------------------|-------------------|----------------|
|  | <b>Diferencia de medias</b> | <b>Crit. Diff</b> | <b>p-valor</b> |
| <b>No, Cardiacas</b>   | -520,23                     | 1374,16           | 0,4550         |
| <b>No, Pulmonares</b>  | -375,78                     | 1493,46           | 0,6193         |
| <b>Cardiacas, Pulmonares</b>   | 144,45                      | 1880,19           | 0,8794         |

Tabla 53: test Fisher para pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

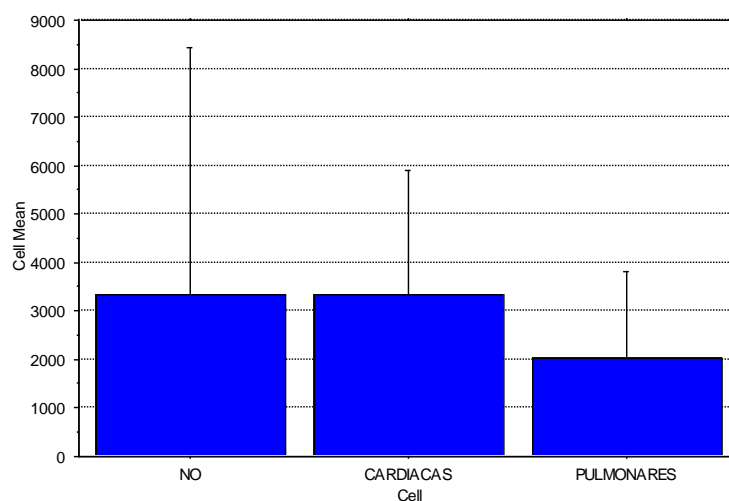
Para pro-BNP postoperatorio, los resultados son similares, pudiendo concluir por lo tanto que éste no es predictor de complicaciones cardíacas y /o pulmonares.

| <b>Test de ANOVA para pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares</b> |           |                          |                           |                |                |               |              |
|--|-----------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
|  | <b>DF</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Media de cuadrados</b> | <b>F-valor</b> | <b>P-valor</b> | <b>Lambda</b> | <b>Poder</b> |
| <b>Complic totales</b>   | 2         | 21.180.716,81            | 10.590.358,40             | 0,503          | 0,6060         | 1,006         | 0,128        |
| <b>Residual</b>  | 121       | 2.547.896.938,47         | 21.056.999,49             |                |                |               |              |

Tabla 54: test ANOVA pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

| <b>Tabla de medias para pro-BNP postoperatorio . Efecto: complicaciones cardiopulmonares</b> |          |              |           |                       |
|--|----------|--------------|-----------|-----------------------|
|  | <b>n</b> | <b>Media</b> | <b>DS</b> | <b>Error estándar</b> |
| <b>No</b>  | 93       | 3.333,83     | 5.109,93  | 529,88                |
| <b>Cardiacas</b>   | 17       | 3.328,75     | 2.558,54  | 620,54                |
| <b>Pulmonares</b>  | 14       | 2.027,12     | 1.773,97  | 474,11                |

Tabla 55: medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.



78. Medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

El test de Fisher muestra que las diferencias de medias entre complicaciones cardíacas, complicaciones pulmonares y la ausencia de complicaciones tardías no es significativa.

| <b>Test de Fisher para pro-BNP postoperatorio. Efecto: complicaciones cardio-pulmonares. Nivel de significación 5%</b> |                             |                   |                |
|--|-----------------------------|-------------------|----------------|
|  | <b>Diferencia de medias</b> | <b>Crit. Diff</b> | <b>p-valor</b> |
| <b>No, Cardíacas</b>   | 5,08                        | 2396,30           | 0,9967         |
| <b>No, Pulmonares</b>  | 1306,71                     | 2604,32           | 0,3225         |
| <b>Cardíacas, Pulmonares</b>   | 1301,63                     | 3278,72           | 0,4334         |

Tabla 56: test de Fisher pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.

#### **f) Pro-BNP y éxitus**

Respecto a la razón pro-BNP y éxitus, las diferencias existentes no son significativas como nos muestra el test "t".

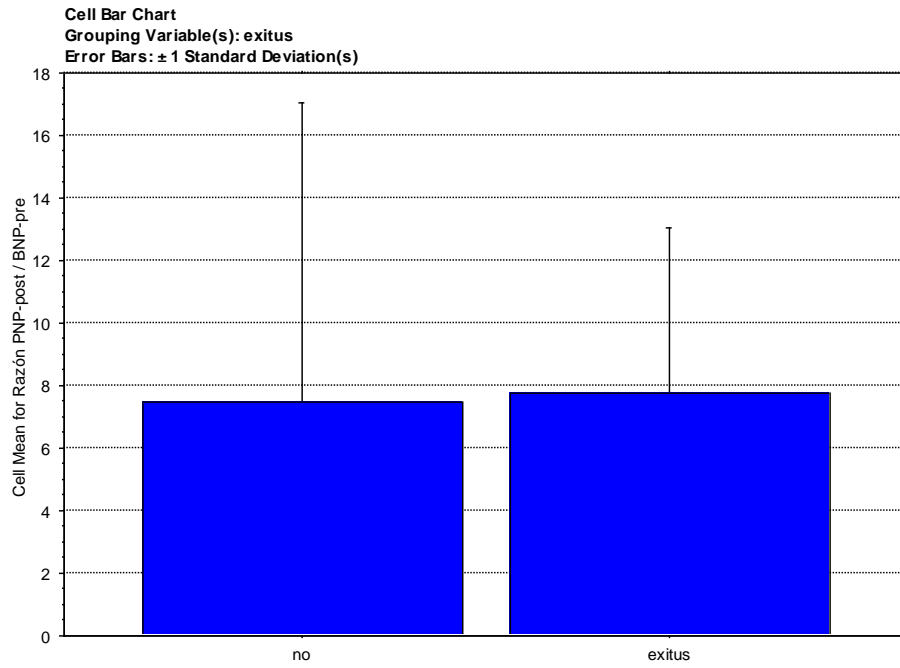
| <b>Test "t" para razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y éxitus (hipótesis diferencia = 0)</b> |                             |           |                 |                |                     |                     |
|--|-----------------------------|-----------|-----------------|----------------|---------------------|---------------------|
|  | <b>Diferencia de medias</b> | <b>DF</b> | <b>t- valor</b> | <b>p-valor</b> | <b>95% inferior</b> | <b>95% superior</b> |
| <b>No, éxitus</b>  | -0,259                      | 133       | -0,066          | 0,9477         | -8,059              | 7,541               |

Tabla 57: test "t" para razón de pro-BNP y éxitus.

|               | <b>n</b> | <b>Media</b> | <b>Varianza</b> | <b>DS</b> | <b>Error estándar de la media</b> |
|---------------|----------|--------------|-----------------|-----------|-----------------------------------|
| <b>no</b>     | 129      | 7,5          | 91,55           | 9,57      | 0,842                             |
| <b>éxitus</b> | 6        | 7,76         | 27,86           | 5,28      | 2,155                             |

Tabla 58. Información de grupo razón de pro-BNP y éxitus.

La razón de pro-BNP tiene valores ligeramente aumentados en aquellos pacientes que fallecieron, aunque esto no es significativo.



79. Razón de pro-BNP y éxitus.

## 2. TEST MULTIVARIANTES

### 2.1 PRO-BNP PREOPERATORIO Y PRO-BNP POSTOPERATORIO

Si analizamos nuestra variable principal, que es la ratio entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio, mediante una técnica exploratoria como es una matriz de correlación, encontramos los siguientes datos:

| Matriz de correlación    |                          |             |              |              |                     |           |            |        |        |        |
|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------|--------------|---------------------|-----------|------------|--------|--------|--------|
|                          | Pro-BNP post/pro-BNP pre | Pro-BNP-pre | Pro-BNP post | Euroscore II | Tropo 24 h/Tropo 6h | Tropo 6 h | Tropo 24 h | T CEC  | Peso   | Edad   |
| Pro-BNP post/pro-BNP pre | 1                        | -0,278      | 0,101        | -0,011       | -0,058              | 0,132     | 0,027      | 0,077  | -0,005 | -0,183 |
| Pro-BNP-pre              | -0,278                   | 1           | 0,550        | 0,122        | 0,026               | 0,481     | 0,462      | 0,050  | -0,228 | 0,150  |
| Pro-BNP post             | 0,101                    | 0,550       | 1            | 0,265        | 0,140               | 0,349     | 0,728      | 0,164  | -0,284 | 0,095  |
| Euroscore II             | -0,011                   | 0,122       | 0,265        | 1            | -0,054              | 0,081     | 0,061      | 0,244  | -0,233 | 0,319  |
| Tropo 24 h/Tropo 6h      | -0,058                   | 0,026       | 0,140        | -0,054       | 1                   | -0,091    | 0,232      | -0,105 | 0,146  | -0,074 |
| Tropo 6 h                | 0,132                    | 0,481       | 0,349        | 0,081        | -0,091              | 1         | 0,395      | 0,264  | -0,191 | 0,010  |
| Tropo 24 h               | 0,027                    | 0,462       | 0,728        | 0,061        | 0,232               | 0,395     | 1          | 0,199  | -0,145 | -0,130 |
| T CEC                    | 0,077                    | 0,050       | 0,164        | 0,244        | -0,105              | 0,264     | 0,199      | 1      | 0,052  | -0,281 |
| Peso                     | -0,005                   | -0,228      | -0,284       | -0,233       | 0,146               | -0,191    | -0,145     | 0,052  | 1      | -0,358 |
| Edad                     | -0,183                   | 0,150       | 0,095        | 0,319        | -0,074              | 0,010     | -0,130     | -0,281 | -0,358 | 1      |

Tabla 59: matriz de correlación pro-BNP post/pro-BNP preoperatorio.

Es notable la pobre correlación entre pro-BNP pre y postoperatorio y troponinas a las 6 y 24 horas. No hay correlación con Euroscore II (1% de información compartida). La correlación más alta se da entre las troponinas a las 24 horas y pro-BNP postoperatorio.

## 2.2 PRO-BNP Y LESIONES CORONARIAS

Si representamos, en sendas matrices de correlación que ocurre con los pacientes que presentan lesiones coronarias muestran que las correlaciones entre troponinas y pro-BNP son mejores en aquellos pacientes que no presentan lesiones coronarias.

| Matriz de correlación: lesiones coronarias |             |              |               |                |
|--|-------------|--------------|---------------|----------------|
|  | Pro-BNP pre | Pro-BNP post | Troponina 6 h | Troponina 24 h |
| Pro-BNP pre                                | 1           | 0,52         | 0,15          | 0,14           |
| Pro-BNP post                               | 0,52        | 1            | 0,2           | 0,21           |
| Troponina 6 h                              | 0,15        | 0,2          | 1             | 0,9            |
| Troponina 24 h                             | 0,14        | 0,21         | 0,9           | 1              |

\* Se han utilizado 64 observaciones

Tabla 60: matriz de correlación troponinas, pro-BNP y lesiones coronarias.

| Matriz de correlación: no lesiones coronarias |             |              |               |                |
|---|-------------|--------------|---------------|----------------|
|   | Pro-BNP pre | Pro-BNP post | Troponina 6 h | Troponina 24 h |
| Pro-BNP pre                                   | 1           | 0,55         | 0,7           | 0,5            |
| Pro-BNP post                                  | 0,55        | 1            | 0,5           | 0,75           |
| Troponina 6 h                                 | 0,7         | 0,5          | 1             | 0,42           |
| Troponina 24 h                                | 0,5         | 0,75         | 0,42          | 1              |

\* Se han utilizado 71 observaciones

Tabla 61: matriz de correlación troponinas, pro-BNP cuando no hay lesiones coronarias.

## 2.3 PRO-BNP Y TROPONINAS

Como hemos visto en el apartado anterior, la correlación más importante se da entre pro-BNP postoperatorio y las troponinas a las 24 horas.

## 2.4 PRO-BNP Y TIEMPOS QUIRÚRGICOS

Para la razón de pro-BNP postoperatorio y preoperatorio y los tiempos quirúrgicos hemos realizado una matriz de correlación, que nos muestra lo siguiente:

| Matriz de correlación pro-BNP post/pro-BNP pre y tiempos |                          |       |            |
|--|--------------------------|-------|------------|
|  | Pro-BNP post/pro-BNP pre | t CEC | t Clampaje |
| Pro-BNP post/pro-BNP pre                                 | 1                        | 0,077 | 0,082      |
| t CEC  | 0,077                    | 1     | 0,952      |
| t Clampaje   | 0,082                    | 0,952 | 1          |

Tabla 62: matriz de correlación de razón de pro-BNP y tiempos quirúrgicos.

También se puede ver que no hay correlación entre la razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y tiempo de CEC o de clampaje. El tiempo de CEC y de clampaje se correlacionan bien entre sí.

## 2.5 PRO-BNP Y DÍAS DE INGRESO

Se ha elaborado un matriz de correlación en la que observamos que no hay correlaciones importantes entre pro-BNP preoperatorio y postoperatorio; ni tampoco con la razón de pro-BNP y los días de ingreso.

|               | Razón pro-BNP | Días de ingreso | Días de UCI | Días post IQ | Pro-BNP pre | Pro-BNP post | edad | Euroscore II |
|---------------|---------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------|--------------|
| Razón pro-BNP | 1             | -0,04           | -0,07       | -0,07        | -0,3        | 0,1          | -0,2 | -0,02        |
| Días ingreso  | -0,04         | 1               | 0,4         | 0,8          | 0,3         | 0,3          | 0,05 | 0,3          |
| Días de UCI   | -0,07         | 0,4             | 1           | 0,5          | 0,25        | 0,2          | 0,09 | 0,2          |
| Días post IQ  | -0,07         | 0,8             | 0,5         | 1            | 0,2         | 0,3          | 0,03 | 0,2          |
| Pro-BNP pre   | -0,3          | 0,3             | 0,25        | 0,2          | 1           | 0,5          | 0,1  | 0,1          |
| Pro-BNP post  | 0,1           | 0,3             | 0,2         | 0,3          | 0,5         | 1            | 0,1  | 0,3          |
| Edad          | -0,2          | 0,05            | 0,09        | 0,03         | 0,1         | 0,1          | 1    | 0,3          |
| Euroscore II  | -0,02         | 0,3             | 0,2         | 0,2          | 0,1         | 0,3          | 0,3  | 1            |

Tabla 63: matriz de correlación pro-BNP y días de ingreso.

## 2.6 REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y RENAL

Sin embargo, si hacemos un análisis de regresión logística para ver en qué medida los valores de pro-BNP serán predictores de insuficiencia cardiaca y renal, observaremos que pro-BNP contribuye muy poco a su predicción.

| Tabla de resumen de regresión logística para IC y/o IR |        |
|--|--------|
| n  | 135    |
| nº perdidos  | 0      |
| Niveles de respuesta                                   | 2      |
| Fit parameters   | 5      |
| Log likelihood   | -67,4  |
| Intercept log likelihood                               | -81,16 |
| R al cuadrado  | 0,169  |

Tabla 64: regresión logística IC.

| Modelo logístico de coeficientes para IC |             |                |                     |              |         |            |
|--|-------------|----------------|---------------------|--------------|---------|------------|
|  | Coeficiente | Error estándar | Coef/error estándar | Chi cuadrado | p-valor | Exp (Coef) |
| <b>NO: constante</b>                     | 3,4         | 0,805          | 4,226               | 17,859       | <0,0001 | 30,01      |
| <b>Razón pro-BNP</b>                     | 0,046       | 0,030          | 1,556               | 2,421        | 0,1197  | 1,047      |
| <b>Euroscore II</b>                      | -0,121      | 0,107          | -1,133              | 1,283        | 0,2573  | 0,886      |
| <b>Creatinina pre</b>                    | -2,031      | 0,807          | -2,516              | 6,331        | 0,0119  | 0,131      |
| <b>Troponina 24 h</b>                    | -0,033      | 0,018          | -1,893              | 3,58         | 0,584   | 0,97       |

Tabla 65. modelo logístico de coeficientes para IC.



## **Capítulo V: DISCUSIÓN**

## **VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO**

### **ADECUACIÓN DEL MODELO DE INVESTIGACIÓN**

- El modelo elegido (cohorte prospectiva) es el adecuado a la investigación del problema, en cuanto que es un estudio analítico de observación para lograr identificar un predictor de riesgo en cirugía cardíaca, que es el objetivo principal de este estudio.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- Se trata de un estudio en un único centro, con un cálculo de tamaño muestral suficiente en principio, pero que se reveló exiguo al fragmentarse dicha muestra en cuatro grupos (valvulares, coronarios, aórticos y mixtos) en quienes el comportamiento predictivo del pro-BNP varía.
- Al tener este comportamiento variable, según el tipo de cirugía cardíaca, se ha perdido potencia global del estudio. Esta limitación podrá subsanarse con posteriores estudios monográficos para cada tipo de intervención.
- No se ha analizado el comportamiento de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN por medio de curvas ROC, uno de los objetivos de este estudio, debido a la heterogeneidad de los resultados en función del tipo de intervención (escaso n).
- Es un estudio exploratorio, por lo que más que conclusiones (leyes científicas), está destinado a establecer nuevas hipótesis que permitan el diseño de futuras líneas de investigación.

### **POSIBLES SESGOS DE ESTE ESTUDIO**

El posible sesgo de selección ha estado bien controlado en cuanto que representa fielmente la población-diana, como se define en las características basales de la cohorte y que se ha validado por semejanza a otros estudios de la literatura (características epidemiológicas basales).

### **¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA DETERMINACIÓN DE PRO-BNP A LAS 24 HORAS?**

La determinación preoperatoria de pro-BNP en las publicaciones revisadas previamente para el diseño de la presente tesis doctoral se ha realizado el día previo a la intervención quirúrgica como parte de la analítica preoperatoria.

En la mayoría de estudios revisados anteriormente en los que se ha contemplado el pro-BNP postoperatorio, se toma la determinación postoperatoria de pro-BNP a las 24 horas<sup>71,74</sup>. Estudiando el patrón de secreción de BNP el pico suele ocurrir a las 24 horas postoperatorias<sup>70</sup>; por todo ello, al tener que elegir una determinación ha sido ésta la preferida por adoptar el valor más representativo de lo que ocurre con las variaciones de pro-BNP tras la cirugía cardíaca.

### **¿POR QUÉ SE HA ELEGIDO LA RAZÓN DE pro-BNP-POST/pro-BNP PRE COMO VARIABLE PRINCIPAL DE ESTUDIO?**

Entendemos que los valores absolutos tanto preoperatorios como postoperatorios expresan mínimamente cuál puede ser la interacción con la cirugía cardíaca, aceptando la variabilidad innata a los fenómenos biológicos. Por ello pensamos que la razón entre ambas determinaciones para el mismo individuo, además de ser la variable cuantitativa que más información contiene, se correlacionará mejor con el evento de la cirugía cardíaca que media entre ambas determinaciones.

Esta variable-respuesta, como punto final de análisis, considerada como variable principal de estudio, no se ha encontrado referida en ninguno de los estudios de la revisión bibliográfica previa. Por tanto, se trata de una variable no utilizada previamente cuyos valores variabilidad y utilidades serán tratados con posterioridad.

### **TIPO DE CIRUGÍA Y PRO-BNP**

En la literatura no hay estudios que describan distintos comportamientos de pro-BNP según tipo de cirugía, si bien hay estudios exclusivamente dedicados a cirugía coronaria, y alguno a cirugía valvular aórtica o mitral. En otros casos se han analizado varios tipos de cirugía en su conjunto, pero no se ha analizado qué es lo que ocurre con ellos por separado.

Este estudio ha objetivado que hay un comportamiento distinto según sea cirugía coronaria, valvular o mixta. Por ello, al fragmentarse la muestra, no ha podido determinarse el verdadero valor diagnóstico de pro-BNP (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, con curvas ROC). En caso de tenerlo, dada su enorme variabilidad, pero puede servir de base a diseños posteriores de investigación del problema de las determinaciones de pro-BNP y tipo de cirugía cardíaca con un adecuado tamaño muestral.

## **VALIDEZ EXTERNA DEL ESTUDIO**

### **CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO**

- Con respecto a los datos demográficos, la distribución de la muestra del estudio es muy similar a las de otros trabajos, ya que la media de edad es de  $67 \pm 11$  años y hay más pacientes varones que del sexo femenino<sup>70,72,73,76</sup>.

Se ha observado que los varones se operan a una edad más temprana que las mujeres (*Figs. 5 y ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). Este hallazgo puede deberse a una mayor prevalencia de la enfermedad coronaria en hombres, y también a que la enfermedad coronaria en ellos se da, además, a una edad más temprana<sup>95</sup>.

- La prevalencia de **HTA** en este estudio es del 67% (91 pacientes afectados) (*Fig.8*), resultando superior a la de la población general que es > 40 % en pacientes mayores de 35 años<sup>96</sup>. Sin embargo, hay que hacer varias consideraciones:

- La población de este estudio es distinta de la población general, puesto que se trata de una población con cardiopatía orgánica. Además, la prevalencia de HTA de este estudio es similar a la que encontramos en otros de similares características<sup>73,76</sup>.

- La prevalencia de la HTA aumenta con la edad y en este estudio la media de edad es superior a la de la población general.

- Los pacientes **diabéticos** representaron el 35% de la muestra (*Fig. 7*). En España, el estudio más reciente de prevalencia "*diabet.es*" la estima en un 12%<sup>97</sup>. La diabetes mellitus representa un importante factor de riesgo cardiovascular.

- Los pacientes con **enfermedad cerebro-vascular** representaron un 8,8 % de la muestra (12 pacientes) (*Fig. 10*). En la población general la prevalencia oscila entre el 1,3% (en pacientes mayores de 20 años) y el 7,5 % (en pacientes mayores de 65 años)<sup>98</sup>. La prevalencia sigue siendo mayor que en la población general, aunque no en la medida de la HTA y DM. Las formas severas de enfermedad cerebro-vascular

limitan las indicaciones de la cirugía cardíaca, y por ende, la prevalencia no es mucho más alta que en la población general.

- El antecedente de **tabaquismo** se encontró en casi la mitad de los pacientes (42,22 %) (*Fig. 9*). En España un 32% de la población es fumadora<sup>99</sup>. En este caso, la prevalencia es mayor en pacientes con cirugía coronaria porque el grupo de fumadores presenta un riesgo mayor de cardiopatía isquémica.
- En la presente muestra, la prevalencia de la **dislipemia** afecta a 73 pacientes (54 %) (*Fig. 12*), muy alta en comparación con la población general de nuestro país, que es un 20%<sup>100</sup>.
- 16 pacientes (12%) presentaron **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (*Fig. 11*) mientras que en España su prevalencia es de un 10%<sup>101</sup>. La enfermedad pulmonar crónica severa es limitante a la hora de indicar una cirugía.
- Hay una baja prevalencia de **antecedentes familiares de cardiopatía**, con tan sólo 9 pacientes del total (6,66%). Esta prevalencia puede deberse a un sesgo de memoria, es decir, son datos que no siempre quedan reflejados al realizar la anamnesis de la historia clínica.
- Todos estos datos epidemiológicos soportan la presunción de una buena selección muestral, sin sesgos aparentes, de forma que los resultados del estudio se pueden extrapolar a la población-diana, dado que la muestra elegida representa la población de pacientes candidatos a cirugía cardíaca no emergente. De hecho, las proporciones de los distintos factores de riesgo cardiovasculares son similares a las de los estudios analizados previamente en la revisión bibliográfica<sup>70,73,78</sup>.

## **ESTUDIO ANALÍTICO DE CORRELACIÓN**

### **1. RELACIÓN PRO-BNP POSTOPERATORIO RESPECTO A PRO-BNP PREOPERATORIO**

Cuando analizamos la razón entre pro-BNP postoperatorio con respecto a pro-BNP preoperatorio, se observa que ésta sigue una distribución tipo *chi-cuadrado* (Fig.26). En la mayoría de pacientes (90%) dicha razón presenta valores superiores a la unidad, es decir, en general experimentan un aumento de pro-BNP postoperatorio. Todo lo anterior significa que tras la cirugía cardíaca con CEC se producen cambios que inducen, de alguna manera, la secreción de BNP por parte del miocito ventricular.

El aumento medio del pro-BNP postoperatorio es de unas 7 veces con respecto a los valores de pro-BNP preoperatorios. Por tanto, si para la insuficiencia cardíaca se consideraba ya importante un aumento de los valores basales de pro-BNP de un 25%**¡Error! Marcador no definido.**, en este caso el aumento por término medio encontrado es muy superior a dicho porcentaje (700%). Una causa probable de estos cambios es atribuible a la isquemia miocárdica acontecida durante la circulación extracorpórea<sup>102</sup>. Un dato llamativo que apoya esta hipótesis es que se han encontrado diferencias significativas ( $p = 0,003$ ) para dicha razón en aquellos pacientes que preoperatoriamente presentan lesiones en las arterias coronarias con independencia del tratamiento que hayan requerido (bypass coronario, stent o tratamiento médico) (Tabla 17).

También apoya la idea de que un fuerte estímulo para la secreción de pro-BNP por el miocardio en el postoperatorio de cirugía cardíaca es la isquemia ya que la razón pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio presenta un mayor aumento para aquellos pacientes intervenidos de cirugía coronaria y cirugía mixta, que son aquellas en las que hay lesiones en las arterias coronarias que precisan de revascularización y en los que hay un mayor riesgo de isquemia (Fig.58) Además estas diferencias son estadísticamente significativas entre pacientes valvulares y coronarios y entre pacientes coronarios y cirugía de aorta (Tabla 21). Esto significa que los pacientes coronarios tienen un comportamiento distinto, al menos frente a aquellos pacientes

que no necesitan cirugía de bypass coronario concomitante (no hay diferencias significativas entre coronarios y mixtos).

## 2. PRO-BNP Y TROPONINAS

La cirugía cardíaca, por sí misma, produce un aumento de troponinas aunque no se produzca isquemia miocárdica.

La elevación de troponina I tras la cirugía cardíaca es predictora de efectos adversos cardiovasculares, tales como inestabilidad hemodinámica postquirúrgica, duración de la estancia en UCI, ventilación mecánica, necesidad de fármacos vasopresores, shock, calidad de vida postoperatoria y mortalidad a corto y largo plazo. Este aumento depende del tipo de cirugía y del trauma quirúrgico. Cuando existe un infarto perioperatorio, el pico de troponinas suele estar en torno a las 20 ng/mL horas y es un factor independiente predictor de mortalidad<sup>77</sup>. Sin embargo, aún no se ha establecido con claridad un valor predictor de riesgo. Los puntos de corte en la literatura de troponina I van desde 8,49 ng/mL hasta 25,0 ng/mL, aunque hay que puntualizar que de esto depende la técnica utilizada para su determinación<sup>103</sup>.

La razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio presenta una pobre correlación con las cifras de troponinas postoperatorias (0,132 y 0,027 a las 6 y a las 24 horas respectivamente). Se ha observado asimismo una débil correlación entre los valores de pro-BNP preoperatorio y las cifras de troponinas a las 6 (0,48) y a las 24 horas (0,46) (Tabla 59). Por ello, aunque la isquemia contribuye a la secreción de pro-BNP, el factor dominante de estímulo de pro-BNP parece ser más bien la distensión del ventrículo. Con respecto a pro-BNP postoperatorio, la correlación es también débil con las troponinas a las 6 horas (0,35), mientras que es más fuerte con respecto a troponinas a las 24 horas (0,72).

Nuestros resultados, coincidiendo con la literatura, no son concluyentes para afirmar que existe una correlación entre las cifras de troponinas y pro-BNP<sup>70</sup>. Posiblemente porque además de la isquemia intervienen otras variables que influyen en su secreción como son el tipo de cirugía, la isquemia miocárdica, la hipoxia tisular y la disfunción ventricular sin necrosis miocárdica, el manejo anestésico, esternotomía y



alteraciones hemodinámicas que se produzcan durante el procedimiento quirúrgico<sup>104</sup>. Pero se necesitarían futuros estudios, con una muestra mayor que la actual, para poder obtener resultados más concluyentes.

En resumen, el aumento de pro-BNP postoperatorio se ve influenciado por la isquemia que se produce durante la CEC, aunque posiblemente sea la distensión del ventrículo más importante.

### 3. PRO-BNP Y EUROSCORE

La media de Euroscore II fue de bajo riesgo en varones y de riesgo moderado en mujeres, ya que el sexo femenino es por sí mismo un factor del riesgo en Euroscore (Tabla 7).

El riesgo global de los pacientes fue moderado, con una puntuación media de 2,49. Sólo se intervinieron un 3 % pacientes con Euroscore alto (>10). La distribución en cuanto a Euroscore II es similar a la que se encuentra en la literatura<sup>79,111</sup>.

Existe una muy baja correlación entre la razón de pro-BNP y Euroscore II y baja correlación entre pro-BNP pre y postoperatorio y Euroscore II (Tabla 59). Sin embargo, si clasificamos Euroscore II en riesgo bajo (<2), intermedio (2 -10) y alto (> 10) los valores de pro-BNP preoperatorio son más elevados en aquellos pacientes de riesgo alto e intermedio. Lo mismo ocurre con los valores de pro-BNP postoperatorio (Fig.22 y 23). Estos resultados corroboran los presentados por *Holm et al*<sup>78</sup>, que objetivó que valores de pro-BNP mayores de 1028 pg/mL eran factor de riesgo independiente en cuanto a morbi-mortalidad para aquellos pacientes con Euroscore II intermedio y alto. Sin embargo no añadía valor pronóstico en aquellos pacientes con Euroscore II bajo.

El Euroscore II es un predictor de mortalidad aunque no tiene en cuenta las complicaciones postoperatorias que pueden favorecerla<sup>105</sup>; no obstante, creemos que si se complementara con la determinación de pro-BNP ayudaría a predecir morbilidad<sup>77,106</sup>. No obstante, dicho supuesto no ha podido ser validado en este estudio.

Por todo lo anteriormente expuesto, la utilidad de pro-BNP preoperatorio radicaría en una valoración del pronóstico en aquellos pacientes con Euroscore II de riesgo moderado-alto, no aportando más información en aquellos pacientes que presentan un Euroscore II bajo. De confirmarse esta hipótesis, nos ayudaría a determinar el mejor momento en el que debe de programarse una intervención. De esta manera, podría optimizarse el estado preoperatorio del paciente de riesgo más elevado. Sin embargo, el escaso número de pacientes en nuestra muestra con Euroscore > 10 ha hecho inviable el poder contrastar esta teoría.

#### 4. PRO-BNP Y TIPO DE CIRUGÍA

La razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio es mayor en aquellos pacientes intervenidos de cirugía coronaria y mixta, es decir, son estos pacientes los que sufren los mayores aumentos relativos de pro-BNP. Realizando un test de ANOVA, con test *post Hoc* como es el test de Fisher (Tabla 21), hemos encontrado unas diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de dicha razón entre valvulares y coronarios ( $p = 0,0002$ ) y entre coronarios y pacientes intervenidos de cirugía de aorta ( $p = 0,02$ ), sin embargo esto no ha sido así en los demás tipos de cirugía.

Por otra parte, las cifras de pro-BNP postoperatorio son mayores en pacientes sobre los que se realizó cirugía mixta y en los pacientes valvulares. Dichos pacientes parten de una situación previa peor, debido a la existencia de una valvulopatía e isquemia miocárdica asociada, por este motivo, precisan de procedimientos quirúrgicos más largos, y por ello, existe un riesgo aumentado de complicaciones. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Berendes et al<sup>70</sup> puesto que las cifras de BNP preoperatorias han resultado mayores en pacientes valvulares que en coronarios, aunque en todos los pacientes hay un aumento postoperatorio de los valores de pro-BNP, el incremento es mayor en pacientes coronarios. En la cirugía mixta se dan las dos circunstancias: valores previos elevados por valvulopatía con un riesgo de isquemia aumentado al tener dañadas las arterias coronarias. Los estímulos para la secreción de pro-BNP son la distensión miocárdica y la isquemia, teniendo estos pacientes mayor probabilidad de que aumenten sus cifras.

Efectivamente los pacientes valvulares tienen una mayor tendencia a la insuficiencia cardíaca, y por ende, a que las cifras de pro-BNP pre y postoperatorios sean mayores tanto en la cirugía valvular aislada como en la mixta. Sin embargo, el mayor aumento de los valores de pro-BNP postoperatorio, con respecto al preoperatorio, se da en la cirugía coronaria donde además se ha observado una mejor correlación con el tiempo de clampaje que en el resto de las cirugías, posiblemente porque son miocardios isquémicos que requieren una perfusión miocárdica durante la CEC mucho más cuidadosa. Estos resultados deben interpretarse con cautela, puesto que los datos obtenidos presentan una gran variabilidad y es necesario un mayor tamaño muestral para corroborar estos resultados.

En resumen, el comportamiento de pro-BNP es distinto según el tipo de cirugía. En general podemos concluir que los pacientes valvulares suelen partir de niveles basales de pro-BNP más altos, pero que sus pro-BNP postoperatorios presentan mayores elevaciones en pacientes coronarios. Sería interesante la realización de estudios con un mayor número de pacientes de los distintos tipos de cirugía ya que sí influye en los valores de pro-BNP.

## **5. PROBNP Y TIEMPOS QUIRÚRGICOS**

La razón de pro-BNP no se correlaciona de manera fuerte con un tiempo de clampaje más largo. El tiempo de clampaje depende de la técnica quirúrgica (*número de injertos a realizar en cirugía coronaria, si es una única prótesis valvular o más, tipo de cirugía de aorta realizada, etc.*) así como de factores técnicos como la facilidad o dificultad de exposición de campo, experiencia del cirujano que la realiza, y no tanto del estado previo del paciente.

Pro-BNP postoperatorio no puede ser predicho por tiempo de CEC o clampaje realizado (Tabla 62). La secreción de pro-BNP depende de distensión de ventrículo o de isquemia. El corazón es un órgano muy sensible a isquemia y bastan unos minutos para producir daño miocárdico. Por tanto, no importa tanto el tiempo como si se ha hecho una adecuada protección miocárdica. Hay estudios que han

observado también que la elevación de pro-BNP postoperatorio no se correlaciona con la duración del clampaje o el tiempo de bypass cardiopulmonar.<sup>107,108,109</sup>

No obstante, aunque no exista una alta correlación entre pro-BNP postoperatorio y los tiempos de cirugía, sí hay un aumento del pro-BNP postoperatorio en la mayoría de pacientes debido al estrés quirúrgico<sup>71</sup> y a la isquemia<sup>110</sup>. Los datos anteriores apoyan la hipótesis del origen multifactorial de la variabilidad de pro-BNP.

## 6. PRO-BNP E INGRESO HOSPITALARIO

Si analizamos qué ocurre con la razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio observamos que los valores de dicha razón no se correlacionan con los días de ingreso hospitalario ni con los días de ingreso en UCI.

En nuestra muestra no hemos encontrado correlación alguna entre los niveles de pro-BNP y los días de estancia en UCI y/o la duración del ingreso; a diferencia de lo encontrado en la literatura, donde estudios como son los de *Fox, Cuthberston, Crescenci y Attaran* entre otros<sup>73,74,76, 120,111</sup> relacionan cifras mayores de pro-BNP con un ingreso más prolongado. Estas discrepancias pueden ser explicadas por las siguientes razones:

- **Estancia en UCI:** En nuestro hospital, por protocolo los pacientes permanecen ingresados en UCI al menos 48 horas hasta la retirada de los drenajes, mientras que algunos estudios consideran una estancia prolongada en UCI cuando ésta es superior a 24 horas<sup>76</sup>. Además, los criterios de alta no están estrictamente protocolizados y muchas veces depende del criterio subjetivo del intensivista.
- **Ingreso en hospitalización:** de igual manera el criterio de alta no está protocolizado y es variable. Los resultados difieren de unos estudios a otros, pues los hay que computan como ingreso prolongado aquellos de más de una semana, para otros más de 10<sup>112</sup> días y otros contemplan más de 12. Además no siempre son altas a domicilio como en nuestro caso. En algunos estudios las altas hospitalarias son en realidad traslados a un hospital de rehabilitación con lo cual es difícil precisar los días de ingreso.

- Otra posible explicación de estos hechos es que, como venimos apuntando, las elevaciones del pro-BNP tengan un origen multifactorial desconocido, en el que la isquemia no es el más importante.

## 7. PRO-BNP Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

### **a) Pro BNP y complicaciones cardíacas**

**Insuficiencia cardíaca:** no se ha encontrado relación entre la insuficiencia cardíaca y el aumento de valores de la razón de pro-BNP ( $p=0,71$ ) (Tabla 22). Sin embargo, cuando analizamos por separado los valores previos ( $p= 0,001$ ) y posteriores ( $p<0,0001$ ) de pro-BNP, éstos presentan un aumento significativo en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca (Tabla 24, Tabla 25). En el caso de la cirugía cardíaca, además de la distensión del ventrículo como estímulo, pueden jugar un papel importante el estrés quirúrgico y la isquemia que se producen con el uso de la circulación extracorpórea. Pro-BNP preoperatorio elevado nos indicaría que el paciente está o estaba entrando en insuficiencia cardíaca en el momento previo a la cirugía y por tanto, la agresión quirúrgica puede descompensarlo.

Cabe señalar que hay una gran variabilidad de los valores de pro-BNP en el grupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca y con grandes elevaciones de pro-BNP postoperatorio. Por ello hay que tener en cuenta la existencia de otros factores que pueden influenciar dicha variabilidad, algunos de los cuales pueden ser desconocidos.

Pro-BNP preoperatorio puede ser útil a la hora de programar la intervención quirúrgica, mientras que en el postoperatorio pro-BNP puede ser útil para el diagnóstico<sup>113</sup> y manejo de la insuficiencia cardíaca con el objetivo de mejorar al paciente disminuyendo sus niveles. No hay estudios suficientes que puedan corroborar esta teoría, haciéndose necesario un estudio prospectivo aleatorizado para comprobar si esta actuación puede disminuir los reingresos y mejorar la morbi-mortalidad en este tipo de pacientes.

Es especialmente llamativo el aumento de pro-BNP postoperatorio en pacientes coronarios y mixtos, ya que probablemente sean los pacientes más

susceptibles a entrar en insuficiencia cardíaca postoperatoria y a los que habría que hacer un seguimiento estrecho (Fig **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**). Estos datos hay que interpretarlos con cautela, puesto que los valores de pro-BNP presentan una gran variabilidad en los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.

En cuanto a la **fibrilación auricular**, los pacientes con ACxFA preoperatoria tienen valores previamente más elevados de pro-BNP<sup>114,115</sup>, lo cual significa que hay dos poblaciones distintas: aquellos pacientes con ACxFA preoperatoria y aquellos pacientes que no la tienen cuyos niveles de pro-BNP previos son más bajos (Fig.13).

Con respecto a **ACxFA postoperatoria**, la razón de pro-BNP toma incluso valores más bajos en aquellos pacientes con ACxFA postoperatoria, aunque las diferencias halladas no son significativas. Atendiendo a pro-BNP preoperatorio y postoperatorio por separado, las medias son ligeramente más elevadas en aquellos pacientes con ACxFA postoperatoria pero las diferencias no son significativas. A diferencia de otros estudios<sup>116</sup>, no podemos afirmar que la elevación de pro-BNP sea útil en la predicción de ACxFA postoperatoria.

En cuanto a los valores aislados de pro-BNP preoperatorio y postoperatorio, hay estudios en la literatura en los que se ha encontrado que las cifras elevadas de pro-BNP preoperatorios son predictores de ACxFA<sup>86,117,118,119</sup>. En nuestro estudio no se confirman dichos hallazgos. Hay que tener en cuenta que la monitorización continua de estos pacientes se realiza sólo durante el ingreso en UCI, y por este motivo podría estar infradiagnosticada la ACxFA postoperatoria, puesto que si el paciente presenta episodios autolimitados éstos podrían no haber sido detectados.

Los pacientes con ACxFA postoperatoria presentan varios factores de riesgo, ya que habitualmente son pacientes de mayor edad, de menor fracción de eyección (la contracción auricular contribuye a un 25 % de la FE) y habitualmente son pacientes valvulares<sup>86</sup>. La aparición de ACxFA postoperatoria se relaciona con cambios intraoperatorios, hemodinámicos, eléctricos e histológicos. Con los resultados que hemos obtenido no podemos afirmar que la determinación de pro-BNP postoperatorio, ni preoperatorio ni su razón, sean de utilidad para establecer que

pacientes están en riesgo de presentar ACxFA, y así poder anticipar las medidas preventivas oportunas.

En el caso de las arritmias malignas como son la taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, encontramos que estos pacientes presentan cifras incluso mayores que aquellos pacientes con fibrilación auricular (Figs.40 y 41). La explicación de este hecho es que son pacientes más inestables y con peores condiciones que el resto. Sin embargo, dada su escasa incidencia, no se ha podido valorar si dichas diferencias son significativas.

Relación pro-BNP y necesidad de **inotropos durante más de 24 horas**: los pacientes con disfunción cardíaca postoperatoria que precisaron inotropos durante más de 24 horas en la UCI parten de cifras de pro-BNP mayores<sup>78</sup> (Fig.34). La relación entre la razón de pro-BNP y tratamiento inotrópico mayor de 24 horas presenta medias más elevadas, esto es, hay mayores aumentos de pro-BNP. Dada la escasa incidencia de esta situación no se ha considerado hacer un test "t". En el estudio de Cuthberston et al, aquellos pacientes con cifras de pro-BNP elevadas precisaron en mayor medida de soporte inotrópico mayor de 24 horas<sup>76</sup>. Hay otros estudios que confirman estos hallazgos como el de Attaran<sup>120</sup> y Eliasdottir<sup>72</sup>.

De la misma manera, en estos pacientes, las cifras de pro-BNP postoperatorio son mayores. Esto coincide con los resultados obtenidos por Nozohoor et al<sup>121</sup>. Donde los pacientes con insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, presentaron los valores más elevados de pro-BNP y precisaron los tratamientos inotrópicos más prolongados.

En el caso de **necesitar BCIAo perioperatorio**, las cifras de BNP previas (preoperatorio o previo a la colocación del balón) son incluso inferiores (Fig.36). Sin embargo éstas aumentan en el postoperatorio. Este es un hallazgo razonablemente esperado, pues el uso de balón de contrapulsación postoperatorio puede estar indicado en algunos casos con problemas de protección miocárdica no relacionados con el estado previo del paciente. Hay estudios que corroboran este hallazgo: *Eliasdottir, Hutfless, Attaran y Norzoor*<sup>72,112,120,121</sup>.

Con respecto al **infarto de miocardio agudo peroperatorio**, las medias de las cifras de pro-BNP pre y postoperatorias son incluso menores (Figs.37 y 38). Sin embargo, hay una mayor amplitud de los rangos de pro-BNP y en estos grupos se encuentran los pacientes con las cifras mayores de pro-BNP. En este caso, cabría dilucidar si aquellos pacientes diagnosticados postoperatoriamente de infarto perioperatorio lo han sufrido realmente, puesto que los valores de corte de troponinas son muy variables en dependencia de la técnica utilizada. Un valor elevado de troponina postoperatoria no es diagnóstico en sí mismo de IAM perioperatorio, por tanto, habría que tener en cuenta la aparición de alteraciones en el ECG (ondas Q, bloqueo de rama izquierda de nueva aparición) así como documentación angiográfica de oclusión de bypass coronario o arteria coronaria, imagen de pérdida de miocardio viable<sup>103</sup>. Para poder dar un poco de respuesta a tanto interrogante, sería necesaria la realización de un estudio con un mayor número de pacientes.

#### **b) Pro-BNP e insuficiencia renal**

La insuficiencia renal postoperatoria depende de varios factores: toxinas endógenas y exógenas, anomalías metabólicas, procesos de isquemia y reperfusión, activación neurohormonal, inflamación, estrés oxidativo, etc. Además, es un factor predictivo de mortalidad, especialmente cuando se precisa de hemodiálisis o hemofiltro<sup>122,123</sup>.

Los pacientes con insuficiencia renal, presentaron valores de la razón de pro-BNP incluso más bajos que aquellos pacientes que no la presentaron aunque estas diferencias no fueron significativas (Tabla 30).

Los valores de pro-BNP preoperatorios son mayores en los pacientes con IR postoperatoria (Fig. 66) y son predictivos de insuficiencia renal (Tabla 32.). El estudio de Patel et al<sup>124</sup> encontró relación entre aquellos pacientes que presentaban BNP preoperatorio más elevado e insuficiencia renal postoperatoria. La explicación está en que son pacientes en insuficiencia cardíaca, es decir, con congestión venosa; esto disminuye el flujo renal y por tanto la emisión de orina. Hay que hacer una



puntualización y es que pro-BNP se influye más que BNP por la función renal del paciente<sup>125</sup>.

En el caso del pro-BNP postoperatorio, a mayor grado de insuficiencia renal postoperatoria, mayores niveles de pro-BNP postoperatorio (Fig.68), resultando estadísticamente significativo para insuficiencia renal postoperatoria ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 34) y concordante con la literatura<sup>126</sup>. El mecanismo más habitual es la hipoperfusión renal durante la cirugía. Sin embargo, hay más riesgo de insuficiencia renal postoperatoria por la congestión venosa secundaria al fallo de bomba, que por la hipotensión arterial propiamente dicha. Además, esto también puede deberse a un mecanismo de contrarregulación del corazón sobre el riñón y no simplemente a una disminución del aclaramiento<sup>127</sup>.

Es decir, si analizamos los valores de la distribución de pro-BNP preoperatorio, observamos que por encima de 2.500 (media + 1 desviación estándar de la muestra de pacientes sin insuficiencia renal) podemos predecir un 50% de los pacientes con insuficiencia renal postoperatoria, asumiendo un error diagnóstico (falso positivo) del 16%. Y si el punto de corte lo ponemos en 4.000 (media + 2 desviaciones estándar de la muestra de pacientes sin insuficiencia renal), podemos predecir un 33% de pacientes con insuficiencia renal, asumiendo un 2,5% de falsos positivos. Es por ello que en estos pacientes sería útil estudiar el papel de una intervención precoz para prevenir la insuficiencia renal postoperatoria. Aunque los cambios y la necrosis tubular aguda ocurren antes, la IR postoperatoria no se manifiesta hasta pasadas 48 horas por la hemodilución que hay con la CEC<sup>122</sup>.

Según el tipo de cirugía ocurre que pro-BNP postoperatorio presenta aumentos mayores con respecto a pro-BNP preoperatorio en los pacientes mixtos, no encontrando valores tan aumentados en aórticos y valvulares, y paradójicamente los pacientes coronarios, sin insuficiencia renal, tienen mayor aumento de pro-BNP postoperatorio que en los pacientes con insuficiencia renal (Fig. 69). En resumen, las causas que dan lugar a los cambios en los valores de pro-BNP parecen tener aquí también un origen multifactorial; existencia o no de insuficiencia renal, isquemia o dilatación del ventrículo, tipo de intervención, etc.

### **c) Pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias**

La razón de pro-BNP presenta unos valores medios muy ligeramente elevados con respecto a los pacientes que no tuvieron complicaciones respiratorias aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Destaca un aumento de los valores de **pro-BNP preoperatorios y postoperatorios** en aquellos pacientes que tuvieron neumonía. En el resto de complicaciones respiratorias no se hallaron diferencias con respecto a aquellos pacientes que no tuvieron complicaciones (Fig.47). Hay estudios que describen que los valores de pro-BNP son más elevados en los pacientes que no se pueden destetar correctamente del respirador, en comparación con aquellos que se extuban fácilmente<sup>128</sup>. El estudio de Krzych et al<sup>108</sup> relaciona los niveles preoperatorios elevados de pro-BNP como predictor de complicaciones de tipo respiratorio y uso prolongado de ventilación mecánica, si bien este estudio tiene la limitación de que se trata sólo de pacientes intervenidos de cirugía coronaria. En nuestra serie fueron pocos los pacientes con ventilación mecánica prolongada, por lo que no hemos podido comprobar esta relación.

Sin embargo, pese a estar elevados los valores de pro-BNP preoperatorios y postoperatorios, no son predictivos para las complicaciones respiratorias (Tabla 36, Tabla 38). Pro-BNP es una hormona peptídica secretada por el miocardio y no por pulmón, y por tanto, puede estar aumentada en pacientes con patología pulmonar que descompense la patología cardíaca. De hecho, pro-BNP es útil en el diagnóstico diferencial de una disnea de causa cardíaca frente a una disnea de causa pulmonar. Por ello, cuando hay complicaciones respiratorias las diferencias encontradas no son significativas.

### **d) Pro BNP y complicaciones infecciosas**

Pro-BNP sufre un aumento de sus valores ante una infección, aunque estas diferencias no son significativas (Tabla 42). Pro-BNP preoperatorio está aumentado en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía y fiebre sin foco, ya que son condiciones que de alguna manera pueden alterar la hemodinámica del paciente.

Sin embargo, prácticamente no hay diferencia entre aquellos pacientes que no presentaron infección y aquellos pacientes con infección de la herida o del tracto urinario (Fig. 50). Se ha descrito en la literatura la relación de niveles elevados de pro-BNP con endocarditis infecciosa, de manera que, a niveles más elevados de pro-BNP, peor pronóstico con mayor mortalidad y mayor necesidad de cirugía urgente. La elevación de los niveles de pro-BNP se correlaciona con la existencia de fallo cardíaco<sup>129</sup>. Los pacientes con insuficiencia cardíaca previa tienen una mayor morbimortalidad y son pacientes que van a tener un ingreso más prolongado. Pese a haber una relación entre los valores de pro-BNP preoperatorio e infección ésta no es predictiva (Tabla 44).

Pro-BNP preoperatorio no es predictor de infección aunque sus valores se encuentren aumentados. Dicha infección puede ser causa de descompensación cardíaca, y por tanto, podría elevar de manera indirecta los niveles de pro-BNP.

Pro-BNP postoperatorio aumenta más en pacientes con neumonía, y en menor medida en pacientes con infección del tracto urinario y fiebre sin foco. Estas circunstancias pueden precipitar una descompensación cardíaca. Además, son factores que alargan el ingreso del paciente. Los aumentos de pro-BNP postoperatorio ante la existencia de una complicación de tipo infeccioso son estadísticamente significativos ( $p=0,002$ ) (Tabla 46).

#### **e) Pro-BNP y complicaciones tardías**

Como complicaciones tardías hemos considerado aquellas que han ocurrido entre el primer mes tras la intervención y el año. Dichas complicaciones son muy variadas y de distintas entidades. Los valores de pro-BNP preoperatorios están notablemente aumentados en aquellos pacientes que posteriormente precisaron marcapasos, presentaron insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria o ictus (Fig.52).

En el caso de pro-BNP postoperatorio los valores más altos se encontraron los mismos supuestos que con el pro-BNP preoperatorio y además en el síndrome coronario agudo (Fig. 53).

Para la razón de pro-BNP no hay diferencias significativas entre aquellos pacientes que han tenido complicaciones tardías de cualquier tipo y los que no las han tenido. Por otra parte, realizando un ANOVA observamos que los valores de pro-BNP preoperatorio y postoperatorio no son un factor predictivo de complicaciones tardías de cualquier tipo (Tabla 51, Tabla 54). La incidencia de complicaciones tardías en la muestra es baja y sería interesante la realización de un estudio que incluya a un mayor número de pacientes.

## **8. PRO-BNP Y ÉXITUS**

No se han observado diferencias significativas entre pacientes con mortalidad precoz y sus valores de pro-BNP preoperatorios ni con la razón de pro-BNP. Sin embargo, la media de valores de pro-BNP postoperatoria es más elevada en aquellos pacientes que fallecieron (Fig.79).

Los valores tanto previos como postquirúrgicos de pro-BNP fueron más elevados en aquellos pacientes que fallecieron durante el primer año. Sin embargo, no hay correlación entre pro-BNP y éxitus, posiblemente debido a las diferentes causas del éxitus<sup>130</sup>.

## 9. SÍNTESIS FINAL

La razón de pro-BNP no ha resultado útil como factor predictor de morbilidad en el paciente operado de cirugía cardíaca. Pro-BNP preoperatorio y postoperatorio pueden aportar más información en su uso por separado especialmente para insuficiencia cardíaca y renal. Sin embargo, el comportamiento de estos péptidos es diferente según el tipo de cirugía. Es por ello que sería muy interesante, en el futuro, continuar esta línea de investigación según las diferentes intervenciones y/o tipos de cirugía, programada o urgente.

Como corolario de lo anterior, no se han realizado curvas ROC para morbilidad debido a la gran variabilidad de las determinaciones de pro-BNP, no asociadas específicamente a efectos adversos o complicaciones y el distinto comportamiento de los subgrupos quirúrgicos. Asimismo, tampoco se ha podido predecir la mortalidad por falta de asociación y por el escaso número de fallecimientos, ya que no tiene suficiente poder estadístico.

La razón entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio, presenta una gran variabilidad, de modo que la curva de los datos de pro-BNP en pacientes sin complicaciones se solapa en la mayoría de las veces a la curva de los datos de valores de pro-BNP en los pacientes que han tenido complicaciones postoperatorias en cirugía cardíaca. Esto hace imposible establecer un punto de corte que pueda discriminar el riesgo de aparecer o no complicaciones en función de la elevación o no de pro-BNP, lo que frustra nuestra hipótesis de trabajo. Esta variación es multifactorial: isquemia, distensión, y otros factores desconocidos que explicarían mejor su enorme variabilidad

Por tanto, será necesario realizar estudios aleatorizados según los distintos tipos de cirugía cardíaca, para una mejor valoración del potencial predictivo del pro-BNP en la morbimortalidad de la cirugía cardíaca.

## **Capítulo VI: CONCLUSIONES**

1ª. La razón de pro-BNP postoperatorio /pro-BNP preoperatorio no sirve como predictor de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva.

2ª. En la mayor parte de los pacientes la cirugía cardíaca induce un aumento, muy variable, de los valores postoperatorios de pro-BNP respecto a los preoperatorios.

3ª. Valores elevados de pro-BNP preoperatorios se correlacionan con una mayor incidencia de disfunción cardíaca e insuficiencia renal postoperatorias, no siendo esta elevación específica.

4ª. Los pacientes que presenten niveles de pro-BNP postoperatorio elevados tienen más probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y complicaciones infecciosas en el postoperatorio. Sin embargo, no existe punto crítico de corte.

5ª. No se ha podido establecer una escala de riesgo de los valores de pro-BNP postoperatorios para predecir el riesgo de morbimortalidad postcirugía cardíaca.

6ª. No se ha encontrado correlación entre las variaciones de pro-BNP, troponinas y Euroscore II.

7ª. Los datos de nuestro estudio apoyan la hipótesis del origen multifactorial de la variabilidad de pro-BNP, siendo la isquemia un factor más pero no determinante.

8ª. Pro-BNP tiene un comportamiento distinto según el tipo de cirugía.

## **Capítulo VII: ANEXOS**



## **ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

### **FILIACIÓN**

Nombre \_\_\_\_\_ n° Historia \_\_\_\_.

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Género:  hombre  mujer

### **PREOPERATORIO**

Fecha ingreso \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_ (kg) Talla \_\_\_\_ (cm)

Ritmo  sinusal  ACxFA crónica  MCP dependiente  MCP no dependiente

#### **Factores de riesgo cardiovascular**

- HTA  Enf. cerebrovascular  
 DM tto ADO  Tabaquismo:  activo  exfumador  
 DM tto Insulina  Antecedentes familiares de cardiopatía

#### **Otros** \_\_\_\_\_

#### **Antecedentes patológicos**

- Arteriopatía periférica  IAM reciente antiguo  
 Enfermedad pulmonar crónica  Trastorno de movilidad del paciente  
 Endocarditis

#### **Parámetros analíticos (preop)**

Creatinina \_\_mg/dL Aclaramiento de creatinina \_\_\_\_.

Hemoglobina \_\_mg/dL Hematocrito \_\_% Plaquetas \_\_\_\_.

Pro BNP \_\_ pgrs / mL.

#### **Tratamiento previo**

- Anticoagulante  Antiagregante  Heparina  
 Betabloqueante  IECA  Nitritos

#### **Clínica**

NYHA  I  II  III  IV CCS  I  II  III  IV

Estado crítico preoperatorio  Euroscore II

#### **ECO** \_\_\_\_\_

FE \_\_% PAP \_\_\_\_.

**Cateterismo:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**INTERVENCIÓN**

Fecha \_\_\_\_\_ .

**Grado urgencia:**  electiva  urgente**BCIAO peroperatorio**  si  no**Tipo cirugía** Recambio V aórtico  Cirugía coronaria Recambio V mitral  Cirugía Mixta Polivalvular  Cirugía de aorta Miscelánea**CEC:** Tiempo CEC \_\_\_min tiempo clampaje \_\_\_min**POSTOPERATORIO****F ingreso UCI** \_\_\_\_ . **F alta UCI** \_\_\_\_ . **F alta hospital** \_\_\_\_ .**Reintervención**  no  sangrado  mediastinitis  endocarditis precoz**Transfusión concentrados de hematíes** \_\_\_\_\_ .**Bioquímicos**

Creatinina \_\_\_\_ Troponina 6 hrs \_\_\_\_ Troponina 24 hrs \_\_\_\_ .

Pro BNP \_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Hto \_\_\_\_ .

**Arritmias postoperatorias:** ACxFA  Taquicardia ventricular  Fibrilación ventricular  Bloqueo A-V completo**Soporte** Inotropos > 24 hrs Días de VM \_\_\_\_ .  BCIAo > 24 horas**Fecha éxitus** \_\_\_\_ .**Complicaciones**  

---

## LISTA DE TABLAS

|   |     |
|---|-----|
| <i>Tabla 1: características BNP y pro-BNP</i> .....   | 20  |
| <i>Tabla 2: comparativa de péptidos natriuréticos</i> .....   | 22  |
| <i>Tabla 3: tamaños de muestra para regresión logística univariante</i> .....                         | 56  |
| <i>Tabla 4: peso y talla de los pacientes a estudio</i> .....   | 60  |
| <i>Tabla 5: fármacos que tomaban los pacientes a estudio</i> .....                                    | 63  |
| <i>Tabla 6: analítica preoperatoria</i> .....   | 64  |
| <i>Tabla 7: Euroscore II. Medias en total y por sexos</i> .....                                       | 67  |
| <i>Tabla 8: medias de los tiempos quirúrgicos</i> .....   | 69  |
| <i>Tabla 9: distribución frecuencias pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio</i> .....           | 71  |
| <i>Tabla 10: estadística descriptiva de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio</i> .....        | 71  |
| <i>Tabla 11: medias y desviaciones de la analítica postoperatoria</i> .....                           | 72  |
| <i>Tabla 12: distribución IC según tipo de cirugía</i> .....  | 75  |
| <i>Tabla 13: complicaciones postoperatorias tardías</i> .....   | 84  |
| <i>Tabla 14: test ANOVA para razón de pro-BNP y Euroscore II</i> .....                                | 87  |
| <i>Tabla 15: tabla de medias de razón pro-BNP post/pro-BNP pre y Euroscore II categorizado</i> .....  | 87  |
| <i>Tabla 16: test FISHER para razón de pro-BNP y Euroscore II por categorías</i> .....                | 88  |
| <i>Tabla 17: test "t" para pro-BNP post/pro-BNP pre y lesiones coronarias</i> .....                   | 89  |
| <i>Tabla 18: parámetros pro-BNP post/pro-BNP pre y lesiones coronarias</i> .....                      | 89  |
| <i>Tabla 19: test ANOVA para razón de pro-BNP y tipo de cirugía</i> .....                             | 90  |
| <i>Tabla 20: información de grupo para razón de pro-BNP y tipos de cirugía</i> .....                  | 90  |
| <i>Tabla 21: test de Fisher para razón de pro-BNP y tipo de cirugía</i> .....                         | 91  |
| <i>Tabla 22: test "t" para razón de pro-BNP e IC</i> .....  | 92  |
| <i>Tabla 23: información de grupo para razón de pro-BNP e IC</i> .....                                | 92  |
| <i>Tabla 24: test "t" pro-BNP preoperatorio e Insuficiencia cardiaca</i> .....                        | 93  |
| <i>Tabla 25: información de grupo para pro-BNP preoperatorio e IC</i> .....                           | 93  |
| <i>Tabla 26: test "t" Pro-BNP postoperatorio e IC</i> .....   | 94  |
| <i>Tabla 27: información de pro-BNP postoperatorio e IC</i> .....                                     | 94  |
| <i>Tabla 28: test "t" para razón de pro-BNP y ACxFA postoperatoria</i> .....                          | 96  |
| <i>Tabla 29: información de grupo de pro-BNP y ACxFA postoperatoria</i> .....                         | 96  |
| <i>Tabla 30: test "t" para razón de pro-BNP e insuficiencia renal</i> .....                           | 98  |
| <i>Tabla 31: información de grupo para razón de pro-BNP e insuficiencia renal</i> .....               | 98  |
| <i>Tabla 32: test "t" de pro-BNP preoperatorio e Insuficiencia renal</i> .....                        | 99  |
| <i>Tabla 33: información de grupo para pro-BNP preoperatorio e IR</i> .....                           | 99  |
| <i>Tabla 34: pro-BNP postoperatorio e Insuficiencia renal. t-test</i> .....                           | 100 |
| <i>Tabla 35: información de grupo de pro-BNP postoperatorio e Insuficiencia renal</i> .....           | 100 |
| <i>Tabla 36: test "t" para razón de pro-BNP y complicaciones respiratorias</i> .....                  | 102 |
| <i>Tabla 37: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones respiratorias</i> .....      | 102 |
| <i>Tabla 38: test "t" de pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias</i> .....               | 103 |
| <i>Tabla 39: información de grupo para pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias</i> ..... | 103 |
| <i>Tabla 40: test "t" de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias</i> .....              | 104 |
| <i>Tabla 41: información de grupo de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias</i> .....  | 104 |
| <i>Tabla 42: test "t" para razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas</i> .....                    | 105 |
| <i>Tabla 43: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas</i> .....        | 105 |
| <i>Tabla 44: test "t" de pro-BNP preoperatorio e Infección</i> .....                                  | 106 |

|   |     |
|---|-----|
| <i>Tabla 45: información de grupo de pro-BNP preoperatorio e infección.</i>                   | 106 |
| <i>Tabla 46: test "t" de pro-BNP postoperatorio e infección.</i>                              | 107 |
| <i>Tabla 47: información de grupo para pro-BNP postoperatorio e infección.</i>                | 107 |
| <i>Tabla 48: ANOVA para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.</i>                        | 108 |
| <i>Tabla 49: información de grupo para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.</i>         | 108 |
| <i>Tabla 50: test de Fisher para razón de pro-BNP y complicaciones tardías.</i>               | 109 |
| <i>Tabla 51: test ANOVA para pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>     | 109 |
| <i>Tabla 52: medias de pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>           | 109 |
| <i>Tabla 53: test Fisher para pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>    | 110 |
| <i>Tabla 54: test ANOVA pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>         | 110 |
| <i>Tabla 55: medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>          | 110 |
| <i>Tabla 56: test de Fisher pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares.</i>     | 111 |
| <i>Tabla 57: test "t" para razón de pro-BNP y éxitus.</i>                                     | 111 |
| <i>Tabla 58. Información de grupo razón de pro-BNP y éxitus.</i>                              | 111 |
| <i>Tabla 59: matriz de correlación pro-BNP post/pro-BNP preoperatorio.</i>                    | 113 |
| <i>Tabla 60: matriz de correlación troponinas, pro-BNP y lesiones coronarias.</i>             | 114 |
| <i>Tabla 61: matriz de correlación troponinas, pro-BNP cuando no hay lesiones coronarias.</i> | 114 |
| <i>Tabla 62: matriz de correlación de razón de pro-BNP y tiempos quirúrgicos.</i>             | 115 |
| <i>Tabla 63: matriz de correlación pro-BNP y días de ingreso.</i>                             | 115 |
| <i>Tabla 64: regresión logística IC.</i>  | 116 |
| <i>Tabla 65. modelo logístico de coeficientes para IC.</i>                                    | 116 |

## **LISTA DE ILUSTRACIONES**

|   |    |
|---|----|
| 1. Estructura molecular del BNP. ....   | 18 |
| 2. Metabolismo de pre-pro-BNP. ....   | 19 |
| 3. Acciones de BNP; ANP y Sistema Renina Angiotensina. ....                                       | 21 |
| 4: Edad de los pacientes intervenidos.....  | 59 |
| 5. Edad de pacientes varones. ....  | 60 |
| 6. Edad en pacientes del sexo femenino. ....  | 60 |
| 7. Diabetes. ....   | 61 |
| 8. HTA. ....  | 61 |
| 9. Tabaquismo. ....   | 61 |
| 10. Enfermedad cerebro-vascular.....  | 61 |
| 11. EPOC. ....  | 62 |
| 12. Dislipemia. ....  | 62 |
| 13. Prevalencia de ACxFA en la población a estudio. ....  | 62 |
| 14. Prevalencia de IAM en los pacientes a estudio.....  | 63 |
| 15. Número de fármacos por paciente. ....   | 64 |
| 16. Grado NYHA de los pacientes. ....   | 65 |
| 17. Grado CCS de los pacientes.....   | 65 |
| 18. Fracción de eyección por grupos. ....   | 66 |
| 19. Grados de hipertensión arterial pulmonar. ....  | 66 |
| 20. Pacientes con cardiopatía isquémica. ....   | 66 |
| 21. Comparativa Euroscore II según sexos. ....  | 67 |
| 22. BNP preoperatorio según categorías de riesgo de Euroscore II.....                             | 68 |
| 23. BNP postoperatorio según categorías de riesgo de Euroscore II. ....                           | 68 |
| 24. Distribución de los distintos tipos de cirugía. ....  | 69 |
| 25: Gráfico de dispersión de pro-BNP preoperatorio en relación al postoperatorio. ....            | 70 |
| 26. Razón entre pro-BNP postoperatorio y pro-BNP preoperatorio. ....                              | 71 |
| 27. Box-plot de pro-BNP pre y postoperatorios. ....   | 72 |
| 28. Concentrados de hematíes por paciente. ....   | 73 |
| 29. Transfusión de pool de plaquetas por paciente.....  | 73 |
| 31. Razón pro-BNP post/pro-BNP pre en los individuos con/sin IC.....                              | 74 |
| 30. Pacientes con insuficiencia cardíaca postoperatoria.....                                      | 74 |
| 32. Razón de pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio en función de la IC. ....               | 75 |
| 33. Razón pro-BNP según grado funcional NYHA. ....  | 75 |
| 34. Necesidades de inotropos durante más de 48 horas.....   | 76 |
| 35. pro-BNP preoperatorio y necesidad de inotropos > 24 horas. ....                               | 76 |
| 36. pro-BP preoperatorio y BCIAo.....   | 77 |
| 37. Pro-BNP preoperatoria y su capacidad para predecir infarto de miocardio perioperatorio. ....  | 77 |
| 38. Pro-BNP postoperatoria y su capacidad para predecir infarto de miocardio perioperatorio. .... | 78 |
| 39. Gráfico sectorial de arritmias postoperatorias.....   | 78 |
| 40. Pro-BNP preoperatorio y arritmias postoperatorias.....  | 79 |
| 41. Pro-BNP postoperatorio y arritmias postoperatorias. ....                                      | 79 |
| 42. Complicaciones renales postoperatorias. ....  | 80 |
| 43. Razón de pro-BNP e Insuficiencia renal. ....  | 80 |
| 44. Pro-BNP preoperatorio e insuficiencia renal.....  | 80 |
| 45. Pro-BNP postoperatorio e insuficiencia renal. ....  | 81 |

|  |     |
|--|-----|
| 46. Complicaciones respiratorias postoperatorias. ....   | 81  |
| 47. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias. ....   | 82  |
| 48. Pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias. ....  | 82  |
| 49. Complicaciones infecciosas postoperatorias. ....   | 83  |
| 50. Pro-BNP preoperatorio y su capacidad de predecir complicaciones infecciosas. ....                  | 83  |
| 51. Pro-BNP postoperatorio y su capacidad de predecir complicaciones infecciosas postoperatorias. .... | 84  |
| 52. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones tardías. ....   | 85  |
| 53. Pro-BNP postoperatorio y complicaciones tardías. ....  | 85  |
| 54. Pro-BNP preoperatorio y éxitus. ....   | 86  |
| 55. Pro-BNP postoperatorio y éxitus. ....  | 86  |
| 56. Razón de pro BNP según categorías de Euroscore II. ....  | 88  |
| 57. Razón de pro-BNP y lesiones coronarias. ....   | 89  |
| 58. Pro-BNP postoperatorio/pro-BNP preoperatorio y tipos de cirugía. ....                              | 91  |
| 59. Medias de razón pro-BNP post/pro-BNP pre en relación a IC postoperatoria. ....                     | 92  |
| 60: Pro-BNP preoperatorio medias según IC. ....  | 93  |
| 61. Pro-BNP postoperatorio, medias según IC. ....  | 94  |
| 62 . Ratio pro-BNP post/pro-BNP pre según los distintos tipo de cirugía y la IC postoperatoria. ....   | 95  |
| 63. Razón pro-BNP y ACxFA. ....  | 96  |
| 64. Razón de pro-BNP y necesidad de inotropos > 48 horas. ....   | 97  |
| 65. Razón pro-BNP y necesidad de BCIAo. ....   | 97  |
| 66. Razón pro-BNP e I Renal postoperatorio. ....   | 98  |
| 67. Medias de pro-BNP preoperatorio e insuficiencia renal. ....  | 99  |
| 68: Insuficiencia renal y pro-BNP postoperatorio: medias. ....   | 100 |
| 69. Ratio pro-BNP post/pro-BNP pre según los distintos tipo de IQ y la I Renal postoperatoria. ....    | 101 |
| 70. Razón de pro-BNP y complicaciones postoperatorias. ....  | 102 |
| 71. Medias pro-BNP preoperatorio y complicaciones respiratorias. ....                                  | 103 |
| 72: Medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones respiratorias. ....                              | 104 |
| 73. Razón de pro-BNP y complicaciones infecciosas. ....  | 105 |
| 74. Medias de pro-BNP preoperatorio e infección. ....  | 106 |
| 75: Medias de pro-BNP postoperatorio e infección. ....   | 107 |
| 76. Razón de pro-BNP y complicaciones cardíacas y pulmonares. ....                                     | 108 |
| 77. Pro-BNP preoperatorio y complicaciones cardiopulmonares. ....                                      | 109 |
| 78. Medias de pro-BNP postoperatorio y complicaciones cardiopulmonares. ....                           | 110 |
| 79. Razón de pro-BNP y éxitus. ....  | 112 |

## **Capítulo VIII: BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Maisel A, Hollander J, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3):1328-1333.
- <sup>2</sup> Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-Type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med* 2004; 350: 647-654.
- <sup>3</sup> Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-Type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (4): 635 – 641.
- <sup>4</sup> Al-Barjas M, et al. How can the role of Nterminal pro B natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur J Heart Fail* 2004; 3(1):51.
- <sup>5</sup> Roques F, Nashef SAM; Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European Cardiac Surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:816-823.
- <sup>6</sup> Nashef SA, Roques F, Shareples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734 - 44.
- <sup>7</sup> De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- <sup>8</sup> Davidson NC, Naas AA, Hanson JK et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.



- 
- <sup>9</sup> Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260.
- <sup>10</sup> Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Reser*. 1999; 31: 487-498.
- <sup>11</sup> Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78 -81.
- <sup>12</sup> Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57: 131-140.
- <sup>13</sup> Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-Type natriuretic peptide in the general community determinantes and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (2): 345-353.
- <sup>14</sup> Worster A, Balion CM, Hill SA et al. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: A systematic review. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 250-259.
- <sup>15</sup> Mc Cullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; (4): S 13 – S19.
- <sup>16</sup> Stein B, Levin R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J*. 1998; 35: 914 – 923.
- <sup>17</sup> Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: 1684 –1689.
- <sup>18</sup> Struthers AD: Ten years of natriuretic peptide search: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *Br Med J* 1994; 308: 1615 – 1619.
- <sup>19</sup> Maisel A. B-Type natriuretic peptide levels: a potential novel “White count” for congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001; 7: 183 – 193.

- 
- <sup>20</sup> De Lemos JA, McGuire DK, Dranzner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316 – 322.
- <sup>21</sup> Webber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical practice. *Heart* 2006; 92: 843- 849.
- <sup>22</sup> Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC et al. BNP Consensus panel 2004: A clinical Approach for the Diagnostic, Prognostic, Screening, Treatment Monitoring, and Therapeutic Roles of natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *Cong Heart Fail* 2004; 10 (3):1-30.
- <sup>23</sup> Dal K, Ata N, Yavuz B, Sen O, Deveci OS, Aksoz Z, Yildirim AM et al. The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiol J* 2014;21 (3): 252-256.
- <sup>24</sup> Jafri L, Kashif W, Tai J, Siddiqui I, Azam I, Shahzad H, Ghani F. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. *Nephrology* 2013; 14: 117-127.
- <sup>25</sup> Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; (6): 289-293.
- <sup>26</sup> Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C et al. Comparative Impact of multiple biomarkers and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2006; 114: 201-208.
- <sup>27</sup> Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA: Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47 (3): 287-296.
- <sup>28</sup> Gustafsson F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3: 141-146.

- <sup>29</sup> Seino Y, Ogawa A, Yamashita T et al. Application of NT-pro-BNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.
- <sup>30</sup> Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG, et al: Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21(3): 170 – 179.
- <sup>31</sup> Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (3): 161 – 167.
- <sup>32</sup> Cardarelli R, Lumicao TG. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16:327-33.
- <sup>33</sup> Perna ER. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación del riesgo de la insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca* 2007; 2(2): 55-61.
- <sup>34</sup> Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Eng J Med* 2004; 350 (7); 655-653.
- <sup>35</sup> Januzzi JL, Camargo CA, Awaruddin S, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro BNP Investigation of dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948 - 954.
- <sup>36</sup> Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Cardiac Fail* 2005; 5 (11): 15-20.

- <sup>37</sup> Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Should N-terminal probrain natriuretic peptide be routinely measured at admission in patients with acutely decompensated heart failure for long term risk stratification? *Eur Heart J* 2006; 27: 854.
- <sup>38</sup> Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the proBNP Investigation of dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. *Am Heart J* 2006; 151: 48 - 54.
- <sup>39</sup> Maisel A, Hollander JE, Guss D, Mc Cullough P, Nowak R, Green G, Satlzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R. Primary results of the 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 Cardiol.* 2004;44 (6): 1328 - 1333.
- <sup>40</sup> Brenden CK, Hollander J, Guss D, Mc Cullough P, Nowak R, Green G, Satlzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R, Maisel AS. Gray zone BNP Levels in heart failure patients in the emergency department: Results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *Am Heart J* 2006; 151: 1006-1011.
- <sup>41</sup> Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman S, Dargie H, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK Natriuretic peptide study. *J.E.heart.* 2005; 7: 537-541.
- <sup>42</sup> Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to improve Outcome in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1733-9.

- <sup>43</sup> Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H et al. PONTIAC (NT-proBNP Selected Prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease. *JACC* 2013; 62: 1365-72.
- <sup>44</sup> Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
- <sup>45</sup> Balion CM, McKelvie RS, Reichert et al. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure: Is BNP or NT-pro-BNP a useful assessment tool? *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 266-276
- <sup>46</sup> Januzzi JL; Troughton R. Are serial BNP Measurements Useful in Heart failure Management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in Heart Failure management. *Circulation* 2013; 127: 500-508.
- <sup>47</sup> Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. results from the BATTLESCARRED (NT-Pro-BNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 53 - 60.
- <sup>48</sup> Desai AS. Are serial BNP measurements Useful in Heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are not useful in Herat Failure Management: the art of medicine remains long. *Circulation* 2013, 127: 509-516.
- <sup>49</sup> Monin JL, Lacellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et I. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009; 120:69-75.
- <sup>50</sup> Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J. Prognostic Value of NT-ProBNP and an Adapted Monin Score in Patients with asymptomatic Aortic Stenosis. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67(1): 52-57.

- 
- <sup>51</sup> Kusumoto A, Miyata M, Kubozono T et al. Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides. *J Cardiol* 2012; 59 (2): 202-208.
- <sup>52</sup> Oremus M, Raina PS, Santaguida P et al. A systematic review of BNP as a predictor of prognosis in persons with coronary artery disease. *Clinical Biochemistry* 2008;41: 260-265.
- <sup>53</sup> Higa C, Cohen MG, Zuanich E et al. Propéptido natriurético tipo B N-terminal: un predictor de mal pronóstico en síndromes coronarios sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2005; 73: 257-263.
- <sup>54</sup> Castro LRA, Alencar MCN, Barbosa MM et al. Nivel de NT-proBNP en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97 (6): 454-461.
- <sup>55</sup> Masson S, Latini R, Anand IS. An update on cardiac troponins as circulating biomarkers in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7:15-21.
- <sup>56</sup> Lasocki S, Provenchère S, Bénessiano J, Vicault E, Lecharny JB, Desmonts JM, Dehoux M, Phillip I. Cardiac Troponin I is an independent Predictor of In-Hospital Death after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 405 - 11.
- <sup>57</sup> Dernellis J, Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart* 2006; 92: 1645-1650.
- <sup>58</sup> Ryding A, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic Value of Brain Natriuretic >Peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Am J Anesth* 2009; 311-319.
- <sup>59</sup> Cuthberston BH, Amiri AR, Croal BL, Rajagopalan S, Alozairi O, Brittenden J, Hillis GS. Utility of B-Type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 99: 170-6.

- 
- <sup>60</sup> Messer PB, Singh R, McAuley FT, Handley G, Peaston B, Snowden CP. The use of N-Terminal pro-B type natriuretic peptide in a pre-operative setting to predict left ventricular systolic dysfunction on echocardiogram. *Br J Anesth* 2007; 63: 482-87.
- <sup>61</sup> Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk in major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
- <sup>62</sup> Choi JH, Cho DK, Song YB, Hahn JY, Choi S, Gwon HC, Kim DK, Lee SH, Oh JK, Jeon ES. Preoperative NT-proBNP and CRP predict perioperative major cardiovascular events in non-cardiac surgery. *Heart* 2010; 96:56-62.
- <sup>63</sup> Biccard BM, Naidoo P. The role of brain natriuretic peptide in prognostication and reclassification of risk in patients undergoing vascular surgery. *Br J Anesth* 2011; 66: 379-385.
- <sup>64</sup> Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, Schutt RC, et al. The prognostic value of preoperative and postoperative B-type natriuretic peptides (BNP and NT pro BNP) in patients having noncardiac surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (2): 170-180.
- <sup>65</sup> Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, de Jonge R, Karagiannis SE, Vidakovic R, Poldermans R. Plasma N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart* 2007; 93: 226-231.
- <sup>66</sup> Goei D, Van Kuijk JP, Flu WJ et al. Usefulness of repeated N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery. *Am J Cardiol* 2011; 107: 609 - 614.

- 
- <sup>67</sup> Bolliger D, Seeberger M, Lurati Buse GA et al. A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg* 2009; 108: 1069-75.
- <sup>68</sup> Pili-Floury S, Ginet M, Saunier L, Besch G, Bartholin F, Chpard R et al. Preoperative plasma B-Type natriuretic peptide (BNP) identifies abnormal transthoracic echocardiography in elderly patients with traumatic hip fracture. *Int. J. Care Injured* 2012; (43): 811 - 816.
- <sup>69</sup> Chong CP, Ryan JE, Van Gaal WJ, Lam QT, Sinnapu RN, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Usefulness of N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery. *Am J Cardiol.* 2010; 106 (6): 865-72.
- <sup>70</sup> Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Grosse Hartlage M, Rothrnburger M, Wirtz S, Scheld HH, Brodner G, Walter M. A-Type and B-Type Natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98: 11 - 19.
- <sup>71</sup> Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier Z, Desmonts JM et al. Plasma Brain natriuretic peptides and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery. Association with postoperative cardiac dysfunction and 1 year mortality. *Crit Care Med* 2006; Vol 34 (4): 995-1000.
- <sup>72</sup> Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 182-187.
- <sup>73</sup> Fox A, Shernan SK, Collard CD, Liu KY, Aranki SF, De Santis SM, Jarolim P, Body S. Preoperative B-type natriuretic peptide independently predicts ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136 (2): 452 – 461.



- 
- <sup>74</sup> Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, Belloni I, Biselli C, Rosica C, Guarracino F, Marino G, Zangrillo A. N-terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23 (2): 147-150.
- <sup>75</sup> Filsoufi F, Rahmanian PB, Salzberg S, von Harbou K, Bodian CA, Adams DH. B-type Natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing mitral valve surgery. *J Card Surg* 2008; 23: 600-605.
- <sup>76</sup> Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Cairns Smith W, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2009; 103. 647-653.
- <sup>77</sup> Litton E, Ho KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41 (3): 525-534.
- <sup>78</sup> Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberj Ö , Hakanson E, Wakther S, Svedjeholm R. EuroSCORE II and N-terminal pro-B\_type natriuretic peptide for risk evaluation: an observational longitudinal study in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):75-82.
- <sup>79</sup> Mitchell J, Webb ST. Is brain natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12: 467-472.
- <sup>80</sup> Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-253.
- <sup>81</sup> Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, Von Harbou K, Gass A, Pinney SP, Carpentier A, Adams DH. High Risk Mitral Valve surgery: Perioperative Hemodynamic Optimization with Nesiritide (BNP). *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 502-506.

- 
- <sup>82</sup> Beaver TM, Winterstein A, Hess PJ, Martin TD, Arnaoutakis GJ, Peng YG, Ejaz AA. Nesiritide Following Maze and Mitral Valve Surgery. *J Card Surg* 2008; 23: 431-436.
- <sup>83</sup> O'Connor CM, Starling RC, Hernández AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Kornajda M, Massie BM, McMurray JJV, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32-43.
- <sup>84</sup> Suttie S, Mofidi Ri, Mc Callum R, Christie S, Flett M, Nagy J, Griffiths G, McLeod S, Struthers A and Stonebridge P. Immediately postoperative B-Type Natriuretic peptide and its predictive value. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 248- 255.
- <sup>85</sup> Messer PB, Singh R, McAuley FT, Handley G, Beaston B, Snowden CP. The use of N-terminal pro-B Type Natriuretic Peptide in a pre-operative setting to predict left ventricular systolic dysfunction on echocardiogram. *Anaesthesia* 2008. 63: 482-487.
- <sup>86</sup> Hernández-Leiva E, Dennis R, Isaza D, Umaña JP: Hemoglobin and B-Type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: a prospective cohort analytic study. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 170-183.
- <sup>87</sup> Shang C. B-Type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open heart* 2014; 1: e000105.
- <sup>88</sup> Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association.
- <sup>89</sup> Boletín Oficial del Estado de 14 de diciembre de 1999, núm. 298
- <sup>90</sup> Boletín Oficial del Estado de 29 de abril de 1986, núm. 102.
- <sup>91</sup> Chien TI, Chen HH, Kao JT. Comparison of Abbot AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNP and NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2006; 369:95-99.

- <sup>92</sup> Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- <sup>93</sup> Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- <sup>94</sup> Hsieh F. Sample size tables for logistic regression. *Statistics in Medicine* 1989; 8: 795-802.
- <sup>95</sup> Ferreira-González I. Puesta al día: síndromes coronarios agudos (I): epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67(2): 139-144.
- <sup>96</sup> Bertomeu V , Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Suppl*. 2008;8:2E-9E.
- <sup>97</sup> Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
- <sup>98</sup> Medrano Albero MJ, Boix Martinez R, Cerrato Crespán E, Ramirez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15.
- <sup>99</sup> Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández Cruz A; Muñiz J, Reviriego B, Rigo F: Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol* 2008: 1030-1040.
- <sup>100</sup> Royo Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Millán Núñez-Cortés J, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, Guijarro Herráiz C, De Pablo Zarzosa C, Pedro-Botet Montoya J, de Santiago Nocito A. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. *Medicina clínica* 2011; 137: 1-13.

- 
- <sup>101</sup> Miravittles M, Soriano JB; García- Rio F, Muñoz L, Duran-tauleria E, Sánchez G, Sobradillo V, Ancochea J. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-868.
- <sup>102</sup> Preeshagul I, Gharbaran R, Jeong KH, Abdel-Razek A, Lee LY, Elman E, Shu S. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries. *J cardioth Surg* 2013; 8: 176-188.
- <sup>103</sup> Januzzi JL. Troponin testing after cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009; 1 (3): 22-32.
- <sup>104</sup> Singh S, Kapoor A, Agarwal SK, Pande S, Sinha A, Rai H. Differential release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing valve replacement surgery. *J Card Surg* 2014; 29: 134-140.
- <sup>105</sup> Lurati Buse GA, Bolliger D, Seeberger E, Kasper J, Grapow M, Koller MT, Seeberger MD, Filipovic M. Troponin T and B-Type natriuretic peptide after on-pump cardiac surgery. Prognostic impact on 1 month mortality and major cardiac events after adjustment for postoperative complications. *Circulation* 2014; 130: 948-957.
- <sup>106</sup> Comignani P, Varela MP, Pera de Jordi M, Diez M, Intile D, Arzani Y, Herman L, Favaloro R. Utilidad del péptido natriurético cerebral para predecir complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca. *Rev Conarec* 2006; 87 (22): 255-258.
- <sup>107</sup> Bail DH, Ziemer G. Brain natriuretic peptide in Cardiac Surgery: Influence of aprotinin. *Int J Cardiol* 2009; 136 (2): 227-228.
- <sup>108</sup> Krzych LJ, Szurlej D, Kolodziej T, Machej L, Weglarzy A, Blach A, Wilczynski M, Wos S, Bochenek A. Diagnostic accuracy of preoperative NT-proBNP level in predicting short-term outcomes in coronary surgery: a pilot study. *Kardiol Pol* 2011; 69,11: 1121-1127.
- <sup>109</sup> Reyes G, Forés G, Rodríguez-Abella H, Cuerpo G, Vallejo JL, Romero C, Pinto A. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2005; 4: 242-247.

- 
- <sup>110</sup> Della Corte A, Salerno G, Chiosi E, Iarussi D, Santapino G, Miraglia M, Naviglio S, De Feo M. Preoperative, postoperative and 1-year follow up N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in severe chronic aortic regurgitation: correlations with echocardiographic findings. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 419-424.
- <sup>111</sup> Fox A, Muehlschlegel JD, Body SC, Shernan S, Liu KY, Perry TE, Aranki SF, Cook EF, Marcantonio ER, Collard C. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2010; 112: 842-51.
- <sup>112</sup> Huftless R, Kazanegra R, Madini M, Bhalla MA, Tulua-tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chui A, Maisel A. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1873-1879.
- <sup>113</sup> Sinha AM, Breithardt OA, Schmid M, Stellbrink. Brain natriuretic peptide release in cardiac surgery patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53 (3): 138-143.
- <sup>114</sup> Raja SG, Chodbury S. Validity of brain natriuretic peptide as a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011; 12:472-473.
- <sup>115</sup> Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 23-36.
- <sup>116</sup> Pilatis ND, Anyfantakis ZA, Spiliopoulos K, Degiannis D, Chaidaroglou A, Vergou G, Kimpouri K, Cokkinos D. The role of BNP and CRP in predicting the development of atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery surgery. *ISRN Cardiol* 2013; 235018.
- <sup>117</sup> Amar D, Zhang H, Shi W, Downey RJ, Bains MS, Parj BJ, Flores R, Rizk N, Thaler HT, Rusch VW. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1249 - 53.

- 
- <sup>118</sup> Iskesen I, Eserdag M, Kurdal T, Cerrahoglu M, Sirin BH: Preoperative NT-pro BNP levels: a reliable parameter to estimate postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients. *Thorac Cardiovasc surg* 2011; 59 (4): 213-216.
- <sup>119</sup> Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, Vojkovic J, Gabelica R, Biocina B, Jelic I. NT-proBNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Europ J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 100-105.
- <sup>120</sup> Attaran S, Sherwood R, Desai J, Langworthy R, Mhandu P, John L, El.Gamel A. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 9:662-666.
- <sup>121</sup> Nozohoor S, Nilsson J, Luhrs C, Roijer A, Algotsson L, Sjogren J. B-type natriuretic peptide as a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 161-165.
- <sup>122</sup> Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adybelli Z, Giuliani A, Hinna Danesi T, Chul KIm J, Nayak A, Neri M, Virzi GZ, Brocca A, Scalzotto E, Salvador L, Ronco C. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med* 2013; 3: 178-199.
- <sup>123</sup> Mitaka C, Kudo T, Tomita M. Cardiovascular and renal effects of carperitide and nesiritide in cardiovascular surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2011; 15: R258.
- <sup>124</sup> Patel UD, Garg AX, Krumholz HM; Shlipak MG, Coca SG, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Swaminathan M, Passik CS, Parikh CR. Pre-operative Serum Brain Natriuretic peptide and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation* 2012; 125 (11): 1347-1355.
- <sup>125</sup> Vickery S, price CP, John RI; Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:610-620.

- 
- <sup>126</sup> Cardoso MN, Silvestre OM, Tachotti LJ, Mangini S, Vieira P, Gaiotto FA, Micheletto A, Pêgo-Fernandes PM, Dos Santos CE, Bacal F. Agreement of BNP and NT-Pro BNP and the influence of clinical and laboratory variables. *Einstein* 2013; 11 (3): 273-7.
- <sup>127</sup> Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Si Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, Mc Donagh T, Mc Donald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderheyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Failure* 2008; 10: 824-839.
- <sup>128</sup> Mekontso-Dessap A, De Prost N, Girou E et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care med* 2006; 32: 1529-36.
- <sup>129</sup> Focaccia R, Menosi D, Mueller C, Bernal da Costa LF, Gherardi P, Varejao TM, Arias V, Duenhas TA, Grinberg M, Mansur AJ, Tavares M. Incremental value of B-Type natriuretic peptide for early risk prediction of infective endocarditis. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 120-124.
- <sup>130</sup> Lurati Buse G, Koller MT, Burkhart C, Seeberger MD, Filipovic M. The predictive Value of preoperative Natriuretic peptide concentrations in adults undergoing surgery: a Systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2011; 112: 1019-33.