

Propéptido natriurético tipo B N-terminal: un predictor de mal pronóstico en síndromes coronarios sin elevación del segmento ST

CLAUDIO C. HIGA[†], MAURICIO G. COHEN*, ESTEBAN ZUANICH, PATRICIA DOMEQ, MARCELO MASUELLI, CECILIA ZEBALLOS, SILVIA MAKHOUL, MANUEL LEWCOWICZ*, OSVALDO MASOLI*, MARIO CIRUZZI*[†], ARTURO CAGIDE*, en representación de Investigadores del estudio MARC. Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología

RESUMEN

Antecedentes

El péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) es un fuerte predictor de mal pronóstico en síndromes coronarios agudos. El propéptido natriurético tipo BN terminal (NT pro-BNP) podría constituir un marcador útil para la estratificación de riesgo temprana en estas situaciones.

Objetivos

Determinar la relación entre niveles de NT pro-BNP y la mortalidad a los 30 días en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Métodos

Se midieron los niveles de NT pro-BNP, troponina T, CK-MB masa, proteína C reactiva (PCR) y mioglobina (Mb) al ingreso y a las 12 horas en muestras de suero obtenidas en 254 pacientes incluidos en un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico de síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. El punto final primario fue muerte a los 30 días.

Resultados

La mortalidad global a los 30 días fue del 3,8%. Se determinaron los niveles de NT pro-BNP en muestras obtenidas a una mediana 4,9 horas (ingreso hospitalario) y una segunda a una mediana de 12 horas del inicio de los síntomas. Las de las concentraciones de NT pro-BNP en los sobrevivientes (392,5 pg/ml) fue significativamente menor que en aquellos fallecidos (2.706 pg/ml), $p = 0,003$. El análisis por un modelo de regresión logística que incluyó predictores significativos (desniveles del ST y marcadores elevados) mostró que tanto los niveles de pro-BNP al ingreso (OR 5 [IC 95% 1-24,9] $p = 0,04$), como a las 12 horas (OR 3,4 [IC 95% 1,1-9,7] $p = 0,02$) fueron predictores independientes de mortalidad a los 30 días.

Conclusión

El pro-BNP N terminal es un predictor precoz e independiente de mortalidad a corto plazo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:257-263.

Recibido: 26/10/2004

Aceptado: 21/03/2005

Dirección para separatas:

Dr. Claudio Higa. Av. Corrientes

4347, Piso 11 Depto. 32

(CP 1195) Buenos Aires, Argentina

e-mail chiga@fibertel.com.ar

Palabras clave

> Péptido natriurético - Isquemia miocárdica - Pronóstico

INTRODUCCIÓN

La estratificación óptima del riesgo en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCANST) es fundamental para determinar su pronóstico y definir su mejor estrategia terapéutica. A los efectos de conseguir este objetivo se han utilizado variables clínicas, electrocardiográficas y marcadores serológicos (fundamentalmente las troponinas).

Recientemente, el péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) ha demostrado que aporta información

pronóstica independiente en los síndromes coronarios agudos. (1, 2) El BNP es una neurohormona de 32 aminoácidos que se sintetiza en los ventrículos y se libera a la circulación en respuesta a incrementos del estrés parietal, lo cual activa la natriuresis, produce vasodilatación e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el simpático adrenérgico. (3, 4) Sus niveles se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca pero también en aquellos con infarto y angor inestable. (4-7) El BNP se sintetiza como una prohormona, el pro-BNP, que luego de secretada se

Trabajo Preferido para optar a Premio XXXI Congreso Argentino de Cardiología

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

† Fallecido

escinde en BNP y pro-BNP N-terminal (NT pro-BNP), encontrándose ambos péptidos fuertemente correlacionados y se elevan en escenarios clínicos similares. (4, 8, 9) Sin embargo, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, el incremento proporcional y absoluto del NT pro-BNP excede el de BNP, lo cual podría indicar una capacidad mayor para detectar la falla ventricular. (8) Estudios recientes demuestran que, al igual que el BNP, el NT pro-BNP brindaría información pronóstica independiente en los SCANST. (11-17)

El propósito de este subestudio del estudio MARC es el de analizar el valor pronóstico del NT pro-BNP en relación con otros marcadores de riesgo, en una población no seleccionada de pacientes admitidos por SCANST.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

El estudio MARC tenía el objetivo primario de evaluar el valor pronóstico de la mioglobina para predecir muerte y/o infarto no fatal en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Fue un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico, en el que se incluyeron consecutivamente pacientes que ingresaron con angina de pecho NYHA CF III-IV dentro de las 12 horas de evolución, con cambios en el ECG incluidos depresión del segmento ST, inversión de la onda T y/o supradesnivel transitorio del segmento ST (< 30 minutos). Se incluyeron además pacientes sin cambios electrocardiográficos que tuvieran antecedentes coronarios definidos, como revascularización o infarto previos. Se excluyeron los pacientes con supradesnivel persistente del segmento ST, candidatos a tratamiento de reperfusión, IAM en los 30 días previos, antecedentes de intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria en los 3 meses previos a la inclusión, creatinina ≥ 2 mg/dl, angina secundaria, traumatismo o signos de inflamación o infección en actividad.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de cada centro participante y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su enrolamiento.

Para este subestudio, el punto final fue mortalidad global a los 30 días. Todos los eventos fueron adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos Independiente, sin conocimiento de los resultados de los marcadores. A su vez, todas las determinaciones serológicas se realizaron en un Laboratorio Bioquímico Central sin conocimiento de los datos clínicos de los pacientes.

Este estudio fue concebido y coordinado por el Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Aspectos bioquímicos

Las dos muestras de sangre venosa se obtuvieron en el momento de la admisión (tan pronto como fue posible) y al cumplirse las 12 horas del inicio de los síntomas. Se recolectaron en tubos sin conservantes ni anticoagulantes, que luego se centrifugaron a 2.500 rpm durante 15 minutos. Todas las muestras se refrigeraron a -20° , hasta su transporte al Laboratorio Central, donde se conservaron a una temperatura de -70° hasta su procesamiento.

El NT pro-BNP, la troponina T, la mioglobina y CPK MB se dosaron por un inmunoensayo no competitivo automatizado (electroquimioluminiscencia, de ROCHE DIAGNOSTIC en el instrumento ELECSYS 2010). Se realizaron diluciones para concentraciones superiores al intervalo de medición.

ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
CK MB	Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa
IAM	Infarto agudo de miocardio
NT pro-BNP	Propéptido natriurético tipo B N terminal
NYHA	New York Heart Association
SCANST	Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

- NT- pro-BNP: Intervalo de medición: 5-35.000 pg/ml. Coeficiente de variación total del método: 3%. Mioglobina: intervalo de medición: 21-3.000 ng/ml. Coeficiente de variación total del método: 4,65%. Valores de referencia para hombres < 72 ng/ml y para mujeres 51 ng/ml.
- Troponina T: intervalo de medición: 0,01-25,00 ng/ml. Coeficiente de variación total del método: 7,65%. Valores de referencia (población normal) menor de 0,01 ng/ml. Se utilizaron dos valores de corte para troponina T, el estándar de 0,1 ng/ml y otro de 0,03 ng/ml, recomendado también por respresentar el valor límite detectable con un coeficiente de variación del 10%.
- CPK MB masa: Intervalo de medición: 0,100-500 ng/ml. Coeficiente de variación total del método: 3,6%. Valores de referencia considerados: < 5 ng/ml para hombres y < 3 ng/ml para mujeres.
- Proteína C reactiva: se determinó por método turbidimétrico en forma cuantitativa mediante analizador BM/Hitachi. Rango de medición: 0,3-24 mg/dl. Coeficiente de variación total del método: 3,6%. Valor de referencia: < 5 mg/dl.

Análisis estadístico

La población se dividió en cuartiles según concentraciones crecientes de NT pro-BNP. Las variables discretas se expresan como porcentajes y las continuas como medianas con el rango intercuartil 25, 75, respectivamente.

Se utilizaron la prueba de chi cuadrado o la de Fisher según correspondiera para comparar variables discretas entre los cuartiles de la población y la prueba de Kruskal Wallis para comparar variables continuas. Las mismas pruebas se utilizaron para los análisis univariados de la asociación entre cada posible factor de riesgo considerado y el punto final.

La correlación entre las concentraciones de NT pro-BNP con troponina T, mioglobina, CPK-MB masa y proteína C reactiva se realizaron con la prueba de correlación de Kendall.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado con selección *stepwise* para la predicción de muerte a los 30 días; se consideraron variables candidatas aquellas que alcanzaran una asociación con un valor de $p < 0,10$ en los análisis univariados. Para medir la asociación entre los factores de riesgo y el punto final se calculó el *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% sin ajustar y ajustado por los otros factores de riesgo que resultaron significativos.

La asociación entre los cuartiles de NT pro-BNP y el punto final se calculó como OR y sus IC 95%. También se analizó la asociación NT pro-BNP y mortalidad a los 30 días dividiendo a la población según valores de corte obtenidos mediante análisis bajo la curva ROC, tanto para las muestras de admisión como para las de 12 horas de los síntomas.

Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ a dos colas.

RESULTADOS

Del total de pacientes incluidos en el estudio MARC (n = 402), se realizó un subestudio con medición de

NT pro-BNP en sueros del momento de la admisión en 254 pacientes y con sueros obtenidos a las 12 horas del inicio de los síntomas en 235. No se detectaron diferencias significativas con respecto al punto final clínico entre los pacientes incluidos en este subestudio con respecto a los no incluidos.

La mediana de la edad de la población fue de 67,6 años (56,2-78,3) y el 34,2% era de sexo femenino.

La mediana (rango intercuartil) del intervalo síntoma-muestra de admisión fue de 4,9 (2,7-8) horas.

El rango de concentraciones del NT pro-BNP en la admisión osciló entre 0,01 y 19.248 pg/ml y en los sueros a 12 horas de 5 a 21.121 pg/ml. La mediana (rango intercuartil) de NT pro-BNP en la admisión fue de 290,5 pg/ml (70,5-964,75) y a las 12 horas de 406 pg/ml (131-1.300). La mediana (rango intercuartil) de las concentraciones de NT pro-BNP en los sobrevivientes fue de 392,5 pg/ml (123-1245) mientras que en los fallecidos fue de 2.706 pg/ml (998-8.250), $p = 0,003$.

Las concentraciones crecientes de NT pro-BNP se asociaron significativamente con mayor edad, antecedente de hipertensión arterial, angina previa, mayor duración del dolor, frecuencia cardíaca e infradesnivel del segmento ST en la admisión. También los tratados previamente con fármacos inhibidores de la enzima convertidora y con anticoagulantes orales se correlacionaron con niveles crecientes de NT pro-BNP. En cambio, mostraron una correlación inversa con el incremento del NT pro-BNP variables como el peso, el índice de masa corporal y de tabaquismo (Tabla 1).

Niveles crecientes de NT pro-BNP se asociaron con eventos como angina recurrente, hipotensión sostenida, arritmias ventriculares graves, asistolia y mortalidad durante la fase hospitalaria (Tabla 2).

Los niveles de NT pro-BNP se correlacionaron significativamente con los de mioglobina, troponina T, CPK MB masa y proteína C reactiva (Tabla 3).

TABLA 1
Características basales según cuartiles de NT pro-BNP

	Cuartiles de NT pro-BNP, pg/ml				p
	≤ 140	141-425	426-1.342	> 1.342	
Edad (años)*	56 (49-70)	63 (52-73)	70 (58-77)	75 (64-80)	0,0001
Peso (kg)*	80 (67-87)	80 (70-88)	75 (69-80)	75 (64-80)	0,04
IMC*	27 (24-31)	27 (25-32)	25 (24-28)	25 (23-27)	0,02
Hipertensión arterial (%)	55,2	66,1	72,9	79,7	0,03
Tabaquismo (%)	24,1	20,3	11,9	6,8	0,04
Angina previa (%)	19	22	23	40,7	0,03
Duración dolor (min)*	30 (15-90)	30 (15-60)	30 (20-120)	60 (30-180)	0,007
Frecuencia cardíaca (lpm)*	70 (60-84)	70 (60-80)	72 (60-86)	80 (72-92)	0,005
Infradesnivel segmento ST (%)	10,3	25,4	27,1	52,5	0,0001
ECG sin cambios (%)	32,8	13,6	20,3	3,4	0,0001
IECA previo (%)	22,2	26,8	50,9	44,6	0,004
ACO previo (%)	0	0	10,9	16	0,001

* Se expresan como mediana (rango intercuartil 25-75). IMC: Índice de masa corporal. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora. ACO: Anticoagulantes orales.

TABLA 2
Relación entre niveles de NT pro-BNP y complicaciones intrahospitalarias

	Cuartiles NT pro-BNP de 12 horas de síntomas (pg/ml)				p
	≤ 140	141-425	426-1.342	> 1.342	
Angina recurrente (%)	3,4	1,6	6,7	16,9	0,007
TV sostenida - FV (%)	0	1,7	0	6,7	0,03
Hipotensión sostenida (%)	0	0	3,3	8,4	0,02
Mortalidad (%)	0	0	0	6,7	0,007

TV: Taquicardia ventricular. FV: Fibrilación ventricular.

TABLA 3
Correlación entre concentraciones de NT pro-BNP y de troponina T, mioglobina, CPK MB masa y proteína C reactiva

	Troponina T	Mioglobina	CPK MB masa	Proteína C reactiva
Pro-BNP de admisión*	0,25 ($p < 0,0001$)	0,27 ($p < 0,0001$)	0,14 ($p > 0,001$)	0,24 ($p < 0,0001$)
Pro-BNP de 12 h*	0,39 ($p < 0,0001$)	0,39 ($p < 0,0001$)	0,29 ($p < 0,0001$)	0,25 ($p < 0,0001$)

* Se expresan los coeficientes de correlación de Kendall.

En la Tabla 4 se detallan la tasa de intervenciones y la terapéutica utilizada a nivel intrahospitalario.

La mortalidad a los 30 días fue del 3,8% (11 casos). El 36,6% de los fallecidos (4/11) correspondieron a pacientes revascularizados: dos a angioplastia y dos a cirugía de *bypass*. No se halló asociación estadísticamente significativa entre la realización de procedimientos de revascularización y la mortalidad a los 30 días. Sólo se observó una tendencia a una mayor mortalidad de los operados de *bypass* coronario (Tabla 5).

La diferencia en la mortalidad a los 30 días entre los cuartiles fue significativa tanto del NT pro-BNP de admisión, como entre los de NT pro-BNP de 12 horas, tal como se muestra en la Figura 1. Por análisis de regresión logística multivariado, tanto los cuartiles de NT pro-BNP de admisión, como a las 12 horas del inicio de los síntomas, ajustados por otras variables independientes como desniveles del segmento ST, y niveles elevados de troponina T, proteína C reactiva, mioglobina y CPK MB masa se mantuvieron asociados significativamente con la mortalidad a los 30 días: OR 5 (IC 95% 1 a 24,9), p = 0,04, y OR 3,4 (IC 95% 1,1 a 9,7), p = 0,02, respectivamente.

Por análisis bajo la curva ROC, los valores de mejor discriminación de mortalidad a los 30 días para el NT pro-BNP de admisión fueron de 398 pg/ml (área bajo la curva ROC de 0,69 [IC 95% 0,51-0,87]) y de 564 pg/ml

para NT pro-BNP a las 12 horas (área bajo la curva ROC de 0,79 [IC 95% 0,64-0,94]). La mortalidad en los pacientes con concentraciones superiores de NT pro-BNP a dichos valores de corte fue significativamente mayor, tanto al ingreso (11,3 % *versus* 1,3%, p = 0,002) como a las 12 horas (14,3% *versus* 1,1%, p < 0,001) (Figura 2).

Con la aplicación de esos valores de corte, los niveles elevados de NT pro-BNP, tanto a la admisión como a las 12 horas, se asociaron significativamente con mortalidad a los 30 días, aun ajustados por desniveles del segmento ST, y marcadores bioquímicos elevados (p = 0,01 y p = 0,003, respectivamente).

NT pro-BNP en pacientes en clase funcional Killip I

El 91,2% de los pacientes ingresaron en clase Killip I. La incidencia de muerte a los 30 días en este subgrupo fue del 3%. El OR ajustado por elevaciones de la troponina T, CPK MB masa, proteína C reactiva y mioglobina fue de 4,39 (1,3-14,4) para cuartiles crecientes de NT pro-BNP de admisión (p = 0,01) y de 3,2 (1,19-9,05, p = 0,02) para cuartiles crecientes de NT pro-BNP a las 12 horas del dolor.

TABLA 4
Intervenciones y terapéutica intrahospitalaria

Aspirina (%)	95,5
Clopidogrel (%)	23,1
Betabloqueantes (%)	79,6
Inhibidores enzima convertidora (%)	11,3
Heparina no fraccionada (%)	48,9
Heparina de bajo peso molecular (%)	22,2
Inhibidores GP IIb IIIa (%)	7,7
Hipolipemiantes (%)	23,1
Bloqueantes cálcicos (%)	20,8
Coronariografía (%)	47,2
Angioplastia coronaria (%)	19,6
Cirugía de <i>bypass</i> coronario (%)	5,4

TABLA 5
Relación entre la mortalidad a los 30 días y coronariografía, angioplastia coronaria y cirugía de *bypass*

		Mortalidad a los 30 días			2 p
		No*	Sí*		
Coronariografía	Sí	111	105 (94,6%)	6 (5,4%)	} NS
	No	124	121 (97,6%)	3 (2,4%)	
Angioplastia coronaria	Sí	46	44 (95,7%)	2 (4,3%)	} NS
	No	189	182 (96,3%)	7 (3,7%)	
Cirugía de <i>bypass</i>	Sí	12	10 (83,3%)	2 (16,7%)	} 0,70
	No	223	216 (96,9%)	7 (3,1%)	

* Se expresan en números absolutos y porcentajes.

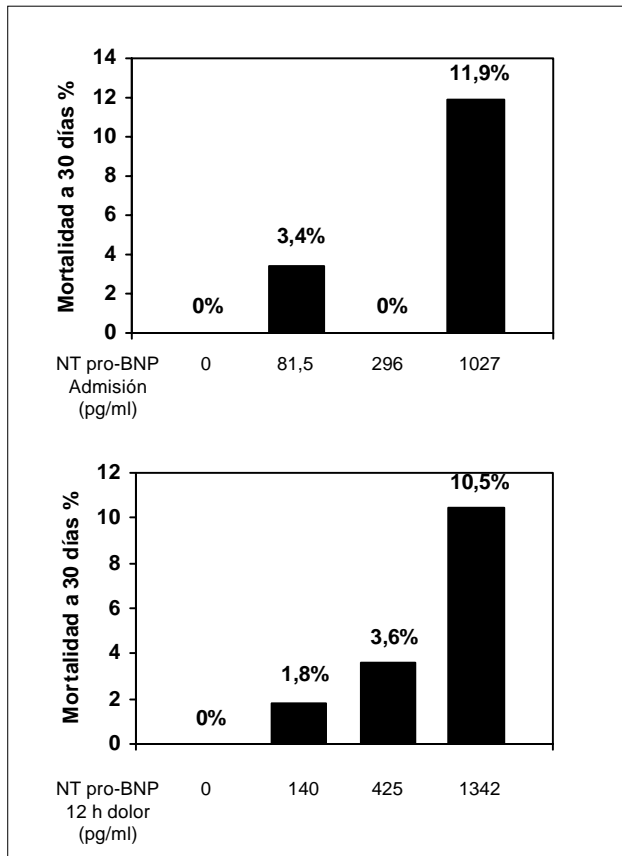


Fig. 1. Mortalidad a los 30 días según cuartiles de NT pro-BNP en la admisión y a las 12 horas del dolor.

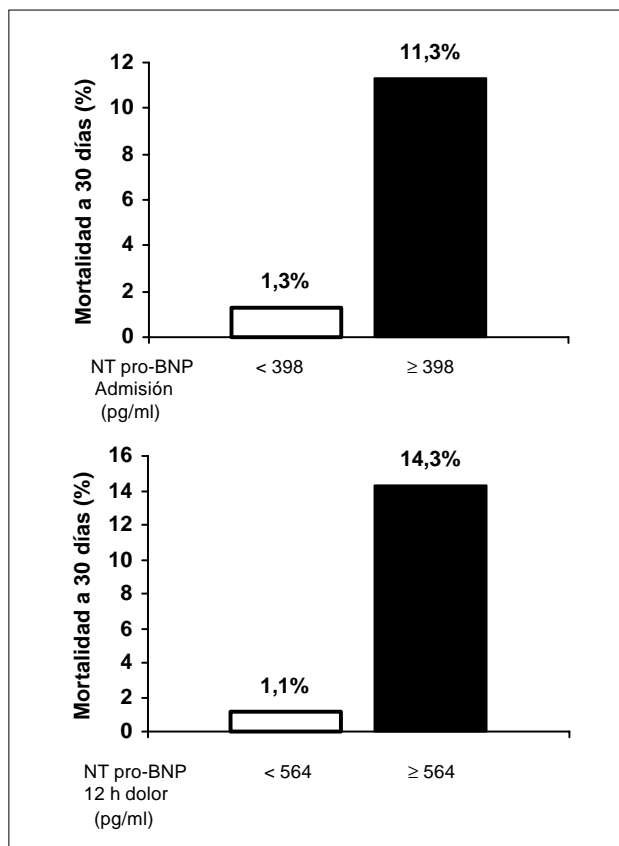


Fig. 2. Mortalidad a los 30 días en la admisión y a las 12 horas del dolor, según valores de corte por análisis de área bajo la curva ROC.

DISCUSIÓN

El presente estudio prospectivo demuestra que en una cohorte no seleccionada de pacientes con SCANST, el NT pro-BNP es un potente predictor independiente de mortalidad a corto plazo y con carácter aditivo sobre todo el espectro de marcadores de necrosis miocárdica y un marcador de inflamación como la proteína C reactiva, que de esta forma abarca los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados en la isquemia miocárdica.

Estudios previos en los que también se utilizaron marcadores de inflamación, necrosis y actividad neurohormonal, como los de Sabatine y colaboradores (2) y James y colaboradores, (13) comunicaron hallazgos similares, aunque fueron subestudios retrospectivos en poblaciones seleccionadas (de los megastudios OPUS-TIMI 16, TACTICS y GUSTO IV). Si bien existen estudios prospectivos sobre el valor pronóstico del NT pro-BNP, presentan algunas diferencias en relación con el presente trabajo.

El estudio de Jenberg y colaboradores (11) incluyó una población heterogénea de pacientes con dolor precordial, por lo cual sólo el 53% de los pacientes tuvieron diagnóstico final de SCA. Omland y colaboradores (12) evaluaron el valor pronóstico del NT pro-

BNP en pacientes con síndromes coronarios agudos con inclusión de infartos con supradesnivel del ST, aunque durante la fase subaguda.

El grupo italiano del estudio EMAI, liderado por Galvani (15) analizó precozmente (a las 3 horas desde el inicio de los síntomas) el valor pronóstico del NT pro-BNP en una población de características similares al estudio anterior pero, a diferencia del presente trabajo y al igual que los trabajos de Jernberg y Omland, el componente inflamatorio (PCR) no se analizó.

En nuestro medio, los investigadores del estudio PACS (18) analizaron el valor pronóstico adicional del NT pro-BNP en relación con el TIMI *risk score* y a la clasificación de riesgo de la AHA en una cohorte importante de pacientes con SCANST. Nuestros resultados son consistentes con este interesante estudio respecto de la relación del NT pro-BNP y la mortalidad precoz.

Los resultados del presente estudio son consistentes con estudios previos y confirman el valor pronóstico del NT pro-BNP al momento del ingreso. Su eficacia pronóstica es independiente y aditiva con respecto a otros marcadores electrocardiográficos y serológicos, incluso en pacientes que ingresaron en clase funcional Killip 1.

No están aclaradas las causas de esta asociación entre NT pro-BNP y mortalidad, pero el hecho de que este marcador se eleve precozmente en el contexto de isquemia inducida (p. ej., angioplastia), (19, 20) sugiere que sería un marcador de la severidad de isquemia y por consiguiente de miocardio en riesgo. Es interesante señalar además que el pro-BNP se asoció con una incidencia mayor de complicaciones intrahospitalarias como insuficiencia cardíaca, angina recurrente, hipotensión sostenida, taquicardia / fibrilación ventricular y tiempos de internación más prolongados. Esta diversidad de situaciones clínicas sugiere la presencia de varios mecanismos fisiopatológicos relacionados con la elevación de los niveles de NT pro-BNP y queda abierta la discusión sobre cuál de ellos sería el predominante (disfunción ventricular, monto isquémico, etc.).

Al igual que en estudios previos, no se encontró relación entre los niveles crecientes de NT pro-BNP y la incidencia de infarto o reinfarto no fatal a los 30 días, a diferencia de lo evidenciado para el resto de los marcadores.

La determinación de un valor de corte por medio de curva ROC se ha utilizado en estudios previos. (12, 15) Al existir diferentes puntos de corte según los estudios, queda pendiente para el futuro la tarea de establecer un valor de corte uniforme.

Limitaciones del estudio

Al igual que en estudios anteriores, se desconocen los valores de NT pro-BNP previos al evento calificante y por ello no pueden descartarse elevaciones previas secundarias a disfunción ventricular preexistente, hipertensión arterial o angina previa. Desafortunadamente, la función ventricular y el *clearance* de creati-

nina no se valoraron en forma sistemática y esto limita un análisis adicional sobre la relación del pro-BNP con estas variables.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que los niveles elevados de NT pro-BNP medidos en las primeras 12 horas de comienzo de los síntomas isquémicos son un potente predictor de mortalidad a corto plazo en los pacientes con SCANST con valor adicional sobre otros predictores ya conocidos. Algunos estudios retrospectivos sugieren que una estrategia de tratamiento guiada por NT pro-BNP podría ser útil, (21, 22) pero se requieren más estudios en este sentido.

SUMMARY

N-Terminal Pro B Type Natriuretic Peptide. A Predictor of Adverse Outcome in Coronary Syndrome Patients without ST-Segment Elevation

Background

Brain natriuretic peptide (BNP) is a strong predictor of adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. Therefore, it is expected that N terminal pro B type natriuretic peptide (NT Pro-BNP) should be a useful early risk stratification marker in this setting.

Research Design and Methods

We measured NT Pro-BNP, troponin T, CK-MB mass, C reactive protein and myoglobin in serum samples obtained from 254 patients enrolled in a prospective multicentric cohort of non ST-segment elevation coronary syndrome patients. Primary end point was 30-day mortality.

Results

The overall 30-day mortality rate was 3.8%. NT Pro-BNP levels were measured in samples obtained at a median time of 4.9 hours (from admission) and at a median time of 12 hours. NT Pro-BNP concentration was significantly lower in patients who survived (392.5 pg/ml) than in those who died (2706 pg/ml), $p = 0.003$.

Stepwise logistic regression analysis including significant predictors (ST deviation and elevated markers) showed that both admission NT Pro-BNP levels (OR 5 [95% CI: 1-24.9] $p = 0.04$) and 12 hs NT Pro-BNP levels (OR 3.4 [95% CI: 1.1-9.7] $p = 0.02$) were independent predictors of 30-day mortality.

Conclusion

NT Pro-BNP is an early and independent predictor of adverse short-term outcome in patients with non ST-segment elevation coronary syndromes.

Key words: Natriuretic peptides - Myocardial ischemia - Prognosis

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. 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.

3. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.

4. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-44.

5. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1656-61.

6. Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, Pereira M, Queiros C, Araujo V, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000;23:921-7.

7. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:101-7.

8. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421-4.

9. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.

10. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289-93.

11. 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.

12. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.

13. 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.

14. 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.

15. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al; Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:128-34.

16. Zuanich E, Higa C, Cohen M, Dini A, Cañal A, Blanco P, et al. Propéptido natriurético tipo B: un predictor de mal pronóstico en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. Comparación con troponina T, proteína C reactiva, CK MB masa y mioglobina. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:144 (Abstract).

17. Dini A, Higa C, Cohen M, Carbajales J, El Bis M, Cañal A, et al. Los niveles plasmáticos incrementados de propéptido natriurético N-terminal tipo B están asociados con mayor riesgo y extensión de enfermedad coronaria en pacientes con síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:180 (Abstract).

18. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classi-

fication and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859-66.

19. 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.

20. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:285-8.

21. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe

CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004;109:580-6.

22. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1909-16.