



**UNIVERSIDAD VERACRUZANA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN VERACRUZ NORTE  
CENTRO MÉDICO NACIONAL ADOLFO RUIZ CORTINES**



**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES NO. 14, VERACRUZ, VER.  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO B COMO PREDICTOR DEL  
RETIRO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UMAE”**

Tesis que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS**

Presenta

**LUZ AIDED ACOSTA AGUIRRE**

Asesores

**Dr. Gualterio Jasso Contreras  
Médico Internista Adscrito al Servicio de Urgencias del CMN ARC**

**Dr. Felipe González Velázquez  
Investigador Asociado del Departamento de Investigación**

**Veracruz, Veracruz., Enero de 2014**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Delegación Veracruz Norte**

**Hospital de Especialidades #14  
Unidad Médica de Alta Especialidad 189  
Centro Médico Nacional Lic. Adolfo Ruiz Cortines**

**Título**

“Niveles de Péptido Natriuretico tipo B como predictor del retiro de la ventilación mecánica en la UMAE”

**Dra. Luz Aided Acosta Aguirre**  
Residente del tercer año de Medicina de Urgencias

**Dr. Luis Pereda Torales**  
Director de Investigación y Educación en Salud

**Dr. Gustavo Martínez Mier**  
Director de la División de Investigación en Salud

**Dra. Rocío Quiroz Moreno**  
Jefe de la División de Educación en Salud

**Dr. Rubén Rodríguez Blanco**  
Profesor Titular de la Especialidad

**Número de registro del Comité Local de Investigación  
R-2013-3001-66**

---

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	1
II.	INTRODUCCION.....	5
III.	ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	41
V.	RESULTADOS.....	44
VI.	DISCUSIÓN.....	50
VII.	CONCLUSIONES.....	53
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	55
IX.	ANEXOS .....	59
X.	AGRADECIMIENTOS.....	63

---



## I. RESUMEN

### “NIVELES DE PÉPTIDO NATRIURETICO TIPO B COMO PREDICTOR DEL RETIRO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UMAE”

**OBJETIVO.** Determinar la relación entre niveles de BNP y tolerancia a la extubación en el CMN ARC. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo. Se vigiló a los pacientes orointubados, mayores de 18 años, del 1 de septiembre al 30 de noviembre de 2013, excluyendo a los que requirieron traqueostomía, eliminando a los que no tuvieron determinaciones de BNP 24 horas pre y post-extubación. **RESULTADOS.** Se registró el BNP en 49 pacientes, de los cuales 8 requirieron reintubación (16.3%). Hubo niveles de BNP pre-extubación y post-extubación mayores en los reintubados, sin significancia ( $p=0.102$  y  $p=0.070$ ). El BNP previo y post-extubación fue mayor en los que fallecieron, siendo significativo (629 pg/dl vs 386 pg/dl,  $p=0.031$  y 894 pg/dl vs 448 pg/dl,  $p=0.006$ , respectivamente). Los días de estancia pre-extubación fueron mayores en los reintubados pero no fueron significativos ( $p=0.322$ ). Tomando 200pg/dl como valor de corte, no obtuvimos resultados significativos: 3 reintubados con  $<200\text{pg/dl}$  y 5  $>200\text{pg/dl}$  (sensibilidad 62%, VPP 21.7%). Los pacientes reintubados tuvieron un valor de corte de BNP pre-extubación  $>51\text{pg/dl}$  (VPN del 100% y especificidad del 31%, sensibilidad

100%, especificidad 65.9%; área bajo la curva: 0.684; (P=0.102).

**CONCLUSIONES.** Se encontraron niveles de BNP previos y post-extubación mayores en los pacientes reintubados y las defunciones, sin embargo son necesarios más estudios para determinar la utilidad del BNP como predictor en el retiro de la ventilación mecánica. **Palabras clave:** CMN ARC Veracruz, BNP, extubación, estancia hospitalaria, destete, retiro ventilación mecánica, weaning.

## **“B-type natriuretic peptide levels as predictor in the retirement of mechanical ventilation at UMAE”**

**Objectives:** To determine the relationship between BNP levels and tolerance of extubation in the ARC CMN.

**Methods:** An analytical, observational, longitudinal and prospective study was performed. Oro-tracheal intubated patients over 18 years were monitored from September 1 to November 30, 2013, excluding those who required tracheostomy, eliminating those who had no BNP determinations 24 hours pre and post-extubation.

**Results.** BNP was recorded in 49 patients, 8 of them required reintubation. BNP levels pre-extubation and post-extubation were found higher in reintubated, without significance ( $p = 0.102$  and  $p = 0.070$ , respectively). The pre-and post-extubation BNP was higher in patients who died, that was significant (629 pg/dl vs 386 pg/dl,  $p=0.031$  y 894 pg/dl vs 448 pg/dl,  $p=0.006$ , respectively). The days of stay pre-extubation were higher in reintubated, however without significance ( $p = 0.322$ ). When 200pg/dl taking as cutoff value, we did not obtain significant results: 3 reintubated with  $<200$ pg/dl and 5  $>200$ pg/dl (sensitivity 62%, positive predictive value 21.7%). All reintubated patients had BNP pre-extubation  $> 51$ pg/dl (negative predictive value of 100% and specificity of 31%), considering it as cutoff value in

our population (sensitivity 100%, specificity 65.9%, area under the curve: 0.684, 95 %: P = 0.102).

**Conclusions.** BNP levels pre-and post-extubation were found higher in reintubated patients and deaths, however more studies are needed to determine the utility of BNP as a predictor in the retirement of mechanical ventilation.

**Keywords:** ARC CMN Veracruz, BNP, extubation, hospital stay, retirement of mechanical ventilation, weaning.



## II. INTRODUCCIÓN

El retiro fallido de la ventilación mecánica se ha asociado con un aumento considerable en la morbimortalidad y en la prolongación de los tiempos de estancia intrahospitalaria. En los últimos años se ha buscado contar con biomarcadores útiles como predictores del éxito o fracaso del retiro de la ventilación mecánica.

Varios estudios han propuesto al péptido natriurético tipo B como una herramienta para predecir la tolerancia a la extubación. Se ha estudiado previamente la relación entre cifras elevadas de BNP y fallo en el retiro de la ventilación mecánica, manifestándose como necesidad de reintubación y/o fallecimiento, sobre todo en pacientes con complicaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca.

El propósito de este estudio fue determinar la utilidad de este biomarcador como predictor de reintubación y mortalidad en los pacientes con asistencia mecánica ventilatoria, independientemente de su diagnóstico, así como su relación en los tiempos de estancia hospitalaria.

### III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

#### Retiro de la Ventilación Mecánica

La ventilación mecánica ha tenido una enorme evolución debido en primer lugar al descubrimiento e implementación de protocolos de retiro de la ventilación que incorporan disminución de la sedación, ensayos diarios de respiración espontánea y diferentes tipos de sedación. Sin embargo, hasta la fecha, el retiro de la ventilación mecánica guiada por biomarcadores no se ha probado o establecido.<sup>1</sup>

El día de la extubación es un momento crítico durante la estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>2</sup>

Ensayos de respiración espontánea con presión de soporte con una presión de 7 cm de agua o tubo en T son los métodos adecuados para la interrupción exitosa de la asistencia respiratoria en los pacientes, sin problemas para reanudar la respiración espontánea, por lo que estos métodos se recomiendan como parte del protocolo de destete.<sup>3</sup>

La extubación se suele decidir después de una prueba de preparación para el destete que implica la respiración espontánea en una pieza en T o bajos niveles de asistencia ventilatoria. El fracaso de la extubación se produce en 10 a 20% de los pacientes y se asocia con resultados muy pobres, incluyendo altas tasas de

mortalidad de 25 a 50%. Existe alguna evidencia de que la falla en la extubación puede empeorar directamente resultados de los pacientes independientemente de la gravedad de la enfermedad subyacente. La comprensión de la fisiopatología de las pruebas de destete es esencial, dado el papel central en las decisiones de la extubación, sin embargo, pocos estudios han investigado este punto. Debido a que el fracaso de la extubación es relativamente poco común, los ensayos controlados aleatorios sobre el destete no tienen el poder suficiente para hacer frente a este problema. Por otra parte, la mayoría de los estudios evaluaron los pacientes con bajo riesgo de fracaso de la extubación, cuyas tasas de reintubación eran del 10 al 15%, mientras que varios estudios identificaron los pacientes de alto riesgo con tasas de fallo de extubación superior al 25 ó 30%. Son esenciales estrategias para la identificación de pacientes con alto riesgo de fracaso de la extubación para mejorar el manejo del destete y la extubación. Dos medidas preventivas pueden resultar beneficiosas, aunque su papel exacto necesita confirmación: uno es la ventilación no invasiva tras la extubación en pacientes de alto riesgo o hipercapnia, y la otra es la administración de esteroides varias horas antes de la extubación. Estas medidas pueden ayudar a prevenir la insuficiencia respiratoria posterior a la extubación en los subgrupos de pacientes seleccionados. <sup>2</sup>

Se ha demostrado que la sobrecarga de líquidos puede conducir a un fallo del destete de origen cardíaco. El balance hídrico positivo se asocia con ventilación mecánica prolongada y de fracaso de la extubación.<sup>4, 5</sup>

La Insuficiencia cardíaca aguda es una causa común de fallo en el destete de la ventilación mecánica. Su fisiopatología es compleja e implica cambios en la presión intratorácica y las condiciones de carga cardíaca, presión sistólica ventricular izquierda y disfunción diastólica, y la sobrecarga de líquidos.<sup>6</sup>

En los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, el edema pulmonar de alta presión y un gasto cardíaco insuficiente pueden constituir importantes obstáculos para el destete de la ventilación mecánica (sobre todo en el servicio de urgencias en pacientes con disnea aguda).<sup>7</sup>

Se ha documentado en diferentes estudios mediante regresión logística múltiple, que el fallo de la extubación es un predictor independiente de muerte y la necesidad de traslado a un centro de atención a largo plazo. En comparación con los extubados con éxito, los pacientes que fallaron la extubación tuvieron siete veces ( $p < 0,0001$ ) mayor probabilidad de morir, 31 veces ( $p < 0,0001$ ) más probabilidades de pasar  $> 14$  días en la UCI después de la extubación, y seis veces ( $p < 0,001$ ) más probabilidades de necesitar la transferencia a un cuidado a largo plazo o centro de rehabilitación si sobrevivían. Después de ajustar por la

gravedad de la enfermedad y las comorbilidades, el fracaso de la extubación tuvo una asociación significativa independiente con un mayor riesgo de muerte, estancia prolongada en la UCI, y la transferencia a un centro de cuidado a largo plazo o centro de rehabilitación. El fracaso en la extubación puede servir como un marcador independiente adicional de la gravedad de la enfermedad, por lo que adquiere suma importancia el intentar garantizar un retiro de la ventilación exitosa.

El retiro difícil de la ventilación mecánica se asocia a menudo con la sobrecarga de líquidos. El BNP se ha propuesto como una herramienta para predecir y detectar el fallo del destete de origen cardiovascular.<sup>9</sup>

#### Péptido natriurético tipo B

El péptido natriurético cerebral fue identificado inicialmente en el tejido cerebral porcino y se encontró sintetizado primariamente en el ventrículo. El nombre fue cambiado subsecuentemente a péptido natriurético tipo B (BNP). El BNP puede ser producido en ambos aurículas y ventrículos, y es sobrerregulado en falla miocárdica ventricular. En respuesta al estiramiento miocárdico aumentado y el estrés de la pared, los miocitos ventriculares secretan la prohormona pre-proBNP, que es luego dividido en el activo biológico BNP y el subproducto inactivo N-terminal-proBNP (NT-proBNP). Las acciones biológicas de los NPs son mediados a través de receptores unidos a membrana de péptido natriurético (NPR) que

están vinculados a una guanosina monofosfato cíclico dependiente de la cascada de señalización. Los niveles elevados de BNP han demostrado responder a niveles elevados de angiotensina II y del tono simpático.<sup>10</sup>

Los niveles elevados de NPs pueden también ser encontrados en muchas circunstancias envolviendo disfunción o hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción de ventrículo derecho secundario a enfermedades pulmonares, inflamación cardíaca o enfermedades infecciosas; y las enfermedades endocrinológicas y estados de salida elevados sin disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, como ejemplo la sepsis, la falla renal, cirrosis hepática, o patologías intracraneales. Incluso en la ausencia de evidencia clínica significativa de sobrecarga de volumen o disfunción del Ventrículo Izquierdo, los niveles de NP marcadamente elevados se encuentran en pacientes con múltiples comorbilidades con cierto grado de valor pronóstico.<sup>10</sup>

El BNP tiene una vida media de alrededor de 20 minutos. Los pacientes obesos (especialmente los que tienen un índice de masa corporal superior a 30) tienden a tener menores niveles de BNP que otros. Las endopeptidasas neurales que son secretadas por el tejido adiposo pueden estar relacionadas con aumento en la depuración de BNP en pacientes obesos. El aumento de los niveles de BNP se correlaciona de manera importante con la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo (LV), tanto clínica como hemodinámicamente. Análisis de regresión logística multivariados incorporando edad, género, historia de

hipertensión, diabetes, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, niveles de TNI, y regímenes terapéuticos indicaron que el BNP fue un predictor independiente de muerte cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo. Así mismo, en 149 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca, los niveles medidos de BNP al inicio del programa de rehabilitación han demostrado ser predictores independientes para fibrilación ventricular después de la cirugía cardíaca. Los niveles de BNP se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con embolismo pulmonar con sobrecarga o disfunción ventricular derecha.<sup>10</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de BNP en pacientes con EPOC e hipoxemia, en particular en pacientes con cardiopatía pulmonar en comparación con los pacientes con EPOC solamente. Los niveles de BNP aumentan en proporción a la gravedad de la disfunción del Ventrículo Derecho y podría ser un indicador útil de disfunción ventricular derecha. La adición de diuréticos poco potentes para el tratamiento estándar para una exacerbación aguda de la EPOC pueden reducir rápidamente los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con EPOC agudizado que tienen niveles elevados de BNP sin evidencia clínica de *cor pulmonale*. En 208 pacientes que acuden a urgencias con una exacerbación aguda de EPOC, los niveles de BNP fueron significativamente elevados en comparación con la exacerbación aguda en recuperación. En estos pacientes, los niveles de BNP predicen independientemente la necesidad de la unidad de

cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, los niveles de BNP han fallado para predecir la mortalidad a corto y largo plazo en estos pacientes.<sup>10</sup>.

Los niveles de péptidos natriuréticos se incrementan cuando existe aumento severo de regurgitación mitral y han mostrado ser un marcador de mal pronóstico en pacientes con regurgitación mitral orgánica. Se han encontrado correlaciones positivas entre los niveles de BNP con el grado de regurgitación, la presión arterial pulmonar y una correlación negativa con el área valvular mitral.<sup>1</sup>.

La fibrilación auricular puede causar elevación persistente de los niveles de BNP. Los cambios en el volumen de la aurícula derecha se correlacionan bien con los cambios en los niveles de ANP y BNP posterior a cardioversión; el volumen auricular parece ser un determinante importante de BNP en la fibrilación auricular. En 43 pacientes que cursaron con ablación de FA persistente o permanente, la presencia de ritmo sinusal posterior a la ablación se asoció con una dramática disminución en los niveles de BNP con mejoría significativa de las funciones cardíacas.<sup>1</sup>.

En un estudio que incluyó a 20 pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto con FA concomitante, los niveles de BNP tendieron a disminuir en aquellos con ritmo sinusal estable en un año, comparado con pacientes con FA.<sup>1</sup>.

Los bloqueos aurículo-ventriculares de alto grado, pueden inducir niveles plasmáticos de BNP elevados. Marcapasos implantados a nivel de ventrículo



derecho se asocian con asincronía del ventrículo izquierdo y subsecuente secreción acelerada del BNP. En un estudio de 43 pacientes adolescentes y niños con BAV de 2do grado o bloqueo AV completo, los niveles plasmáticos de BNP fueron significativamente más altos en pacientes sin marcapaso que en aquellos con marcapaso definitivo. Así mismo, los pacientes con marcapaso bicameral tienen niveles de BNP significativamente menores comparados con aquellos con marcapaso de una sola cámara.<sup>1</sup>

El aumento de liberación de BNP en la circulación puede ser una característica general de inflamación o lesión cardíaca. Un proceso inflamatorio puede contribuir a la producción de citoquinas específicas que conducen a la desregulación de la producción de ANP y BNP observada durante la inflamación miocárdica y este proceso podría ser dependiente de receptores de la angiotensina<sup>1</sup>.

En un estudio prospectivo con 45 pacientes con fiebre reumática aguda y convaleciente, los niveles de BNP fueron más altos en comparación con los de los sujetos sanos y podría ser utilizado como una herramienta complementaria en el tratamiento y el pronóstico de la fiebre reumática aguda.<sup>10</sup>

La disfunción ventricular con fracción de eyección reducida y dilatación biventricular está presente en la mayoría de los pacientes con sepsis grave y choque séptico. Los niveles plasmáticos de ANP, NT-proBNP y BNP fueron significativamente elevados en pacientes con choque séptico que en los controles

sanos. En un estudio con 54 pacientes sin enfermedades del corazón, los niveles de BNP podrían estar elevados en la fase aguda de infecciones microbianas adquiridas en la comunidad, particularmente en pacientes con *Diabetes Mellitus* e infección del tracto respiratorio inferior, incluso en ausencia de sepsis severa o choque séptico. En un estudio con 50 pacientes con shock séptico, los niveles elevados de BNP se asociaron significativamente con la disfunción miocárdica y la gravedad de la hipoxia tisular global. Los niveles de BNP se correlacionaron positivamente con los niveles de Proteína C Reactiva en pacientes sépticos sin evidencia clínica o ecocardiográfica de sobrecarga de volumen o disfunción sistólica. En pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), el nivel de BNP es un predictor independiente de fracaso del tratamiento y muerte. En un estudio que evaluó a 302 pacientes consecutivos que acudieron al servicio de urgencias con NAC, cuando se utiliza junto con el índice de gravedad de la neumonía (*Pneumonia Severity Index*), los niveles de BNP mejoraron significativamente la predicción de riesgo en comparación con el PSI solo. Los pacientes con choque séptico tuvieron significativamente mayores niveles de BNP al ingreso en comparación con los pacientes con sepsis temprana y sujetos sanos. Los niveles de BNP en pacientes con shock séptico se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de SOFA y pronóstico de supervivencia.<sup>10</sup>

En un estudio con 164 pacientes en hemodiálisis, los niveles elevados de BNP se asociaron con sobrecarga de volumen, hipertrofia ventricular izquierda,

enfermedad cardiovascular y *Diabetes Mellitus*, y puede ser un parámetro útil para evaluar el riesgo de muerte cardiaca en estos pacientes. El BNP podría ser una herramienta valiosa para la estratificación de riesgo de los pacientes de hemodiálisis, limitando los estudios ecocardiográficos sólo a los pacientes con los niveles de BNP por encima de los valores de corte establecidos.<sup>10</sup>.

En pacientes con cirrosis hepática, niveles elevados proBNP y BNP reflejan una mayor generación de NP's a nivel ventricular y por lo tanto indica la presencia de disfunción cardíaca. Un sistema circulatorio hiperdinámico podría también contribuir a la elevación de los niveles de los NP's en pacientes con cirrosis hepática. En un estudio que evaluó a 52 pacientes cirróticos no alcohólicos, los niveles de BNP fueron significativamente mayores en pacientes cirróticos complicados con ascitis, peritonitis bacteriana espontánea e historia de encefalopatía hepática, pero no se observaron diferencias significativas en presencia de varices esofágicas e historia de sangrado. Los niveles de BNP se correlacionan significativamente con la puntuación de Child, el grosor septal interventricular y el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. En 51 pacientes cirróticos durante una investigación hemodinámica, los niveles de proBNP y BNP en la circulación se relacionaron con la gravedad de descompensación hepática (puntuación de Child, factores de coagulación, albúmina sérica, y el gradiente de presión venosa hepática) y para los marcadores

de la disfunción cardíaca (intervalo QT, el ritmo cardíaco y el volumen plasmático).

10 .

La evaluación de la presión de llenado cardíaco y la función cardíaca son importantes en los pacientes con choque cardiogénico o no cardiogénico. En un estudio de cohorte prospectivo, ciego, que incorporó 54 pacientes ingresados en la UCI con insuficiencia respiratoria, edema pulmonar bilateral y un catéter venoso central que sugiere, o bien alta presión (cardiogénico), o baja presión (síndromes de Lesión Aguda de Pulmón [LAP] o Distrés Respiratorio Agudo [SDRA] y edema pulmonar), el BNP en un punto de corte aceptado de 100 pg/ml tenía una alta especificidad para el diagnóstico de LAP/SDRA (95,2%), pero la sensibilidad era pobre (27,3 %). El BNP medido dentro de las 48 horas de ingreso en la UCI no se correlacionó con las mediciones hemodinámicas invasivas y no ofreció un seguimiento predecible de los cambios en el estado del volumen en mediciones consecutivas diarias. Pacientes con pérdida importante de sangre (disminución del nivel de hemoglobina superior a 3 g/dL) han tenido importantes niveles inferiores de BNP que aquellos sin la pérdida de sangre. Por lo tanto, los niveles de BNP debajo de lo normal son indicativos de la pérdida de volumen intravascular en pacientes lesionados por traumatismos. <sup>10</sup>

En una comparación entre 67 pacientes con hipertiroidismo clínico y sujetos normales, los niveles elevados de BNP se encontraron principalmente en pacientes hipertiroides que tenían evidencia clínica y ecocardiográfica de

disfunción de ventrículo izquierdo (aumento en el diámetro de la aurícula izquierda y disminución de la FEVI), pero no en aquellos con función normal del Ventrículo Izquierdo y sujetos normales. En 21 pacientes con hipertiroidismo, tanto los niveles de BNP y NT-proBNP fueron más altos que los pacientes con hipotiroidismo y controles normales.<sup>10</sup>

Los niveles de BNP en pacientes con Ataque Isquémico Agudo sin Fibrilación Auricular se correlacionaron con la TAM a la admisión o el grado de reducción de la TAM en el día 1. Mientras que en los pacientes con Ataque Isquémico Agudo con Fibrilación Auricular, los niveles de BNP mostraron una correlación negativa con la TAM a la admisión. Incluso en pacientes sin Fibrilación Auricular, la presencia de al menos una anomalía de la aurícula izquierda o el apéndice (dilatación auricular, baja velocidad de flujo, ecocontraste espontáneo o trombo) tuvo la asociación más fuerte con un BNP elevado, lo que sugiere que el BNP podría ser un marcador potencial para la presencia de fuentes de cardioembolismo. En un estudio con 707 pacientes que acudieron al servicio de urgencias con Ataque Isquémico Agudo, un BNP de más de 76 pg/ml fue un predictor independiente de *ictus* cardioembólico. Incluso entre los pacientes con síntomas transitorios, un alto nivel de BNP identificó etiología cardioembólica. Los niveles de NP elevados y los niveles de cortisol pueden predecir la mortalidad a largo plazo después de un Ataque Isquémico Agudo, lo que sugiere esta profunda perturbación neurohumoral como pronóstico desfavorable.<sup>10</sup>

Las anomalías cardiovasculares son predictores independientes de mortalidad en los pacientes después de una hemorragia subaracnoidea (HSA). Los pacientes con HSA mostraron un aumento de la diuresis y de la excreción urinaria de sodio, así como niveles de BNP más elevados que los controles. En un estudio con 50 pacientes con hemorragia subaracnoidea traumática temprana, después de la HSA, los niveles elevados de BNP se asociaron con necrosis miocárdica, edema pulmonar, y disfunción del ventrículo izquierdo. Los niveles de BNP pueden ser elevados en los pacientes con lesiones en la cabeza sin evidencia ecocardiográfica de falla cardíaca. En ausencia de evidencia para la activación de los NP's a nivel cerebral, un aumento rápido y constante tanto en ANP y BNP apoya firmemente la opinión de que el corazón es la fuente de aumento de la liberación de NP's después de la HSA aguda. En un estudio con 30 pacientes con lesiones aisladas graves en la cabeza, los niveles de BNP se elevan poco después de lesión y se elevan progresivamente a través de 7-8 días después del evento en los pacientes con HSA difusa en comparación con los pacientes con HSA moderada o ninguna hemorragia subaracnoidea, y en pacientes con elevación de la presión intracraneal (PIC), en comparación con los pacientes sin elevación de la PIC, así como un peor pronóstico.<sup>10</sup>

En un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó 300 pacientes con HSA por aneurisma, un nivel de BNP inicial superior a 600 pg/ml se asoció significativamente con mortalidad.<sup>10</sup>

Como podemos observar, el BNP se ha utilizado en una amplia gama de patologías, sin embargo, nos enfocaremos en su asociación con el retiro de la ventilación mecánica de acuerdo a los estudios publicados hasta la fecha.

El BNP se utiliza cada vez más en la unidad de cuidados intensivos en situaciones como la insuficiencia respiratoria (edema agudo de pulmón, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y difícil el destete de la ventilación), o cuando se sospecha de embolia pulmonar.<sup>11</sup>

La función cardíaca y el estado del volumen podrían desempeñar un papel fundamental en la configuración del fracaso en el retiro de la ventilación mecánica. El Péptido natriurético tipo B (BNP) es un potente marcador de la disfunción cardíaca.<sup>12</sup>

Los niveles de Péptido natriurético tipo B son marcadores cuantitativos de esfuerzo cardíaco e insuficiencia cardíaca que resumen el grado de disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica. Estudios piloto iniciales observacionales han abordado varias indicaciones potenciales en la Unidad de Cuidados Intensivos: la identificación de la disfunción cardíaca, el diagnóstico de la insuficiencia respiratoria hipóxica, la estratificación del riesgo en la sepsis severa y el shock séptico, la evaluación de los pacientes con shock y el destete de la ventilación mecánica. El péptido Natriurético tipo B es una neurohormona cardíaca sintetizada en los ventrículos cardíacos. Se libera como pre-pro-BNP, un péptido

de 134 aminoácidos y se escinde en pro-BNP (108 aminoácidos) y un péptido señal de 26 aminoácidos. El pro-BNP posteriormente se divide en BNP (32 aminoácidos) y el péptido pro-BNP inactivo N-terminal (NT-pro-BNP; 76 aminoácidos). La liberación de BNP en la circulación es directamente proporcional a la expansión ventricular y a la sobrecarga de volumen de los ventrículos, y por lo tanto, refleja el estado de descompensación ventricular. Los efectos del BNP-vasodilatación, natriuresis, y diuresis-conduce a una mejora de las condiciones de carga en la insuficiencia cardíaca.<sup>13</sup>

#### BNP y retiro de la ventilación mecánica

Los niveles de péptido natriurético tipo B (normalmente <100 pg/ ml) son una prueba sensible y específica para entender la insuficiencia respiratoria de origen cardiovascular. Los ventrículos pueden producir BNP, liberados después de un estiramiento prolongado de miocitos cardíacos. Muchos factores, tales como el balance de líquidos (BL), las presiones intratorácicas, y los inotrópicos, afectan la presión de llenado del ventrículo izquierdo, influenciando la liberación de BNP en el plasma. Estos factores, que son generalmente modificados y estrictamente monitoreados en una Unidad de Cuidados Intensivos, pueden surgir de la enfermedad subyacente y podrían afectar la recuperación del paciente en la UCI.

14



El aumento en los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se demuestra habitualmente y en la actualidad es estudiado para determinar el origen de la insuficiencia respiratoria. Los pacientes afectados por insuficiencia cardíaca congestiva tienen altos niveles de BNP plasmáticos, debido a la liberación de péptidos natriuréticos, que corresponde al volumen de llenado más precisamente que a la presión de llenado ventricular. Esto sugiere que el estiramiento crónico de los miocitos cardíacos induce la regulación genética para la producción de BNP. Los pacientes sin insuficiencia cardíaca congestiva deberían tener un valor de BNP menor de 100pg/mL. Este valor de corte tiene buena sensibilidad (82-86%) y especificidad (76-98%) para diferenciar a los pacientes con ICC de los pacientes con insuficiencia respiratoria no relacionada con la insuficiencia cardíaca. <sup>14</sup>

Se ha demostrado que las presiones positivas de la vía aérea afectan a la falla cardíaca, reduciendo no sólo el retorno venoso sino también la presión transmural en la cámara cardíaca. El uso de drogas inotrópicas, tales como la dobutamina o el levosimendan, tiene la acción directa de contener el potencial de estiramiento (generalmente la superación de la curva de Frank-Starling en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva) del corazón. <sup>14</sup>

Recientes hallazgos sugieren que se debe emprender una evaluación crítica de los 100 pg/mL, a la luz de que muchos factores (tales como la edad, el

género, la insuficiencia renal, el uso de drogas, la ventilación mecánica) afectan los volúmenes de llenado y el estiramiento de la pared de las cámaras cardíacas.<sup>14</sup>

Mekontso Dessap y colaboradores reportaron un estudio aleatorio controlado multicéntrico (RCT) (n=304) acerca de dos enfoques para retiro de ventilación mecánica: 1) Retiro guiado por manejo de líquidos para disminución progresiva del BNP con uso de diuréticos *versus* 2) Retiro de ventilación y manejo de líquidos mediante guía clínica usual. Si los niveles diarios de BNP eran mayores a 200pg/ml, se restringían los líquidos y se aplicaba furosemide para aumentar la diuresis. El grupo de BNP se retiró de la ventilación más tempranamente (el tiempo de extubación disminuyó de 59 a 42 horas y tuvo más días libres de ventilación), presumiblemente porque recibió significativamente más furosemide (de 120-70mg dosis acumulativa) y otros diuréticos, teniendo mayores índices de uresis (2800 vs 2300ml/d) y alcanzando mayores balances de líquidos negativos (-2000 vs -180ml) comparado con el grupo de guía usual. Así, hay un mecanismo clínico racional para vincular la intervención, con la disminución en el tiempo de intubación. El grupo guiado por BNP también tuvo significativa disminución en la frecuencia de neumonía asociada a ventilación (9 vs 18%), empeoramiento con requerimiento de ventilación asistida controlada (28 vs 43%) e, irónicamente, necesitaron con menos frecuencia cargas de líquidos (24 vs 35%)<sup>1</sup>.

En otro estudio de Mekontso y colaboradores, multicéntrico, aleatorio y controlado, se asignaron 304 pacientes que se sometieron a una estrategia de líquidos guiada por BNP o a una guiada por la clínica usual durante el retiro de la ventilación mecánica. A fin de estandarizar el proceso de retiro de la ventilación, los pacientes de ambos grupos fueron ventilados con un sistema de destete dirigido por ordenador automático. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta el extubación exitosa.<sup>9</sup>

De acuerdo a los resultados de este estudio, en el grupo impulsado por BNP se administraron furosemida y acetazolamida con más frecuencia y en dosis más altas que en el grupo control, lo que resulta en un equilibrio de líquidos más negativo durante el retiro de la ventilación. El tiempo para la extubación exitosa fue significativamente más corto con la estrategia de BNP. La estrategia impulsada por BNP aumentó el número de días sin ventilador, pero no cambió los días de estancia o la mortalidad. El efecto sobre el tiempo de destete fue mayor en los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. Las dos estrategias no difirieron significativamente con respecto a un desequilibrio electrolítico, insuficiencia renal o shock. Los resultados sugieren que una estrategia de administración de fluidos impulsada por BNP disminuye la duración del retiro de ventilación mecánica sin aumentar los eventos adversos, especialmente en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.<sup>9</sup>

En octubre de 2006 Mekontzo evaluó igualmente el valor del BNP durante el proceso de destete. Ciento dos pacientes consecutivos considerados listos para someterse a un proceso de destete de 1 hora (pieza en T o de bajo nivel de presión de soporte) fueron incluidos prospectivamente en una Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital universitario. El destete se consideraba exitoso si el paciente pasaba la prueba y sostenía la respiración espontánea durante más de 48 horas después de la extubación. El BNP plasmático se midió justo antes de la prueba en todos los pacientes, y al final de la prueba en los primeros 60 pacientes.<sup>12</sup>

En total, en este estudio, 42 pacientes (41,2%) fallaron el proceso de retiro de la ventilación mecánica (37 pacientes fallaron la prueba y 5 fracasaron la extubación). Un análisis de regresión logística identificó altos niveles de BNP antes de la prueba, y el producto de la presión de las vías respiratorias y la frecuencia respiratoria durante la ventilación como factores de riesgo independientes para el fracaso del destete. Los valores de BNP no fueron diferentes al final de la prueba. En nueve de los pacientes en los que fracasó el proceso de destete, tuvo éxito en una ocasión posterior, después del tratamiento con diuréticos. Su nivel de BNP antes del destete disminuyó entre los dos intentos (517 vs 226 pg/ml,  $p = 0,01$ ). En los sobrevivientes, el nivel de BNP se correlacionó significativamente con la duración del destete ( $\rho = 0.52$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>12</sup>

La línea base de los niveles plasmáticos de BNP antes del primer intento de destete es mayor en los pacientes con insuficiencia, y se correlaciona con la duración del destete.<sup>12</sup>.

En otro estudio prospectivo se tuvieron como objetivos, en primer lugar, evaluar el valor de corte de BNP necesario para determinar a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) de otros pacientes, cuando se someten a ventilación mecánica (VM). En segundo lugar, se inspeccionó cómo los factores mencionados anteriormente modifican la liberación de BNP durante la Ventilación Mecánica y la respiración espontánea después de la extubación.<sup>14</sup>.

Entre octubre de 2005 y enero de 2007, se inscribieron 30 pacientes que necesitaron ventilación mecánica. Los pacientes que contaban con una de las siguientes características se enrolaron en el respectivo grupo:

1. Grupo con Insuficiencia cardíaca. Los pacientes con ICC (Fracción de expulsión <35% fue considerado el límite para Insuficiencia cardíaca) y la necesidad de intubación (que requirieron estancia en UCI) por la presencia de insuficiencia respiratoria de origen cardiogénico no tratable con otros dispositivos o enfoques terapéuticos fueron incluidos en este grupo. La insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección fueron diagnosticados por ecocardiografía realizada antes de la intubación.<sup>14</sup>

2. Grupo con balance de líquidos positivo alto. Pacientes con lesiones agudas en cráneo, como hemorragia subaracnoidea o hemorragia intraparenquimatosa o trauma craneoencefálico y sin lesiones en el tórax o el abdomen, fueron inscritos en este grupo. Durante su estancia en la UCI, estos pacientes necesitaron tratamiento para la hipervolemia. Su balance de líquidos, por lo tanto, fue positivo.<sup>14</sup>

3. Grupo de presión positiva alta de la vía aérea. Los pacientes con insuficiencia respiratoria no cardiogénica, que requieren intubación y estancia en la UCI, se inscribieron en este grupo. La radiografía de tórax de los pacientes tuvo que ser negativa para signos de congestión pulmonar en hilios y/o para incremento del tamaño de la silueta cardíaca. Se requirió que la historia clínica de estos pacientes fuera negativa para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o insuficiencia cardíaca. El valor promedio mínimo de presión de la vía aérea para estos pacientes durante el primer período de estancia en la UCI necesitaba ser mayor de 15 cm de agua. Los criterios de exclusión fueron: edad (<18 años), previsión del tiempo de Ventilación Mecánica menor de 24 horas o necesidad de traqueostomía, un diagnóstico clínico o instrumental de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o enfermedad neuromuscular, y/o falla renal, o traqueotomía.<sup>14</sup>

La recolección de datos se realizó en 3 estadios específicos: T0, a la admisión a la UCI (valor basal); T1, antes de la extubación (si los pacientes,

después de tolerar los parámetros mínimos de soporte ventilatorio, fueron considerados preparados para la extubación por criterios propuestos externamente; y T2, 24 horas después de la extubación.<sup>14</sup>

Los parámetros registrados en estas etapas para cada grupo fueron:

1. Los niveles plasmáticos de BNP;
2. Medición absoluta del balance de líquidos, asumida como 0 en la primera determinación de BNP en T0, y considerado a ser el resultado algebraico del balance diario de T0 a T1 (tiempo de ventilación mecánica) y el balance de 24 horas de T1 a T2;
3. Presión de la vía aérea, tomado como la presión media de la vía aérea por hora de la ventilación mecánica, registrada sólo en el T1 mediante monitoreo de la ventilación mecánica. La presión media de la vía aérea se registró cada hora durante la ventilación mecánica. La suma resultante de la presión media de la vía aérea en todos los pacientes de cualquiera de los grupos se dividió entre el total de horas registradas de la ventilación mecánica registrada para cualquier grupo<sup>14</sup>;
4. Porcentaje de pacientes que necesitaron infusión de dobutamina así como la dosis de administración promedio por minuto. La dobutamina se administró con un mínimo de 2.5 mcg/kg/min a un máximo de 5mcg/kg/min para conseguir una presión arterial media > 90 mm Hg, sin administración de otras drogas vasoactivas o inotrópicos positivos.<sup>14</sup>

Las diferencias dentro de un grupo y entre los grupos, para las variables continuas fueron analizadas con pruebas de Wilcoxon y Kruskal-Wallis, respectivamente, mientras que el test  $\chi^2$  se utilizó para variables no continuas. La relevancia estadística de los parámetros registrados considerados como covariables de los cambios en el BNP (BNP = diferencia entre BNP en T1 y BNP en T0) se evaluó usando un análisis de regresión múltiple por pasos, con la variable de aceptación de  $p < 0.05$  y la remoción de variables establecida en  $P > 0.01$ . La prueba de Recepción de Características Operacionales se usó para discriminar el valor de corte de BNP entre el grupo de insuficiencia cardiaca y los otros grupos. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando SPSS 13 para el programa de Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Un valor de  $P < 0.05$  se tomó para ser estadísticamente significativo.<sup>14</sup>

En los resultados que se obtuvieron, no hubo diferencias significativas entre los grupos en las características antropométricas, Puntaje APACHE II, SAPS II y MODS. Adicionalmente, la duración de estancia en la UCI, y los días de ventilación mecánica, no fue significativamente diferente entre los grupos. La edad fue la única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (grupo insuficiencia cardiaca:  $68,8 \pm 12,5$  años; grupo:  $45,6 \pm 19,8$  años; grupo con balance de líquidos positivo alto:  $56,9 \pm 16,7$  años,  $p < 0,05$ ).<sup>14</sup>

Los niveles de BNP fueron significativamente diferentes entre grupos en todas las etapas, con el grupo de insuficiencia cardíaca mostrando los valores más



elevados de BNP de todos los grupos. El valor de corte para discriminar el grupo de insuficiencia cardíaca de los otros grupos fue de 286 pg/ml (sensibilidad 86%, especificidad 90%; área bajo la curva: 0.822; intervalo de confianza 95%: 0.662-0.983;  $P < 0.01$ ). Los grupos de Balance de Líquidos Altamente Positivo y de Presión Positiva de la Vía Aérea Alta, mostraron incremento significativo en los niveles de BNP durante la ventilación mecánica así como (con el grupo de insuficiencia cardíaca congestiva) a las 24 horas post-extubación. El análisis de regresión múltiple resultó en un valor de  $r$  de 0.878 ( $P < 0.01$ ) para el balance de líquidos, mientras que la presión en la vía aérea y la aplicación de infusión de dobutamina juntos se usaron en el modelo para describir al BNP como una variable dependiente. La dosis de dobutamina y la edad se excluyeron del análisis de regresión múltiple durante el modelo computarizado por el análisis estadístico. En el modelo, el BNP se correlacionó directamente con el Balance de Líquidos ( $R = 0.496$ ,  $P < 0.05$ ), e inversamente correlacionado con la presión de la vía aérea ( $R = -0,655$ ,  $p < 0,01$ ) y el uso de infusión de dopamina ( $r = -0,531$ ,  $p < 0,05$ ).<sup>14</sup>

La acción más importante que determina la liberación de BNP es el estiramiento de los miocitos cardíacos. El uso de ventilación mecánica y el enfoque adoptado en la UCI, podrían afectar a algunos de los parámetros conocidos para alterar el estiramiento de los miocitos cardíacos. En este estudio, los pacientes con ICC (grupo ICC) al momento de ingresar en la UCI tuvieron un nivel medio de BNP de  $697 \pm 270$  pg/ml, que es estadísticamente más alta que en

los otros grupos (nivel medio del BNP  $\leq 100$  pg/ml). Se propuso un valor de corte de BNP, con máxima sensibilidad y especificidad, para diferenciar entre pacientes con falla cardíaca y los que no tienen, durante la ventilación mecánica. Este valor es más alto que el valor actualmente propuesto en la literatura. Sin embargo, los valores de especificidad y sensibilidad, derivados del análisis ROC, concuerdan con datos de la literatura.<sup>14</sup>

La edad del grupo de ICC en este estudio es superior que en los otros grupos. Ésta es una limitante en los resultados, ya que se ha demostrado que la edad juega un papel estadísticamente importante en el aumento de BNP. Desde 1998, con el proyecto de Framingham, Gillespie y colaboradores demostraron la dificultad de diagnosticar la ICC en pacientes de edad avanzada, y propuso la ecocardiografía y la evaluación del BNP como los mejores parámetros de diagnóstico y pronóstico. En esta revisión, ellos también confirmaron la buena sensibilidad y especificidad del BNP en la determinación de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $<35\%$  (el límite en el grupo de ICC). La liberación del BNP refleja una función sistólica ventricular que fisiológicamente disminuye con la edad. El valor de 100pg/ml fue indicado por el Panel de Consenso de BNP en base al aspecto clínico del BNP para discriminar la insuficiencia respiratoria aguda que comúnmente aparece en pacientes seniles. Este tipo de presentación cubre un gran porcentaje de admisiones a la UCI. La elección de este valor de corte podría considerarse relacionada con la edad. *Battaglia et al* reportaron

buenos resultados con la discriminación de este valor en los pacientes de edad, aunque la evaluación de la fracción de eyección fue mejor. A la inversa, Maisel y col. presentaron una evaluación multiparamétrica mostrando que la liberación de BNP está vinculada en gran medida al rendimiento cardíaco y es secundaria a la edad. Otro factor que juega un papel importante en la liberación de BNP es la retención de líquidos. Kataoka ha demostrado recientemente un fuerte vínculo entre la retención de líquidos y el aumento de los niveles de BNP. En este estudio, la elección de los grupos de estudio se basó en diferencias identificadas durante la estancia en UCI de Balance de líquidos, Presión de vía aérea, e infusión de dobutamina. Los pacientes con balance de líquidos medio positivo mostró un mayor incremento en los valores de BNP durante la ventilación mecánica del que se observó en otros grupos, mientras que los pacientes con una media de balance de líquidos negativo (grupo de pacientes con falla cardíaca) mostró una disminución en los valores de BNP. Estos hallazgos podrían sugerir que el balance de líquidos positivo alto aumenta la precarga cardíaca y extiende directamente los miocitos ventriculares, induciendo la liberación de BNP. Otras limitaciones de este estudio son una consistente dispersión de los datos y la falta de parámetros medidos: la enorme desviación estándar en el recuento de balance de líquidos, representa el límite del bajo coeficiente de correlación entre el balance de líquidos y el BNP. Además de proporcionar los parámetros del volumen diastólico final global o volumen sanguíneo intratorácico, pudieron haber dado información más precisa e importante sobre el volumen de precarga. Acaba de ser demostrado que

la presión de enclavamiento pulmonar tiene una baja correlación con la presión de llenado ventricular izquierdo y la liberación de BNP. Algunos otros enfoques comúnmente utilizados en las UCI, tales como la Ventilación Mecánica y/o el uso de drogas inotrópicas, podrían tener un efecto en las cámaras cardíacas.<sup>14</sup>

Tras la evaluación de los diferentes resultados, se concluye que el mantenimiento de los niveles basales de BNP en el grupo insuficiencia cardíaca parece estar más fuertemente relacionada a balance de líquidos negativo (el coeficiente de correlación entre el balance de líquidos y el BNP en este paso del grupo de insuficiencia cardíaca fue de  $r = 0.708$ ,  $P < 0.01$ ), mientras que la presión de la vía aérea probablemente desempeñe un papel complementario.<sup>14</sup>

Tanto la extubación como el balance de líquidos positivo después de la extubación en este grupo, podría inducir un aumento de la presión transmural del corazón, causando el aumento del BNP que se detectó 24 horas después de la extubación. El aumento de las necesidades de dobutamina posterior a la extubación puede afectar el frágil equilibrio de BNP en el corazón de pacientes con Insuficiencia Cardíaca. El Balance de Líquidos medio positivo en el Grupo de balance de líquidos altamente positivo podría tener una acción indirecta sobre el estiramiento miocárdico. Esto no es sorprendente, ya que el BNP en este grupo es mayor que en los otros grupos. Además, observamos que este grupo mostró una Presión de Vía Aérea menor durante la Ventilación Mecánica y un significativo aumento del BNP después de la extubación.<sup>14</sup>

El grupo de Presión Alta en la Vía Aérea mostró un Balance de líquidos medio similar al grupo de Balance de Líquidos Altamente positivo, con un BNP menor que el BNP registrado en el grupo Balance de Líquidos Altamente positivo. Esta diferencia podría estar vinculada a la Presión en la Vía Aérea significativamente mayor, que efectúa el estiramiento inducido por el balance de líquidos en dos formas: indirectamente por la reducción del retorno venoso y directamente a través de la acción de relleno en la presión transmural del corazón. Estas acciones podrían afectar la presión arterial. La reducción de la presión arterial requiere un aporte de dobutamina significativo. Además, este grupo tuvo un incremento de BNP después de la extubación. Este aumento, significativo en ambos grupos, tanto en el de Balance de líquidos altamente Positivo ( $P < 0,05$ ) y Presión de Vía Aérea Positiva Alta ( $P < 0,01$ ), se podrían explicar por el aumento de la Presión de Vía Aérea negativa y la presión transmural del corazón. El Balance de líquidos 24 h después de la extubación fue menos negativa en el grupo de Presión de Vía Aérea Positiva Alta que en el grupo de Balance de líquidos altamente Positivo. Este punto podría explicar el mayor aumento de BNP en el grupo de Presión de Vía Aérea Positiva Alta que en el grupo de Balance de líquidos Altamente Positivo.<sup>14</sup>

Estos datos sugieren que un valor de corte de BNP superior al usualmente recomendado se necesita para discriminar a los pacientes con asistencia ventilatoria mecánica sin falla cardíaca. La enfermedad subyacente de un paciente

de la UCI parece ser importante en la producción de BNP y probablemente está relacionada con diferentes aspectos del enfoque terapéutico que requiere un paciente en particular.<sup>14</sup>

Estos datos deben ser confirmados con una muestra de población ampliada para reducir la dispersión de los datos considerable que afecta el estudio.

En cuanto a los resultados de otro estudio prospectivo y observacional, en un hospital universitario, cuya muestra incluyó a 100 pacientes con Ventilación Mecánica durante más de 48 horas, que se sometieron a una prueba de respiración espontánea. La ecocardiografía y la toma de muestras para los péptidos natriuréticos se realizaron inmediatamente antes y al final de la SBT (prueba de respiración espontánea). La falla cardíaca fue diagnosticada por la presión de oclusión de la arteria pulmonar  $> 18$  mm Hg o signos de presiones de llenado elevadas en ecocardiografía. Treinta y dos pacientes no toleraron la prueba de respiración espontánea, 12 por Insuficiencia cardíaca y 20 por insuficiencia respiratoria (RF). Antes de la prueba de respiración espontánea, el BNP y el NT-proBNP fueron más elevados en los pacientes que fallan la prueba que en pacientes destetados con éxito debido a la alta frecuencia de insuficiencia respiratoria. Los valores de corte que utilizan análisis de la curva ROC para predecir falla cardíaca eran 263 ng/L de BNP ( $p < 0.001$ ) y 1.343 ng/L de NT-proBNP ( $p = 0,08$ ). El BNP y NT-proBNP aumentaron significativamente durante la prueba de respiración espontánea en pacientes que no la toleraron por

insuficiencia cardíaca. Los aumentos de BNP y NT-proBNP de 48 y 21 ng/L, respectivamente, mostraron una precisión diagnóstica para Falla cardíaca de 88,9 y 83,3% ( $p < 0,001$ ). El BNP traduce mejor que el NT-proBNP como predictor de falla cardíaca, ( $p = 0,01$ ) y diagnóstico ( $p = 0,009$ ). En este estudio concluyeron que los Péptidos natriuréticos tipo B, en particular el BNP, pueden predecir el fracaso del destete por IC ante una prueba de respiración espontánea. El aumento de los péptidos natriuréticos durante la prueba de respiración espontánea son diagnósticos de Insuficiencia Cardíaca como causa de fracaso del destete. El BNP tiene un mejor rendimiento de NT-proBNP en la predicción y el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca.<sup>15</sup>

En un estudio preliminar prospectivo y observacional realizado para evaluar las consecuencias cardíacas del destete exitoso de las vías respiratorias usando las variaciones circulantes de péptido natriurético de tipo B y péptidos natriuréticos atriales (BNP; ANP), y el flujo Doppler mitral, se estudiaron 31 pacientes sometidos a una prueba de respiración espontánea en un tubo en T. Se midieron los niveles circulantes de BNP y ANP y la desaceleración de la onda E antes y una hora después de la desconexión. Los resultados arrojados mostraron que los niveles de BNP aumentaron de 299pg/ml (rango 59 a 1079), a 412pg/ml (147-1324), ( $p = 0,02$ ) en los pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, disminuyó de 98 pg/ml (25-337) a 45 pg/ml (38-180) ( $p = 0,04$ ) en los pacientes con dilatación del ventrículo derecho y se mantuvo sin cambios en pacientes con

ninguna de estas anomalías cardíacas. Los niveles globales de ANP aumentaron de 33 pg / ml a 67 pg / ml ( $p < 0,001$ ), independientemente de la función ventricular. La relación E/A aumentó de 0,91 (0,66-3,56) a 1,17 (0,5 a 4,76), ( $p = 0,01$ ), después de la desconexión, mientras que el tiempo de desaceleración de la onda E disminuyó de 185 ms (120-280) a 160 ms (70 - 206) ( $p = 0,02$ ). Como conclusión, durante el éxito del destete los niveles de ANP aumentarán en todos los pacientes, mientras que los cambios en los niveles de BNP dependerán de la función cardíaca subyacente. Los cambios en los índices de flujo Doppler mitral siguientes a la desconexión del ventilador sugieren un aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.<sup>16</sup>

Múltiples estudios han abordado la cuestión de si el BNP o el NT-pro-BNP se podrían utilizar para identificar a los pacientes que no lograrán tolerar el retiro de ventilación mecánica por razones cardíacas. El estudio por *Zapata et al.* fue un estudio prospectivo observacional de 100 pacientes con ventilación mecánica. Todos los pacientes fueron sometidos a ensayos de respiración espontánea por más de 48 horas y se evaluaron mediante ecocardiografía transtorácica, catéter de la arteria pulmonar y BNP y NT-pro-BNP. Llegaron a la conclusión de que los péptidos natriuréticos tipo B, particularmente BNP, pueden predecir el fracaso del destete debido a insuficiencia cardíaca (IC) ante un ensayo previo de respiración espontánea. El incremento de los péptidos natriuréticos durante el ensayo de respiración espontánea, es diagnóstico de insuficiencia cardíaca como la causa de



fracaso en el destete. El BNP tiene un mejor rendimiento en la predicción y el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca que el NT-pro-BNP. Los valores de corte usando el receptor operativo de análisis de la curva (ROC) para predecir la insuficiencia cardíaca eran 263 ng/L para el BNP ( $P < 0.001$ ) y 1.343 ng/L para NT-pro-BNP ( $P = 0.08$ ). *Mekontso-Dessap et al.* demostraron que los niveles de BNP tras tratamiento con diuréticos fueron más bajos en los pacientes con éxito en el retiro de ventilación mecánica (517 pg /ml frente a 226 pg /ml). *Grasso et al.* usaron el N-terminal pro-BNP para detectar la disfunción cardíaca aguda durante el fracaso en el destete en pacientes de extubación difícil con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Se mostró que los niveles plasmáticos de NT-pro-BNP aumentó significativamente al final de la prueba de respiración espontánea sólo en los pacientes con disfunción cardíaca aguda (mediana de 12,733, rango intercuartil 16,456 pg/ml,  $P < 0,05$ ). *Chien et al.* utilizaron la mediana de niveles de BNP, después de 2 horas del ensayo de respiración espontánea los niveles de BNP fueron de 461 (168-1202) pg/ml, 418 (218-1085) pg/ml, y 224 (112 a 660) pg/ml en el fracaso del ensayo de respiración espontánea, fracaso de la extubación, y grupos de éxito de extubación, respectivamente. *Gerbaud y col.* evaluaron prospectivamente 44 pacientes con ecocardiografía y NT-pro-BNP. Los niveles de NT-pro-BNP (8199) (3106 hasta 10949) frente a 4200 (1855-7125) pg/ml,  $p = 0,004$ ) aumentaron significativamente en los que fracasó la prueba de respiración espontánea.<sup>13</sup>

A pesar del uso de la prueba de respiración espontánea (SBT), predecir el éxito del destete sigue siendo un reto clínico. En un estudio de Chien, en el Hospital Universitario de Taiwán, 52 pacientes en recuperación de insuficiencia respiratoria aguda fueron incluidos como grupo de prueba para determinar el valor predictivo del BNP. El valor predictivo del BNP fue validado en una segunda cohorte independiente de 49 pacientes. A continuación, se combinaron los dos grupos de pacientes para llevar a cabo el análisis final.

En el grupo de prueba de 52 pacientes, 41 pasó la prueba de ventilación espontánea y fue extubado. De estos pacientes, 33 (80%) fueron extubados con éxito, mientras que ocho pacientes (20%) fueron reintubados dentro de las 48 horas siguientes (fracaso de la extubación). No hubo diferencias en los niveles de BNP de referencia, pero el grupo de fracaso de la extubación tuvo incrementos significativamente mayores en BNP al final de la prueba de respiración espontánea, que los grupos de éxito de la extubación (32,7 %, 25 a 75 percentil = 25,7 % -50,8 % frente a 0,69 %, -8,8 % -10,72 %,  $p < 0,001$ ). El área bajo la curva característica de funcionamiento para el cambio de BNP fue de 0,93 y un aumento de BNP  $<20\%$  durante el SBT tuvo la mejor combinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión diagnóstica para el éxito de la extubación (91%, 88%, 97%, 70%, y 91%). Este valor de umbral de cambio de BNP fue validado en una cohorte independiente. La combinación de BNP con prueba de respiración espontánea como criterios de extubación

aumentaron la tasa de éxito de la extubación a 95% a partir de 78% usando sólo la Prueba de respiración espontánea ( $p=0,035$ ). Concluyeron que medir el porcentaje de cambio en el nivel de BNP durante una Prueba de respiración espontánea puede ayudar a mejorar el valor predictivo de la misma en el resultado del destete.<sup>17</sup>

Se han conseguido mejores resultados con farmacoterapia explícita guiada por BNP en comparación con la terapia empírica dictada por perspicacia clínica en circunstancias distintas de destete de la ventilación mecánica, sobre todo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica y en pacientes que acuden a urgencias con disnea aguda.<sup>18</sup>

Los niveles de NP's elevados han demostrado el valor predictivo de diversas enfermedades que tienen efectos directos o indirectos sobre las funciones del corazón en muchas circunstancias independientes de falla cardíaca, incluso en ausencia de disminución en la función cardíaca. Cabe señalar que los NP's nunca deben ser interpretados sin un entorno clínico específico. Los NP's son muy sensibles para la disfunción cardíaca primaria o secundaria, pero su especificidad es baja. Las posibles aplicaciones clínicas de los NP's se expanden, acompañados de informes emergentes con respecto a la detección de la presencia de disfunción cardíaca secundaria, el seguimiento de las respuestas

terapéuticas, estratificaciones de riesgo, o proporcionando valores pronóstico en muchos entornos.<sup>10</sup>

Para finalizar, el BNP sérico parece prometedor para identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca durante el proceso de destete. Sin embargo, el tiempo de resultados de laboratorio y los valores aceptados de corte para insuficiencia cardíaca representan un desafío clínico para la interpretación de los datos en el ámbito de cuidados intensivos.<sup>13</sup>

Con el presente estudio se pretende evaluar esta relación previamente estudiada entre BNP y tolerancia a la ventilación mecánica, como herramienta pronóstica en los pacientes orointubados, independientemente de su diagnóstico.

#### **IV. MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo, en los servicios de hospitalización del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines (Urgencias, Medicina Interna, Cirugía, Cardiología, Hematología, Oncología, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía, Unidad de Cuidados Intensivos del Adulto, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares). Se llevó seguimiento de todos los pacientes que se encontraban con asistencia mecánica ventilatoria, orointubados, obteniendo un muestreo no probabilístico. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con ventilación mecánica a través de cánula orotraqueal, mayores de 18 años, que se mantuvieron con dicho soporte ventilatorio al menos 24 horas, independientemente del diagnóstico de ingreso, entre el 1 de septiembre y 30 de noviembre de 2013. Se tomó como criterio de exclusión los pacientes con datos clínicos de muerte cerebral. Se tuvieron como criterio de eliminación: pacientes que en durante el tiempo de seguimiento se les realizó traqueostomía por intubación prolongada, pacientes que no cuenten con al menos una determinación de BNP 24 horas previo a la extubación y 24 horas posterior a la misma, así como los pacientes que fallecieron, éstos últimos se incluyeron como control comparativo.

A los pacientes con los criterios de inclusión referidos se les realizó determinación de BNP sérico cuando sus condiciones generales mostraban probabilidad de retirar la ventilación mecánica en las 24 horas siguientes. Se

solicitó ocasionalmente apoyo del personal de enfermería en casos determinados para la toma de muestras sanguíneas, así como de personal de laboratorio clínico en el caso de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos del adulto. Se solicitó autorización para la toma de dichas muestras a los médicos responsables de los pacientes en cuestión en el turno específico.

Las muestras fueron tomadas de catéteres centrales en todos los pacientes, con las precauciones necesarias para no generar falsos resultados y procurando no entorpecer el tratamiento que recibía el paciente. También se realizó una determinación de BNP dentro de las 24 horas posteriores a la extubación; así mismo se recabaron niveles de BNP de algunos pacientes que no lograron el retiro de la ventilación mecánica. Se vigiló la tolerancia a la extubación y se registraron los pacientes que requirieron nuevamente ventilación mecánica, el número de días de hospitalización posterior a la extubación y si hubo alguna defunción en estos pacientes.

Se evaluaron las siguientes variables independientes: Nivel sérico de BNP, Edad, Género, Diagnóstico; las variables dependientes fueron: Necesidad de reintubación, Días de estancia hospitalaria previos y posterior a la extubación, Fallecimiento posterior a la extubación.

Los resultados se expresaron en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, en promedios y desviación estándar para variables cuantitativas. La

asociación del BNP como predictor de reintubación se iniciará con  $X^2$  y la cuantificación del riesgo con Razón de Momios. Aún cuando el valor de corte para reintubación es de 200pg/ml en nuestra muestra realizamos curvas ROC para determinar el valor de corte a en nuestra población. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ . El análisis se realizó con SPSS versión 20.

## V. RESULTADOS

Se llevó vigilancia y seguimiento de un total de 188 pacientes que cumplieron inicialmente los criterios de inclusión del 1 de septiembre al 30 de noviembre del año 2013. De éstos, 92 fueron de sexo femenino (48.9%) y 96 de sexo masculino (51.1%); hubo 88 defunciones, 9 ameritaron traqueostomía. La edad promedio en mujeres fue de 58 años y en hombres fue de 53 años, siendo la edad mínima 18 y la máxima 95 años. Ciento treinta y nueve fueron eliminados porque no tuvieron muestra pre y postextubación.

En relación a frecuencia de reintubación, de los 49 pacientes con determinación de BNP, se reintubó a 8 (16.3%) vs 41 no reintubados (83.7%). En cuanto a pacientes que ameritaron reintubación, los resultados no mostraron diferencia significativa en cuanto al género (femenino: 5 = 62.5% vs masculino 3=37.5%,  $p=0.463$ ) [Tabla I].

Los niveles de BNP 24 horas previos a la extubación fueron más elevados en los pacientes que ameritaron reintubación, con una media de 620.7pg/dl vs 394.1pg/dl de los no reintubados ( $p=0.102$ ), sin resultar estadísticamente significativo. Igualmente los valores de BNP 24 horas posterior a la extubación fue mayor en los pacientes reintubados que en los que no ameritaron reintubación (825.2pg/dl vs 465.8pg/dl), sin embargo tampoco se encontró significancia estadística ( $p=0.070$ ). El promedio de BNP en los pacientes que fallecieron previo



a la extubación fue de 629 pg/dl vs 386 pg/dl de los que no fallecieron ( $p=0.031$ ) y posterior a la extubación de 894 pg/dl vs 448 pg/dl ( $p=0.006$ ). En cuanto a los días de estancia previo a la extubación, se encontró un promedio más alto en los pacientes reintubados, sin diferencia significativa (25 días en reintubados vs 8.24 días en no reintubados,  $p=0.322$ ). Los días de estancia hospitalaria posterior a la extubación se encontraron prácticamente iguales en los dos grupos (8.8 días en reintubados vs 8.3 días en no reintubados,  $p=0.828$ ). El total de días de estancia intrahospitalaria en promedio fue mayor en los pacientes reintubados sin embargo igualmente no se encontró significancia estadística (33.8 días en reintubados vs 16.5 días en no reintubados,  $p=0.256$ ). El promedio de edad fue discretamente menor en los pacientes que no requirieron reintubación, sin ser significativo (59 años en no reintubados vs 69 años en reintubados,  $p=0.136$ ) [Tabla II].

En relación a nuestro valor de corte referido de 200pg/dl que se ha estudiado en los artículos de referencia, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos: se reintubaron 3 pacientes con cifras menores y 5 pacientes con BNP mayor a 200pg/dl (sensibilidad de 62% con valor predictivo positivo de 21.7%) [Tabla III].

Se encontró que todos los pacientes que ameritaron reintubación obtuvieron valores de BNP previos a la extubación mayores de 51ng/dl, con un valor predictivo negativo del 100% y especificidad del 31%, por lo que se consideró como valor de corte en nuestra población [Tabla IV].

En cuanto a los diagnósticos, los más frecuentes que se relacionaron a reintubación fueron: Politraumatizado (4.08%), PO LAPE (2.04%), Insuficiencia Cardíaca (2.04%), Cardiopatía isquémica (2.04%), Sepsis (2.04%), EPOC exacerbado (2.04%) y Choque hipovolémico (2.04) [Tabla V].

Por último, en este estudio se determinó un valor de corte para el grupo de reintubación de 51pg/dl (sensibilidad 100%, especificidad 65.9%; área bajo la curva: 0.684; intervalo de confianza 95%: 0.488-0.881; P 0.102) [Figura 1]

**Tabla I. Frecuencia de reintubación y género**

	Reintubados		No Reintubados		Valor P
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Sexo</b>					
<b>Femenino</b>	5	62.5	19	46.3	0.463
<b>Masculino</b>	3	37.5	22	53.7	

**Tabla II. Estadísticas de pacientes reintubados.**

Variables	Reintubados		No Reintubados		Valor P
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
BNP 24 horas previas	620.7	582.7	394.1	794.2	0.448
BNP 24 horas posteriores	825.2	685.8	465.8	890.2	0.287
Días de estancia previo a extubación	25	28.3	8.24	8	0.322
Días de estancia posterior a extubación	8.8	5.1	8.3	3.8	0.828
Días de estancia intrahospitalaria	33.8	24.6	16.5	10	0.256
Edad	68.8	17	58.9	16.8	0.136

**Tabla III. Contingencia entre BNP 24 horas previo a la extubación con corte de 200pg/dl.**

		REINTUBACION			Valor P
		Si	No	Total	
VALOR DE CORTE	0-199	3	23	26	.448
	>200	5	18	23	
Total		8	41	49	

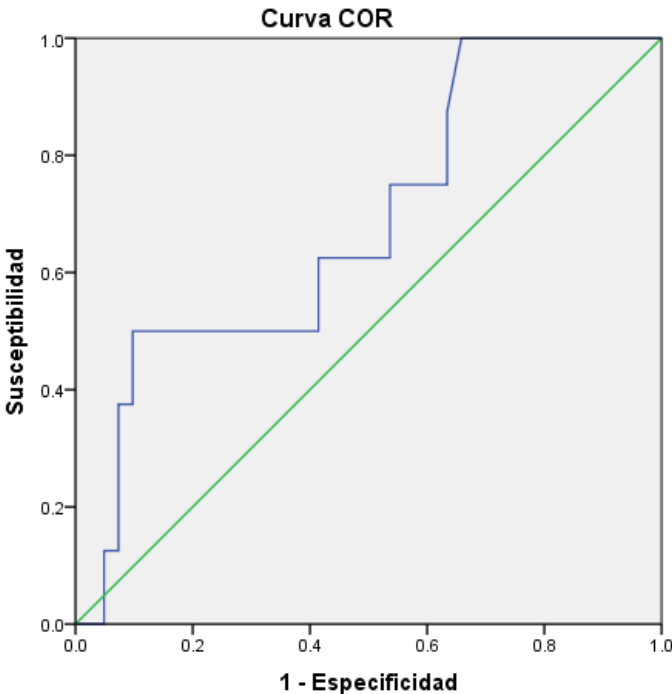
**Tabla IV. Contingencia entre BNP 24 horas previo a la extubación con corte de 51pg/dl.**

		REINTUBACION			Valor P
		Si	No	Total	
VALOR DE CORTE	0-51	0	13	13	.090
	>51	8	28	36	
Total		8	41	49	

**Tabla V. Frecuencias de acuerdo al diagnóstico**

Diagnostico	Reintubados		No Reintubados		Total	%
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Cardiopatía isquémica/ IAM	1	2.04	4	8.16	5	10.2
EPOC exacerbado	1	2.04	3	6.12	4	8.16
Choque hipovolémico	1	2.04	1	2.04	2	4.08
Insuficiencia cardíaca	1	2.04	6	12.2	7	14.28
PO LAPE	1	2.04	2	4.08	3	6.12
Politraumatizado	2	4.08	2	4.08	4	8.16
Sepsis	1	2.04	4	8.16	5	10.2
PO Neurocirugía	0	0	8	16.32	8	16.32
PO Revascularización	0	0	8	16.32	8	16.32
Otros	0	0	3	6.12	3	6.12
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>16.32</b>	<b>41</b>	<b>83.6</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

Figura 1. Curva ROC



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

## VI. DISCUSION

El éxito en el retiro de la ventilación mecánica es todo un reto para el médico a cargo de dichos pacientes, no sólo por las complicaciones que conllevan su fracaso sino por la heterogeneidad de las patologías que se manejan, así como sus comorbilidades. Bien se sabe que la reintubación se relaciona con prolongación de los días de estancia hospitalaria, defunciones y mayores tasas de infecciones nosocomiales; es por esto que se ha buscado una herramienta útil que funja como predictor de éxito en la extubación, entre los que destaca el BNP, cuya correlación fue el objetivo de este estudio<sup>2</sup>.

Dado que los porcentajes e incidencia de reintubaciones debidas a fallo en el retiro de la asistencia mecánica ventilatoria son relativamente bajos, se cuenta con un número reducido de estudios relacionados<sup>2</sup>. En nuestro estudio encontramos que de los 8 pacientes que ameritaron reintubación, 5 (62.5%) fallecieron, y de los 3 sobrevivientes se obtuvo un promedio de estancia intrahospitalaria total de 22 días, lo que concuerda con el estudio de Epstein y Ciubotaru quienes encontraron que en comparación con los extubados con éxito, los pacientes que fallaron la extubación tuvieron siete veces ( $p < 0,0001$ ) mayor probabilidad de morir, 31 veces ( $p < 0,0001$ ) más probabilidades de pasar o = 14 días en la UCI después de la extubación, y seis veces ( $p < 0,001$ ) más probabilidades de necesitar la transferencia a un cuidado a largo plazo o centro de rehabilitación si sobrevivían<sup>8</sup>. En un estudio con 54 pacientes sin enfermedades del corazón se observó que los

niveles de BNP podrían estar elevados en la fase aguda de infecciones microbianas adquiridas en la comunidad, particularmente en pacientes con *Diabetes Mellitus* e infección del tracto respiratorio inferior, incluso en ausencia de sepsis severa o choque séptico<sup>10</sup>; en nuestro estudio igualmente encontramos una elevación significativa del BNP, en los pacientes con estos diagnósticos, teniendo como media 626 pg/dl.

En un estudio de Chien, en el Hospital Universitario de Taiwán, en el grupo de prueba de 52 pacientes, 41 pasó la prueba de ventilación espontánea y fue extubado. De estos pacientes, 33 (80%) fueron extubados con éxito, mientras que ocho pacientes (20%) fueron reintubados dentro de las 48 horas siguientes (fracaso de la extubación). No hubo diferencias en los niveles de BNP de referencia, pero el grupo de fracaso de la extubación tuvo incrementos significativamente mayores en BNP al final de la prueba de respiración espontánea, que los grupos de éxito de la extubación (32,7 %, 25 a 75 percentil = 25,7 % -50,8 % frente a 0,69 %, -8,8 % -10,72 %,  $p < 0,001$ ). El área bajo la curva característica de funcionamiento para el cambio de BNP fue de 0,93 y un aumento de BNP  $<20\%$  durante el SBT tuvo la mejor combinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión diagnóstica para el éxito de la extubación (91%, 88%, 97%, 70%, y 91%)<sup>17</sup>. En comparación, no se logró establecer en nuestro estudio significancia estadística importante entre

niveles de BNP y éxito de ventilación mecánica, obteniendo con un valor de corte de 51pg/dl un área bajo la curva de 0.684 ( $p=102$ ).

Los valores de corte pre y postextubación muestran que la prueba cuando es negativa tiene un buen valor predictivo negativo para reintubación (88.5%).



## VII. CONCLUSIONES

- Se encontraron niveles de BNP previos a la extubación más elevados en los pacientes reintubados, sin resultar estadísticamente significativo.
- Los valores de BNP posterior a la extubación fueron mayores en los pacientes reintubados que en los que no ameritaron reintubación.
- El promedio de BNP previo y posterior a la extubación fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron que en los sobrevivientes.
- Los días de estancia previos a la extubación fueron más altos en los pacientes reintubados, sin ser estadísticamente significativos.
- Los días de estancia hospitalaria posterior a la extubación fueron prácticamente iguales en los pacientes reintubados y no reintubados.
- El total de días de estancia intrahospitalaria en promedio fue mayor en los pacientes reintubados que en los no reintubados.
- Se encontró como valor de corte de 51ng/dl, con un valor predictivo negativo del 100% y especificidad del 31% para reintubación en nuestra población.
- Los diagnósticos relacionados a reintubación fueron: Politraumatizado, PO LAPE, Insuficiencia Cardíaca, Sepsis, EPOC exacerbado, Cardiopatía isquémica y Choque hipovolémico.

- Se necesitan más estudios para determinar la utilidad del BNP como factor pronóstico de la ventilación mecánica; sin embargo existe correlación de mejores resultados mientras más bajos niveles de BNP muestre el paciente, independientemente de su diagnóstico.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. James A. Russell "Biomarker (BNP)-guided Weaning from Mechanical Ventilation", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 186, No. 12 (2012), pp. 1202-1204
2. Arnaud W. Thille, Jean-Christophe M. Richard, and Laurent Brochard "The Decision to Extubate in the Intensive Care Unit", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol.187, No. 12 (2013), pp. 1294-1302
3. Andrés Esteban, Federico Gordo, Rafael Fernández, José F. Solsona, "Extubation Outcome after Spontaneous Breathing Trials with T-Tube or Pressure Support Ventilation", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 156, No. 2 (1997), pp. 459-465.
4. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, Hill NS, Nava S, D'Empaire G, Anzueto A. "Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial". *Chest* 2006;130:1664-1671.
5. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. "Fluid balance and weaning outcomes". *Intensive Care Med* 2005;31:1643-1647.

6. Papanikolaou J, Makris D, Saranteas T, Karakitsos D, Zintzaras E, Karabinis A, Kostopanagiotou G, Zakynthinos E. "New insights into weaning from mechanical ventilation: Left ventricular diastolic dysfunction is a key player". *Intensive Care Med* 2011.
7. Zakynthinos S, Routsis C, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, Zakynthinos E, Kazi D, Roussos C. "Differential cardiovascular responses during weaning failure: Effects on tissue oxygenation and lactate". *Intensive Care Med* 2005;31:1634-1642.
8. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. "Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation". *Chest*. 1997 Jul;112(1):186-92.
9. Armand Mekontso Dessap, Ferran Roche-Campo, Achille Kouatchet, Vinko Tomicic, Gaetan Beduneau, Romain Sonnevile, Belen Cabello, Samir Jaber, Elie Azoulay, Diego Castanares-Zapatero, Jerome Devaquet, François Lellouche, Sandrine Katsahian, and Laurent Brochard "Natriuretic Peptide–driven Fluid Management during Ventilator Weaning", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 186, No. 12 (2012), pp. 1256-1263.

10. Shih-Hung Tsai,<sup>1</sup> Yen-Yue Lin,<sup>1</sup> Shi-Jye Chu,<sup>1</sup> Ching-Wang Hsu,<sup>1</sup> and Shu-Meng Cheng. “ Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings”. *Yonsei Med J* 51(2):151-163, 2010
  
11. Romain Pirracchio, Reda Salem & Alexandre Mebazaa. “Use of B-type natriuretic peptide in critically ill patients”. *Biomark Med.* 2009 Oct;3(5):541-7.
  
12. Armand Mekontso-Dessap, Nicolas de Prost, Emmanuelle Girou, François Braconnier, François Lemaire, Christian Brun-Buisson, Laurent Brochard “B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation” *Intensive Care Medicine* October 2006, Volume 32, Issue 10, pp 1529-1536
  
13. Jahan Porhomayon, Peter Papadakos, and Nader D. Nader “Failed Weaning from Mechanical Ventilation and Cardiac Dysfunction” *Critical Care Research and Practice*, Volume 2012 (2012), Article ID 173527, 6 pages.

14. T. Principi, G Falzetti, D. Elisei, A. Donati, P. Pelaia; "Behavior of B-type natriuretic peptide during mechanical ventilation and spontaneous breathing after extubation" *Minerva, Anesthesiology*, 2009;75:179-83
15. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. "B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin". *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):477-85
16. Ait-Oufella H, Tharaux PL, Baudel JL, Vandermeersch S, Meyer P, Tonnellier M, Dussaule JC, Guidet B, Offenstadt G, Maury E. "Variation in natriuretic peptides and mitral flow indexes during successful ventilatory weaning: a preliminary study". *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1183-6
17. Chien JY, Lin MS, Huang YC, Chien YF, Yu CJ, Yang PC. "Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial". *Critical Care Medicine*. 2008 May;36(5):1421-6.
18. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. "B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis". *Archives of Internal Medicine* 2010;170:507-514.

## **IX. ANEXOS**

### **a) Consentimiento Informado**

Con base en el artículo 100 de la Ley General de Salud, la investigación en seres humanos se desarrollará adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Se podrá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo, y sólo podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación. De acuerdo al apartado V sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

De acuerdo a la Declaración de Helsinki, en su apartado 16, la investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. En su apartado 21 menciona que la investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación, en este protocolo la toma de muestra para las cuantificaciones de BNP no conllevan un peligro o situación de riesgo para el paciente. En relación al apartado 25, en el que se menciona que “podrá

haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación”, situación en la que nos basamos para la realización de este estudio.



**b) Hoja de Recolección de datos**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NÚMERO DE CAMA:

NOMBRE:

AFILIACION:

EDAD:

SEXO:

DIAGNÓSTICO:

FECHA Y HORA DE INGRESO:

FECHA Y HORA DE INTUBACIÓN:

FECHA Y HORA DE EXTUBACIÓN:

NECESIDAD  
REINTUBACIÓN:

DE

SÍ	NO
FECHA Y HORA:	

FECHA Y HORA DE DEFUNCION:

FECHA DE ALTA HOSPITALARIA

NIVELES DE BNP:

FECHA	HORA	RESULTADO (pg/dl)



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3001  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES NO. 14, CENTRO MEDICO NACIONAL LCC, ADOLFO RUIZ CORTEZ, VERACRUZ NORTE

Fecha 05/12/2013

**DR. FELIPE GONZÁLEZ VELÁZQUEZ**

**P R E S E N T E**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"NIVELES DE PEPTIDO NATRIURETICO TIPO B COMO PREDICTOR DEL RETIRO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA UMAE"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro  
R-2013-3001-66

ATENTAMENTE

  
**DR. MARIO RAMÓN MUÑOZ RODRÍGUEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001

IMSS

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

## X. AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a Dios ante todo por guiarme y ponerme en el camino correcto, por brindarme una familia pequeña en número pero enorme de corazón y con espíritu de lucha, le agradezco también el poner en mi camino a un hombre único con quien compartir la vida, así como a gente valiosa, inteligente y honesta, a los que puedo llamar “amigos”, quienes me han brindado su comprensión y apoyo en momentos difíciles. Le agradezco a mis abuelas, quienes desde el cielo me han protegido tal como lo hicieron en la tierra y a quienes recuerdo cada día con cariño.*

*Mamá, papá, tía, Víctor, amigas, amigos y maestros, por ustedes he llegado hasta aquí, les dedico este trabajo con cariño, gracias por todo.*