

Valor del propéptido natriurético tipo B N-terminal en la estratificación de riesgo de los pacientes con síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del ST

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE¹

La estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST (SCANST) constituye una herramienta clínica fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. Dado que el pronóstico es sumamente heterogéneo, se ha utilizado una amplia variedad de parámetros clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos para identificar pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar eventos graves (infarto y muerte) y en los cuales se obtendrán los mayores beneficios de la aplicación del tratamiento antiisquémico, antitrombótico e intervencionista más agresivo.

En este contexto, los marcadores de daño celular miocárdico, como las troponinas T e I, resultan parámetros útiles para predecir la inestabilidad isquémica y se han incorporado a las nuevas guías desarrolladas para el manejo de estos pacientes. Además, se han investigado otros marcadores serológicos que expresan diferente repercusión de la isquemia miocárdica sobre la función ventricular y se asocian también con eventos agudos y en el seguimiento.

El péptido natriurético tipo B (BNP) es una hormona circulante liberada principalmente desde los ventrículos en respuesta al aumento del estrés parietal que tiene efecto natriurético, vasodilatador e inhibitorio del sistema renina-angiotensina y el simpático adrenérgico. Es producido como una prohormona que se desdobra en BNP y pro-BNP N-terminal (NT pro-BNP). La medición de los niveles circulantes de ambos ha mostrado que es útil para detectar la disfunción ventricular luego del IAM, aunque el incremento proporcional y absoluto del NT pro-BNP excede el del BNP, lo cual sugiere que puede ser un marcador más sensible. (1)

Recientemente también se ha demostrado su valor en pacientes con SCANST y, en este número de la RAC, Higa y colaboradores evalúan su relación con la mortalidad a los 30 días en este grupo de pacientes. (2) El objetivo de este estudio fue determinar el valor pronóstico del NT pro-BNP en relación con otros marcadores de riesgo en una población no seleccionada de pacientes con SCANST, que ingresaron con angina CF III-IV de hasta 12 horas de evolución, con cambios en el ECG (excepto supradesnivel del ST persistente > 30 minutos) o con ECG sin cambios pero con antecedentes definidos de enfermedad coronaria (revascularización o infarto previos).

Se midieron los niveles de NT pro-BNP, troponina T (TnT), CK-MB masa, proteína C reactiva (PCR) y mioglobina (Mb) en dos intervalos de tiempo respecto del comienzo de los síntomas: al ingreso (aproximadamente 5 horas) y nuevamente a las 12 horas del inicio del cuadro clínico. Por análisis de curva ROC se obtuvo el valor de corte para los niveles de NT pro-BNP que mejor discriminó la mortalidad a los 30 días, tanto para las muestras del ingreso (398 pg/ml, mortalidad: 11,3% *versus* 1,3%, $p = 0,002$) como a las 12 horas (564 pg/ml, 14,3% *versus* 11,1%, $p < 0,001$). Utilizando estos valores de corte, los niveles de NT pro-BNP al ingreso y evolutivos se asociaron significativamente con la mortalidad a los 30 días, ajustada para otras variables de riesgo, como desnivel del ST y elevación de los otros marcadores bioquímicos.

Como conclusión del estudio, se sugiere que la elevación del NT pro-BNP precozmente luego del comienzo de los síntomas isquémicos constituye un predictor importante de mortalidad a corto plazo en los pacientes con SCANST, dado que agrega información pronóstica adicional a las variables predictoras conocidas.

COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DE OTROS ESTUDIOS

El trabajo de Higa y colaboradores (2) confirma los resultados de algunos subestudios previos retrospectivos (3, 4) y tiene el valor de ser un estudio prospectivo de una cohorte no seleccionada de pacientes con SCANST. Por otro lado, coincide con los resultados del grupo italiano del estudio EMAI, (4) en cuanto a la importancia pronóstica del incremento del NT pro-BNP precozmente luego del inicio de los síntomas (mediana de 3 horas, aunque el 35% de los pacientes tenían supradesnivel del ST en el estudio EMAI). También el estudio multicéntrico argentino PACS demostró el valor del NT pro-BNP como predictor de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses. (5)

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO COMO UN ESPECTRO CONTINUO DE EVOLUCIÓN DINÁMICA

Heeschen y colaboradores (3) midieron los niveles de NT pro-BNP en forma seriada, al ingreso y luego a las 48 horas y 72 horas, en 1.791 pacientes con SCANST,

¹ Jefe de Cardiología, Sanatorio Franchín
Director Médico IMECC (Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular)
Jefe del Departamento Cardiovascular, Clínica del Buen Ayre

planteando el interrogante de si la evaluación dinámica de este marcador podría brindar información pronóstica adicional sobre la evolución a corto plazo y predecir la estabilización clínica en el paciente individual. En coincidencia con el estudio de Higa y colaboradores, demostraron que la incidencia de eventos a los 30 días fue significativamente mayor en los pacientes con niveles basales elevados de NT pro-BNP (9,8% *versus* 2,9%, $p < 0,001$) y, por otro lado, el valor predictivo se mantuvo luego de ajustar para las diferencias en las características basales y en los valores de otros marcadores como TnT y PCR.

De importancia, cuando se reevaluó a las 72 horas el comportamiento del NT pro-BNP se logró un incremento pronunciado de la predicción del riesgo a corto plazo. En pacientes con valores basales bajos, el aumento a las 72 horas por sobre los valores de corte identificó un grupo con alto riesgo de eventos en los 27 días subsiguientes (16,5% *versus* 0,8%, $p < 0,001$). Por otro lado, cuando los valores basales de NT pro-BNP fueron elevados, la persistencia a las 72 horas se asoció con mayor riesgo de eventos respecto del grupo de pacientes que los normalizaron (17,2% *versus* 0,6%, $p < 0,001$). Estos datos sugieren que la medición seriada de NT pro-BNP puede utilizarse para la evaluación dinámica del riesgo en pacientes con SCA.

¿LA VALORACIÓN DEL NT PRO-BNP AGREGA INFORMACIÓN ADICIONAL A LA DE OTROS MARCADORES SEROLÓGICOS?

Para intentar darle respuesta a esta pregunta, es interesante analizar los datos del estudio de Heesch (3) en pacientes con niveles basales bajos de TnT ($< 0,01 \mu\text{g/L}$). En este grupo, la elevación de NT pro-BNP basal se asoció con aumento del riesgo (7,2% *versus* 1,3%, $p < 0,001$), mientras que la coincidencia de ambos marcadores negativos identificó un grupo de muy bajo riesgo (0,6% de eventos a los 30 días). Por el contrario, en pacientes con TnT $> 0,1 \mu\text{g/L}$, el NT pro-BNP no fue predictor significativo de la evolución.

Esto sugiere que la coincidencia de valores no elevados de ambos marcadores resulta un excelente indicador de muy bajo riesgo e identifica a aquellos pacientes que se podrían manejar en forma menos intervencionista y, quizá, darles de alta de manera más precoz, mientras que la elevación del NT pro-BNP permitiría identificar un subgrupo de mayor riesgo entre aquellos catalogados de bajo riesgo de acuerdo con los valores de TnT.

¿LA ELEVACIÓN DEL NT PRO-BNP PUEDE SER PREDICTORA DEL EVENTO INFARTO?

En este sentido, aunque el estudio de Higa y colaboradores (2) no encontró relación entre los niveles crecientes de NT pro-BNP y la incidencia de infarto o

reinfarto no fatal a los 30 días, en el estudio de Heesch (3) los niveles basales elevados se asociaron con incremento significativo de la incidencia de infarto (OR: 2,6, IC: 1,5-4,5). Por otro lado, en una publicación reciente de un subestudio caso-control del estudio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, (6) un estudio controlado con placebo de terapéutica con inhibidores de la enzima de conversión en pacientes con accidente cerebro-vascular previo, se analizaron 206 pacientes con infarto en el seguimiento de 3,9 años en los que se observó un incremento significativo del valor de NT pro-BNP respecto de los controles (23,2 pmol/l vs 14,8 pmol/l, $p = 0,0002$).

COMENTARIOS FINALES

El estudio publicado en el presente número de la RAC por Higa y colaboradores representa una contribución significativa para la evaluación y el manejo de los pacientes con SCANST, al ubicar en perspectiva la utilidad del NT pro-BNP como predictor de riesgo independiente que agrega información pronóstica útil a los parámetros clínicos, electrocardiográficos y serológicos más conocidos.

Quedan por dilucidar algunas cuestiones relacionadas con la obtención de valores de corte uniforme para las mediciones del NT pro-BNP, así como su capacidad predictiva de eventos como el infarto y la posibilidad de que las mediciones seriadas permitan evaluar en forma dinámica el espectro de riesgo evolutivo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287-96.
- 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;73:257-263.
- 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.
- 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.
- Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, et al; 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.
- Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation* 2005;112:110-6.