

# El NT-proBNP predice mal pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y función ventricular conservada

FLORENCIA ROLANDI<sup>1</sup>, LUIS GUZMÁN<sup>MTSAC, 2</sup>, FERNANDO RUBINSTEIN<sup>1</sup>, JOSÉ M. GABAY<sup>MTSAC, 1</sup>, RICARDO SARMIENTO<sup>MTSAC, 3</sup>, DIEGO PÉREZ DE ARENAZA<sup>1</sup>, RAÚL DE MIGUEL<sup>1</sup>, JOSÉ ÁLVAREZ<sup>4</sup>, JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA<sup>MTSAC, 1</sup>  
en representación de investigadores PACS

Recibido: 30/08/2005  
Aceptado: 02/01/2006

## Dirección para separatas:

Florencia Rolandi  
Servicio de Cardiología  
Hospital Italiano  
de Buenos Aires  
Gascón 450  
(1181) Buenos Aires  
Tel. 54 11 - 4959-0200  
int 8920 / 8921  
e-mail: florencia.rolandi@  
hospitalitaliano.org.ar

## RESUMEN

### Antecedentes

El NT-proBNP se asocia con disfunción ventricular y mala evolución en síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCA-SEST). La evidencia sobre su valor pronóstico en pacientes con SCA-SEST y función sistólica conservada es escasa.

### Objetivos

Explorar el valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con SCA-SEST sin disfunción ventricular.

### Material y métodos

De una cohorte de pacientes con SCA-SEST sometidos a angiografía se seleccionaron 393 con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 40\%$ . Laboratorios centrales independientes analizaron las angiografías y las determinaciones de NT-proBNP, troponina T, mioglobina y proteína C reactiva. Se empleó un punto de corte de NT-proBNP de 586 pg/ml. El punto final primario fue la incidencia de muerte o infarto a los 180 días.

### Resultados

Ochenta y tres pacientes (21%) tuvieron NT-proBNP  $\geq 586$  pg/ml y 310 (79%) niveles  $< 586$  pg/ml. Los pacientes con NT-proBNP elevado eran más añosos, con mayor frecuencia de sexo femenino; tuvieron una proporción mayor de marcadores séricos elevados y una proporción mayor de enfermedad coronaria extensa y de lesiones coronarias complejas. Estos pacientes, comparados con aquellos con NT-proBNP  $< 586$  pg/ml, tuvieron una incidencia mayor de muerte (9,6% *versus* 2,3%;  $p = 0,002$ ), infarto (9,6% *versus* 3,2%;  $p = 0,01$ ) y muerte o infarto (16,9% *versus* 5,5%;  $p = 0,001$ ) a los 180 días. Ajustando por variables clínicas, electrocardiográficas y angiográficas, el NT-proBNP resultó ser un predictor independiente del punto final combinado de muerte o infarto a los 6 meses y de muerte por cualquier causa.

### Conclusiones

El NT-proBNP es un predictor independiente de muerte e infarto y de muerte global a los 6 meses en pacientes con SCA-SEST sin disfunción ventricular.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:19-27.

**Palabras clave** > Péptido natriurético - Isquemia miocárdica - Pronóstico

**Abreviaturas** > **NT-proBNP** Propéptido natriurético cerebral tipo B N-terminal  
**SCA-SEST** Síndromes coronarios agudos sin elevación del ST

## INTRODUCCIÓN

El péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) y el fragmento inactivo amino terminal (NT-proBNP), que resulta del clivaje de la prohormona proBNP, son hormonas que se liberan en respuesta al incremento de la

tensión parietal miocárdica y que poseen efectos diuréticos, vasodilatadores y antagonistas de los sistemas renina-angiotensina y simpático adrenérgico. (1)

A lo largo de la última década, numerosos estudios han explorado la capacidad diagnóstica y pronóstica de dichos péptidos. Inicialmente limitados

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Universidad de Florida, Florida, USA

<sup>3</sup> Hospital Francés, Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

a enfermos con insuficiencia cardíaca (2) e infarto de miocardio, (3, 4) los diversos trabajos han ido estudiando de manera sucesiva pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCA-SEST), (5-13) enfermedad coronaria estable (14, 15) y poblaciones de menor riesgo aún. (16)

En la estratificación de riesgo de pacientes con SCA-SEST, tanto el BNP como el NT-proBNP han demostrado proveer información pronóstica incremental a aquella resultante de las mediciones de troponinas. Ambas neurohormonas constituyen predictores independientes de insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte, lo cual probablemente se relacione con su alta sensibilidad y especificidad para detectar disfunción ventricular.

Sin embargo, poco se sabe acerca del valor de estos marcadores como herramientas pronósticas en pacientes con SCA-SEST y función ventricular conservada. De modo que el objetivo de este análisis fue evaluar la capacidad del NT-proBNP de predecir la evolución de una cohorte de pacientes con SCA-SEST sin disfunción ventricular significativa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población del estudio

El presente forma parte del subestudio angiográfico prospectivo dentro del estudio PACS (Prognosis in Acute Coronary Syndromes). El diseño, los criterios de inclusión y exclusión y la organización de dicho estudio se han publicado con anterioridad. (17) Brevemente, se trató de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, que evaluó el valor pronóstico de diferentes marcadores bioquímicos en la estratificación de riesgo de pacientes con SCA-SEST. En total, fueron incluidos consecutivamente 1.483 enfermos en quienes se realizaron mediciones de NT-proBNP, troponina T, proteína C reactiva y mioglobina. El punto final fue la incidencia de muerte o infarto no fatal a los 180 días.

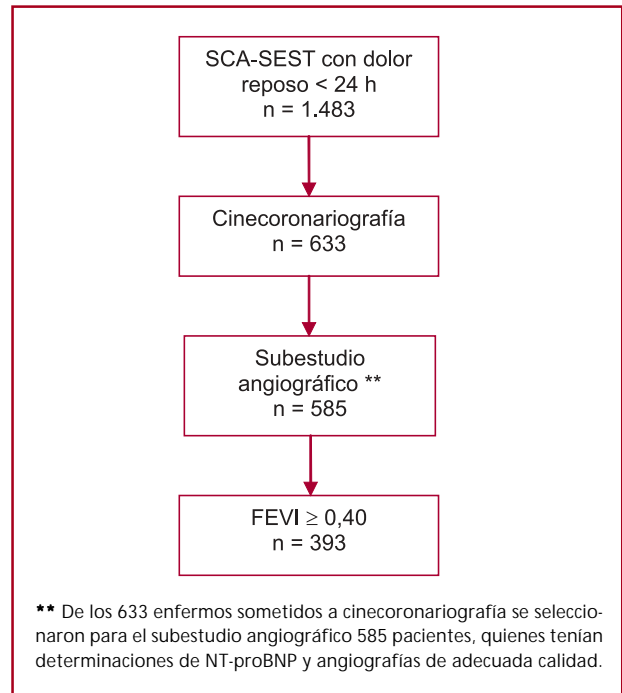
De la población PACS, a 633 se les efectuó una coronariografía con una mediana de tiempo de 46 horas (25-75: 20-70 horas). La decisión de efectuar este estudio estuvo a cargo de cada médico tratante. Luego de exclusiones técnicas, 585 pacientes, con NT-proBNP medido al ingreso, constituyeron la población del subestudio angiográfico.

De éstos, se seleccionaron 393 enfermos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o mayor del 40%, quienes conformaron la población del presente análisis (Figura 1). La elección de dicho punto de corte tuvo como objetivo excluir a los enfermos con disfunción ventricular significativa en quienes la asociación entre BNP elevado y mala evolución ya se ha demostrado.

En base a un punto de corte de NT-proBNP, determinado por análisis ROC en el estudio original como predictor de muerte a los 6 meses, los pacientes fueron agrupados en dos subpoblaciones: los que tenían niveles menores de 586 pg/ml y aquellos con niveles iguales o mayores de 586 pg/ml.

### Cinecoronariografía y ventriculografía

La descripción detallada de los procedimientos angiográficos ya se ha comunicado. (18) Las angiografías fueron evaluadas prospectivamente en un laboratorio de hemodinamia independiente siguiendo un protocolo preespecificado. Dos



**Fig. 1.** Diseño del estudio. SCA-SEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

cardiólogos intervencionistas, ciegos a los datos clínicos y de laboratorio, revisaron los estudios y, en caso de discordancias, se recurrió a un tercer experto.

La función ventricular se midió por ventriculografía de contraste.

Se consideraron significativas las lesiones mayores del 50% en vasos de 2 mm o más de diámetro. Se definieron como lesiones coronarias complejas a aquellas que cumplían con al menos una de las siguientes características: 1) trombo intracoronario, 2) alteración del flujo TIMI, 3) placa ulcerada. (19)

Por otro lado, se definió enfermedad coronaria extensa al compromiso de dos o tres vasos coronarios y/o enfermedad en el tronco de la coronaria izquierda.

### Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre se obtuvieron con una mediana de tiempo de 3 horas luego de la admisión. Los sueros se almacenaron a -70 °C hasta el momento de su análisis en un laboratorio centralizado y los resultados se mantuvieron ciegos a los investigadores hasta el final del estudio.

La concentración de NT-proBNP se determinó por inmunoensayo (Modular E170, Roche Diagnostics), con un rango de análisis de entre 5 y 35.000 pg/ml. Los niveles de troponina T cuantitativa (TnT) se midieron por inmunoensayo de tercera generación (Elecys 2010, Roche Diagnostics) y se consideró como punto de corte 0,01 ng/ml, de acuerdo con la recomendación del fabricante. La concentración de proteína C reactiva (PCR) se determinó por inmunonefelometría con intensificador de partículas (Dade Behring) con un límite de referencia mayor de 3 mg/L. Los niveles de mioglobina se midieron por inmunoensayo (Elecys 2010, Roche Diagnostics) con un límite de referencia mayor de 51 ng/ml y 72 ng/ml para mujeres y hombres, respectivamente.

### Definición de puntos finales

El punto final fue la incidencia acumulativa de muerte total o infarto no fatal a los 180 días desde el ingreso. Los pacientes fueron seguidos a través de entrevistas personales o telefónicas.

Se definió infarto de miocardio a la presencia de dos de los siguientes criterios: ocurrencia de un nuevo episodio de dolor precordial, cambios electrocardiográficos característicos (elevación persistente del segmento ST, nuevas ondas Q o nuevo bloqueo de rama izquierda) e incremento de CK total superior al doble del valor normal y CK-MB mayor que el límite superior de referencia.

### Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan como porcentajes. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar en caso de distribución normal y como mediana con rango intercuartil 25-75 para las variables de distribución no gaussiana. Las comparaciones estadísticas de las variables discretas se realizaron con la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se aplicaron la prueba de la *t* de Student para datos no apareados o el Wilcoxon *rank sum test* según correspondiera.

Para analizar de manera univariada los predictores de eventos clínicos se construyeron tablas de contingencia y se determinaron para cada variable los *odds ratio* y sus respectivos intervalos de confianza. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y el análisis univariado de las curvas de supervivencia con el *log-rank test*.

Finalmente se investigó el efecto independiente del NT-proBNP sobre el riesgo de muerte o infarto ajustando por posibles confundidores. Para ello se construyó inicialmente un modelo de regresión logística por pasos, en el que se incluyó la variable de interés como dicotómica empleando el valor de corte preestablecido en el trabajo original de 586

pg/ml. Sin embargo, dada la falta de consenso en la literatura acerca de un punto de corte definido de NT-proBNP y considerando que el valor de 586 pg/ml podría resultar algo arbitrario, se realizó un segundo modelo explorando la variable como semicontinua con múltiples categorías basadas en quintiles. Solamente las variables que habían mostrado un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariado y aquellas que habían ejercido un efecto confundidor en la relación entre NT-proBNP y el punto final fueron retenidas en los modelos finales. A fin de identificar grupos de covariables con residuo importante y para el diagnóstico de potenciales influyentes se evaluaron el delta chi cuadrado y el delta beta, respectivamente. La calibración de los modelos se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y su capacidad de discriminación con análisis ROC.

Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas y se consideraron significativos valores de  $p$  menores de 0,05. Los análisis se efectuaron con el *software* Intercooled Stata 8 (Stata Corporation).

## RESULTADOS

### Características basales de la población

La población de este análisis incluyó 393 pacientes con SCA-SEST sometidos a angiografía y con FEVI igual o mayor del 40%. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con la concentración de NT-proBNP quedando constituidas dos subpoblaciones: 310 pacientes (79%) con niveles de NT-proBNP menores de 586 pg/ml y los 83 pacientes restantes (21%) con niveles iguales o mayores de 586 pg/ml.

La comparación de las características basales de ambos grupos se presenta en la Tabla 1. Los pacientes con NT-proBNP elevado eran significativamente más

**Tabla 1.** Características basales de la población

	NT-proBNP < 586 n = 310	NT-proBNP $\geq$ 586 n = 83	Valor de p
Edad [Media $\pm$ DE (años)]	63,3 $\pm$ 11,1	70,9 $\pm$ 10,8	< 0,001
Sexo masculino - n (%)	227 (73,2)	50 (60,2)	0,02
Hipertensión arterial - n (%)	186 (60)	57 (68,7)	0,15
Tabaquismo (actual o previo) - n (%)	104 (33,5)	16 (19,3)	0,01
Diabetes - n (%)	47 (15,2)	15 (18,1)	0,52
Dislipidemia - n (%)	185 (59,7)	38 (45,8)	0,02
Enfermedad vascular periférica - n (%)	10 (3,2)	6 (7,2)	0,10
Angina previa - n (%)	108 (34,8)	27 (32,5)	0,69
Infarto de miocardio previo - n (%)	42 (13,5)	5 (6)	0,06
Cirugía coronaria previa - n (%)	23 (7,4)	11 (13,3)	0,09
Angioplastia coronaria previa - n (%)	31 (10)	5 (6)	0,27
Insuficiencia cardíaca previa - n (%)	-	2 (2,4)	0,006
<b>Tratamiento previo</b>			
Aspirina - n (%)	166 (53,5)	35 (42,2)	0,06
Betabloqueantes - n (%)	141 (45,5)	37 (44,6)	0,88
Inhibidores de ECA - n (%)	72 (23,2)	21 (25,3)	0,69
Estatinas - n (%)	76 (24,5)	12 (14,5)	0,05

DE: Desviación estándar. ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

añosos ( $70,9 \pm 10,8$  versus  $63,3 \pm 11,1$  años;  $p < 0,001$ ) y más frecuentemente de sexo femenino (39,8% versus 26,8%;  $p = 0,02$ ). No se observaron diferencias entre los grupos en la proporción de hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes y enfermedad vascular periférica. El antecedente de dislipidemia fue significativamente mayor en los pacientes con NT-proBNP  $< 586$  pg/ml. La historia previa de angina, infarto de miocardio o procedimientos de revascularización fue similar en ambos grupos, como también el uso de aspirina previa.

### Cuadro de admisión

Las características del cuadro clínico de presentación según los niveles de NT-proBNP se detallan en la Tabla 2. No se observaron diferencias en la ocurrencia de dos o más episodios de angina dentro de las 48 horas previas a la admisión. Ambos grupos de pacientes presentaron valores similares de presión arterial y frecuencia cardíaca al ingreso. Más pacientes del grupo con NT-proBNP elevado se clasificaron de alto riesgo. (20) En el electrocardiograma de admisión, entre los enfermos con NT-proBNP  $\geq 586$  pg/ml se observó una frecuencia mayor de alteraciones isquémicas en general (84,3% versus 52,9%;  $p < 0,001$ ) y particularmente de infradesnivel del segmento ST  $> 0,5$  mm (41% versus 18,4%;  $p < 0,001$ ).

Los resultados de las determinaciones bioquímicas, exploradas como variables dicotómicas, se muestran en la Tabla 2. Tanto la proporción de troponina T, como de PCR y mioglobina positivas fueron significativamente mayores entre los pacientes con NT-proBNP elevado.

### Evolución intrahospitalaria

Todos los pacientes recibieron aspirina durante la internación. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la tasa de empleo de heparinas, betabloqueantes, inhibidores de glicoproteínas IIb-IIIa y estatinas. El uso de clopidogrel fue más frecuente entre los pacientes con NT-proBNP elevado, proba-

blemente por su mayor tasa de angioplastia (49,4% versus 37,1%;  $p = 0,04$ ).

Entre los hallazgos angiográficos, los pacientes con NT-proBNP  $\geq 586$  pg/ml presentaron con más frecuencia lesiones complejas (54,2% versus 35,5%;  $p = 0,002$ ) y una proporción mayor de enfermedad coronaria extensa (60,2% versus 41,6%;  $p = 0,002$ ).

En ambos grupos, la proporción de pacientes con FEVI entre el 40% y el 50% y mayor del 50% fue de un cuarto y de tres cuartos, respectivamente, similar en ambos grupos.

La tasa de revascularización por angioplastia fue mayor en los pacientes con NT-proBNP elevado en comparación con aquellos con NT-proBNP  $< 586$  pg/ml (63,9% versus 42,6%;  $p = 0,001$ ), mientras que la proporción de cirugía de revascularización no difirió en ambos grupos (9,6% versus 14,2%;  $p = 0,3$ ).

### Evolución alejada

La ocurrencia del punto final primario, muerte o infarto no fatal a los 180 días, fue significativamente más frecuente en los enfermos con NT-proBNP elevado (16,9% versus 5,5%;  $p = 0,001$ ), a expensas tanto de una incidencia mayor de muerte por cualquier causa (9,6% versus 2,3%;  $p = 0,002$ ) como de infarto de miocardio (9,6% versus 3,2%,  $p = 0,001$ ). Las curvas de supervivencia libre de infarto delineadas con el método de Kaplan-Meier se grafican en la Figura 2.

El análisis univariado de las características clínicas, electrocardiográficas, de laboratorio y angiográficas para predecir la ocurrencia del punto final combinado de muerte o infarto y de muerte total e infarto como eventos aislados se detallan en la Tabla 3. Los pacientes con niveles de NT-proBNP  $\geq 586$  pg/ml presentaron en promedio un riesgo de muerte o infarto 3,5 veces más alto que los pacientes con niveles más bajos.

El análisis multivariado con el empleo de este punto de corte confirmó la capacidad del NT-proBNP de predecir la ocurrencia del punto final combinado de

	NT-proBNP $< 586$ n = 310	NT-proBNP $\geq 586$ n = 83	Valor de p
Frecuencia cardíaca [Media $\pm$ DE* (lpm)]	71,4 $\pm$ 13,6	73,6 $\pm$ 15,2	0,2
TA sistólica [Media $\pm$ DE* (mm Hg)]	136,3 $\pm$ 23	141,9 $\pm$ 25	0,06
Angina severa ( $\geq 2$ episodios) - n (%)	142 (45,8)	46 (55,4)	0,12
Alto riesgo (AHCPR-NHLBI) - n (%)	160 (51,6)	62 (74,7)	$< 0,001$
Alteraciones isquémicas ECG - n (%)	164 (52,9)	70 (84,3)	$< 0,001$
Infradesnivel del ST $\geq 0,5$ mm - n (%)	57 (18,4)	34 (41,0)	$< 0,001$
Inversión de onda T - n (%)	92 (29,7)	24 (28,9)	0,89
Troponina T $\geq 0,03$ ng/ml - n (%)	117 (37,7)	58 (69,9)	$< 0,001$
Mioglobina $> 51-72$ ng/ml - n (%)	98 (31,6)	42 (50,6)	0,001
PCR $> 3$ mg/L - n (%)	169 (54,5)	62 (74,7)	0,001

Tabla 2. Características al ingreso

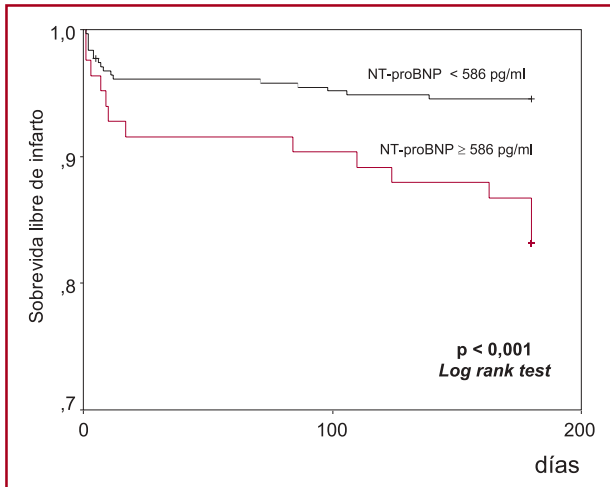
muerte o infarto (OR 2,76, IC 95% 1,26-6,10; p = 0,03). Cuando se analizaron los componentes del punto final de manera individual, se observó además una asociación entre niveles elevados de NT-proBNP e inci-

dencia de muerte (OR 3,46, IC 95% 1,17-10,19; p = 0,024). Contrariamente, la ocurrencia de infarto no fatal a los 180 días se asoció con la presencia de diabetes, de niveles de troponina T > 0,01 ng/ml y de lesiones coronarias complejas, pero no con la concentración de NT-proBNP (Modelo 1 - Tabla 4).

En concordancia con estos hallazgos, cuando se exploró la variable de interés en quintiles, el quintil superior de NT-proBNP resultó ser un predictor independiente del punto final combinado de muerte e infarto y de muerte por cualquier causa, pero no de infarto (Modelo 2 - Tabla 4).

El área bajo la curva ROC de los modelos 1 y 2 para predecir muerte e infarto fue de 0,765 ± 0,04 y de 0,763 ± 0,04, respectivamente.

Finalmente, se estratificó a la población entre aquellos con FEVI entre el 40% y el 50% y aquellos con FEVI mayor del 50%. Los modelos obtenidos de este análisis arrojaron los mismos resultados del modelo global, aunque con mayores errores estándares como consecuencia del menor tamaño muestral en cada grupo.



**Fig. 2.** Valor pronóstico del NT-proBNP en el seguimiento a 6 meses. Gráfico de Kaplan-Meier. La curva superior representa la supervivencia libre de infarto de los pacientes con NT-proBNP < 586 pg/ml. La curva inferior representa la supervivencia libre de infarto de los pacientes con NT-proBNP ≥ 586 pg/ml.

**DISCUSIÓN**

Los resultados de este estudio confirman que, aun en ausencia de disfunción sistólica ventricular, los niveles de NT-proBNP agregan información pronóstica en pa-

**Tabla 3.** Análisis univariado para el punto final combinado de muerte o infarto, muerte total e infarto de miocardio a los 180 días

	OR	IC 95%	Valor de p
<b>Muerte o infarto de miocardio</b>			
Edad ≥ 65 años	2,63	1,24-5,60	0,01
Diabetes	3,35	1,52-7,41	0,002
Mioglobina > 51-72 ng/ml	2,72	1,29-5,74	0,007
Troponina T > 0,01 ng/ml	3,58	1,51-8,53	0,002
Lesión coronaria compleja	2,27	1,08-4,79	0,03
Enfermedad coronaria extensa	5,63	2,25-14,05	< 0,001
NT-proBNP ≥ 586 pg/ml	3,50	1,65-7,44	0,001
<b>Muerte</b>			
Edad ≥ 65 años	5,41	1,87-15,65	0,001
Diabetes	3,83	1,31-11,19	0,009
NT-proBNP ≥ 586 pg/ml	4,62	1,62-13,13	0,002
Mioglobina > 51-72 ng/ml	2,82	0,98-8,11	0,04
Enfermedad coronaria extensa	8,30	1,85-37,3	0,001
<b>Infarto de miocardio</b>			
Diabetes	2,84	1,03-7,90	0,036
Mioglobina > 51-72 ng/ml	2,99	1,13-7,91	0,021
Troponina T > 0,01 ng/ml	5,08	1,45-17,84	0,005
Lesión coronaria compleja	4,27	1,49-12,22	0,004
Enfermedad coronaria extensa	4,45	1,43-13,79	0,005
NT-proBNP ≥ 586 pg/ml	3,20	1,22-8,39	0,013



Modelo 1	OR	IC 95%	Valor de p
<b>Muerte o infarto de miocardio</b>			
Diabetes	2,87	1,25-6,61	0,013
Enfermedad coronaria extensa	4,54	1,79-11,56	0,001
NT-proBNP $\geq$ 586 pg/ml	2,77	1,26-6,10	0,011
<b>Muerte</b>			
Diabetes	3,08	1,01-9,41	0,048
Enfermedad coronaria extensa	6,21	1,35-28,58	0,018
NT-proBNP $\geq$ 586 pg/ml	3,46	1,17-10,19	0,024
<b>Infarto de miocardio</b>			
Diabetes	2,87	1,00-8,20	0,049
Troponina T > 0,01 ng/ml	3,88	1,06-14,17	0,04
Lesión coronaria compleja	2,98	1,00-8,82	0,049
Modelo 2	OR	IC 95%	Valor de p
<b>Muerte o infarto de miocardio</b>			
Diabetes	2,79	1,21-6,42	0,016
Enfermedad coronaria extensa	4,67	1,83-11,84	0,001
5 <sup>to</sup> quintil de NT-proBNP	2,60	1,17-5,78	0,019
<b>Muerte</b>			
Enfermedad coronaria extensa	7,02	1,54-31,9	0,012
5 <sup>to</sup> quintil de NT-proBNP	4,04	1,39-11,73	0,01
<b>Infarto de miocardio</b>			
Diabetes	2,87	1,00-8,20	0,049
Troponina T > 0,01 ng/ml	3,88	1,06-14,17	0,04
Lesión coronaria compleja	2,98	1,00-8,82	0,049

**Tabla 4.** Análisis multivariado para el punto final combinado de muerte o infarto, muerte total e infarto de miocardio (Modelo 1 - Punto de corte de NT-proBNP de 586 pg/ml y Modelo 2 - Quintiles de NT-proBNP)

cientes con SCA-SEST. La capacidad de predecir un riesgo mayor de muerte e infarto no fatal y de muerte global, en una población de enfermos con fracción de eyección igual o mayor del 40%, sugiere que la asociación entre NT-proBNP y mala evolución podría estar relacionada con mecanismos diferentes de la disfunción sistólica ventricular. Surge entonces la necesidad de plantear diferentes hipótesis al respecto.

Una explicación posible es que la mayor incidencia de eventos observada en pacientes con NT-proBNP elevado resulte del compromiso de la relajación ventricular, el cual, se sabe, precede en la cascada isquémica a la alteración de la función sistólica. En este sentido, estudios previos han comunicado que el BNP tiene la capacidad de detectar la presencia de anomalías diastólicas en el ecocardiograma. (21, 22)

La hipótesis más innovadora, sin embargo, es aquella que relaciona la elevación de estas hormonas con la presencia de isquemia. Diversas observaciones sustentan la idea de que la isquemia miocárdica, probablemente por incrementar el estrés parietal, induciría la síntesis y la liberación de NT-proBNP. Estudios en pacientes con enfermedad coronaria estable han

evidenciado que tanto el BNP (23) como el NT-proBNP (24) tienen la capacidad de detectar isquemia inducida por ejercicio aun en ausencia de insuficiencia cardíaca o de disfunción ventricular. Incluso se ha observado una correlación entre el tamaño y la severidad del insulto isquémico y la magnitud del incremento de los péptidos natriuréticos. (25-27) Además, en pacientes con SCA-SEST se ha observado que los niveles de NT-proBNP permanecen persistentemente elevados en enfermos con angina refractaria, mientras que disminuyen sensiblemente tras 48 horas en aquellos sin recurrencia isquémica. (28) Los resultados de este estudio son consistentes con esta hipótesis, ya que los pacientes con NT-proBNP elevado mostraron con más frecuencia alteraciones isquémicas en el electrocardiograma y una proporción mayor de marcadores séricos de isquemia como la troponina T y la proteína C reactiva. En favor de esta teoría, además, y de manera coincidente con comunicaciones previas de nuestro grupo (29) y de otros, (30-32) se halla la relación entre el aumento de estos péptidos y los resultados de la angiografía. Existe una clara asociación entre el incremento del NT-proBNP y tanto la exten-

sión de enfermedad coronaria como la presencia de lesiones complejas, ambos determinantes de un monto mayor de isquemia.

Por último, no es posible descartar que la isquemia, independientemente del aumento del estrés parietal, podría constituir un gatillo para la síntesis y la liberación de los péptidos natriuréticos. En apoyo de esta teoría, un estudio realizado en pacientes sometidos a angioplastia con monitorización hemodinámica concomitante demostró que la insuflación del balón de angioplastia produce una elevación transitoria en la concentración de BNP, a pesar de no detectarse modificaciones en las presiones de llenado ventricular. (33) Aun de mayor importancia, ensayos fisiopatológicos han descrito que la hipoxia tisular *per se* determina un incremento tanto en la expresión como en la liberación de BNP. (34, 35)

### Limitaciones

Un aspecto limitante del estudio es que las mediciones de la FEVI no se realizaron por planimetría. De todos modos, es indiscutible el valor pronóstico de la ventriculografía con contraste, a tal punto que se considera el patrón oro para validar otras técnicas. Además, este método constituye una de las herramientas más empleadas en la práctica cotidiana para valorar la función ventricular.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el hecho de descartar la presencia de disfunción ventricular en el momento de la angiografía no excluye la posibilidad de que pudieran haber ocurrido trastornos transitorios de la motilidad durante los episodios de dolor previos al cateterismo.

Otra consideración es que, si bien el NT-proBNP se midió previamente a la coronariografía, de modo que ésta no pudo haber interferido con los resultados, se realizó una única medición basal. Determinaciones seriadas de NT-proBNP podrían haber provisto una información aún más completa, como lo observado en otros estudios. (28, 36)

Por último, debe aclararse que la definición de infarto se basó en la determinación de CK-MB porque el estudio se inició previo a la difusión de las recomendaciones actuales sobre el uso de las troponinas para tal propósito. (37)

### CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren el NT-proBNP es un predictor independiente de mala evolución a los 6 meses en pacientes con SCA-SEST sometidos a angiografía y sin disfunción ventricular. Niveles elevados de NT-proBNP se asocian con mayor riesgo de muerte y de muerte e infarto no fatal, como punto final combinado. Es posible que la información provista por este marcador esté relacionada con mecanismos adicionales a la disfunción ventricular, como, por ejemplo, la magnitud del insulto isquémico.

### Agradecimiento

A la Sra. María Elena Mena, por su invaluable apoyo y colaboración.

### SUMMARY

NT-proBNP Predicts Clinical Outcomes in Patients with NSTEMI-ACS and Preserved Left Ventricular Function

### Background

NT-proBNP levels are associated with left ventricular (LV) dysfunction and adverse outcome in non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). There is little evidence about the prognostic information of NT-proBNP in patients with normal LV function and NSTEMI-ACS.

### Work Objective

To assess the prognostic value of NT-proBNP in patients with NSTEMI-ACS and without systolic dysfunction.

### Research Design and Methods

From a cohort of patients with NSTEMI-ACS who underwent in-hospital angiography, we selected 393 who showed a left ventricular ejection fraction  $\geq 40\%$ . Independent core labs analyzed angiograms and NT-proBNP, troponin T, myoglobin and C-reactive protein measurements. Analyses were performed using a cut-off point of NT-proBNP of 586 pg/ml. The primary endpoint was incidence of death or myocardial infarction (MI) at 180 days.

### Results

Eighty-three patients (21%) had NT-proBNP levels  $\geq 586$  pg/ml, and 310 (79%) had NT-proBNP levels  $< 586$  pg/ml. Patients with increased NT-proBNP were older and more often females; they showed a higher proportion of elevated serum markers and a higher proportion of extended coronary disease and complex coronary lesions.

Compared with those with NT-proBNP  $< 586$  pg/ml, these patients showed higher incidence of death (9.6% vs. 2.3%;  $p = 0.002$ ), myocardial infarction (9.6% vs. 3.2%;  $p = 0.01$ ), and death or MI (16.9% vs. 5.5%;  $p = 0.001$ ) at 180 days. In a multivariate analysis including clinical, ECG and angiographic features, NT-proBNP was an independent predictor of total death and death /MI at 6 months.

### Conclusions

NT-proBNP is an independent predictor of death or myocardial infarction and total death at 6 months in patients with NSTEMI-ACS and without systolic dysfunction.

**Key words >** Natriuretic peptides - Myocardial ischemia - Prognosis

### BIBLIOGRAFÍA

- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
- Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.

4. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
5. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
6. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
7. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-5.
8. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
9. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-8.
10. Morrow DA, de Lemos JA, Cannon CP, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/ Non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.
11. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.
12. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
13. Higa CC, Cohen MG, Zuanich E, Domecq P, Masuelli M, Zeballos C y col. Propéptido natriurético tipo B N-terminal: un predictor de mal pronóstico en síndromes coronarios sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:257-63.
14. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, Lubos E, Bickel C, Meyer J, et al; AtheroGene Investigators. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2005;26:241-9.
15. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
17. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25:859-66.
18. Navarro Estrada JL, Gabay JM, Alvarez J, Szejfman C, Matas CR, Farras A, et al; PACS. Relation of C-reactive protein to extent and complexity of coronary narrowing in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. A prospective cohort study. *Coron Artery Dis* 2004;15:477-84.
19. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Coron Artery Dis* 1992;3:1189-207.
20. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction- 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
21. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
22. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, Macleod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994;127:1635-6.
23. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003;108:2987-92.
24. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1980-7.
25. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:551-6.
26. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1988-95.
27. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Muller KD, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004;148:612-20.
28. Heesch C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD; Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-12.
29. Navarro Estrada JL, Rubinstein F, Guzman L. N-terminal-pro brain natriuretic peptide predicts angiographic findings in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;(A 1381).
30. Palazzuoli A, Calabria P, Vecchiato L, Quatrini I, Carrera A, Bruni F, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in coronary heart disease with preserved systolic function. *Clin Exp Med* 2004;4:44-9.
31. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:564-8.
32. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, Yazici HU, Elbey S, Cemri M, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005; 16:225-9.
33. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
34. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF,



Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003;17:1105-7.

35. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto J, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994;266:H1572-80.

36. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic

peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:533-41.

37. Myocardial infarction redefined— a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.

## APÉNDICE

### Centros PACS, nómina de investigadores

#### *Coordinador del estudio:*

Dr. Oscar Bazzino

#### *Sanatorio Antártida:*

Dr. Rodolfo Ahuad

Dr. Pablo Schygiel

#### *Hospital Alemán:*

Dr. José Gant López

Dra. Florencia Meiller

Dr. Fedor A. Novo

#### *Hospital Británico:*

Dr. Jorge Ubaldini

Dr. Marcelo Pérez

#### *Hospital Francés:*

Dr. Roberto Nordaby

Dra. Ana María Brito

Dr. Claudio Dizeo

#### *Hospital Fernández:*

Dr. Simón Salzberg

Dra. Patricia Gitelman

Dra. Ma. Teresa Carnuccio

Dra. Karina Crotto

#### *Instituto Cardiovascular*

*Buenos Aires:*

Dr. Luis Guzmán

Dr. Fernando Botto

#### *Clínica y Maternidad*

*Suízo Argentina:*

Dr. Carlos Bruno

Dr. Carlos León

Dr. Norberto Peñaloza

#### *Clínica Sagrada Familia:*

Dr. Fernando Sokn

Dr. Carlos Rapallo

#### *Hospital Rivadavia:*

Dr. Enrique Dominé

Alfredo Hirschson Prado

#### *Hospital Español:*

Dr. Mario Russo

Dr. Ezequiel Berlante

#### *Sanatorio Mitre:*

Dr. Alvaro Sosa Liprandi

Dra. Ma. I. Sosa Liprandi

#### *Hospital Italiano:*

Dr. José Navarro Estrada

Dra. Eugenia Natale

Dra. Carola Zambrano

#### *C.E.M.I.C.:*

Dr. Juan. José Fuselli

Dr. Javier Guetta

#### *Hospital Leonidas Lucero:*

Dr. José Santopinto

Dra. Nadia Budasi

Dr. Fernando Rocoma

#### *Corporación Médica*

*San Martín:*

Dra. Alejandra Farrás

Dr. Memoni