

NT-proBNP y variables pronósticas en el infarto agudo del miocardio

NT-proBNP and prognostic variables in acute myocardial infarction

Orlando Álvarez Toledo, Jorge Vendrell Cabrera y Liz Álvarez González

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

RESUMEN

- Introducción** Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal, en el que se estudiaron 70 pacientes con el diagnóstico definitivo de infarto agudo del miocardio ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios del Cardiocentro del Hospital Hermanos Ameijeiras, desde enero 2008 hasta abril 2010.
- Objetivo** Con el objetivo de evaluar la relación del fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), con otras variables de utilidad pronóstica.
- Método** El procesamiento de los datos se realizó con el *software* estadístico SPSSPC en su versión 11.5; se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para valorar la relación entre dos variables, considerando significación estadística los valores de $p \leq 0,05$.
- Resultados** Se detectaron niveles elevados de NT-proBNP en el Infarto Agudo del Miocardio que se asociaron a la mortalidad y a la ocurrencia de Insuficiencia Cardíaca ($p=0,0001$); La relación con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($r=0,425$) ($p=0,0001$), existió una correlación directa con la extensión del daño isquémico estimado por ecocardiografía transtorácica ($r=0,422$) ($p=0,0001$) y con los niveles circulantes de Troponina T ($r=0,514$), ($p=0,0001$). Fue menor la correlación con las variables que cuantifican la presión de llenado del ventrículo izquierdo ($r=0,292$) ($p=0,014$).
- Conclusiones** Nuestra investigación nos permitió conocer que los niveles de NT-proBNP se asocian con variables pronósticas conocidas y pudieran ser de utilidad en la estratificación de riesgo de los pacientes con el diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio.

Palabras clave: Infarto agudo del miocardio, variables pronósticas, estratificación de riesgo.

ABSTRACT

- Introduction** An observational descriptive study of traverse court was carried out, in which 70 patients with the definitive diagnosis of acute myocardial infarction, admitted in the Coronary Care Units from Hermanos Ameijeiras Hospital, were studied. In a period comprehending from January 2008 until April 2010.
- Objective** To evaluate the relationship of the fragment amino-terminal of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP), with other variables of prognostic utility.
- Method** The data were processed with the statistical software SPSSPC in its version 11.5; the Pearson correlation coefficient was used to evaluate the relationship between two variables, considering statistical significance the values of $p \leq 0,05$.
- Results** High levels of NT-proBNP were detected in acute myocardial infarction that were associated to mortality and the occurrence of heart failure ($p=0,0001$); The relationship with left ventricle ejection fraction was inversely proportional and statistically significant ($r=0,425$) ($p=0,0001$), a direct correlation existed with the extension of the ischemic damage estimated by transthoracic echocardiography ($r=0,422$) ($p=0,0001$) and with the circulating levels of T Troponin ($r=0,514$), ($p=0,0001$). The correlation with the variables that quantify the left ventricle filling pressure was smaller ($r=0,292$) ($p=0,014$).
- Conclusions** Our investigation allowed us to know that levels of NT-proBNP are associated with well-known prognostic variables and they could being useful in risk stratification of the patients with the diagnosis of acute myocardial infarction.

Key words: Acute myocardial infarction, prognostics variables, risk stratification.

Correspondencia: Dr. Orlando Álvarez Toledo. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba. **Correo electrónico:** orlando.alvarez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo del miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Gracias a las investigaciones de Braunwald, De Bold, Dzau y otros, se sabe que el corazón, además de un órgano hemodinámico, es también un órgano endocrino, múltiples son las sustancias que, ac-

tuando en el corazón o en la vasculatura, son capaces de modificar las respuestas hemodinámicas cardiovasculares; entre ellas se destaca la actividad de los péptidos natriuréticos (PN).¹⁻⁴ El sistema de los PN consiste en más de seis péptidos: el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP), el péptido natriurético tipo C (CNP), el péptido natriurético tipo D (DNP), el péptido natriurético tipo V (VNP)

y además existe un péptido renal denominado urodilatina.⁵ El BNP es segregado tanto por los miocitos auriculares como ventriculares.⁶⁻⁷ En términos de expresión tisular el BNP aparece en mayor proporción en las aurículas que en los ventrículos, pero dado que existe una mayor masa ventricular, el 70% de los BNP derivan de los ventrículos y aumentan en un 88% si existen condiciones fisiopatológicas como aumento de la presión y del volumen ventricular. Esto ha sido confirmado en diversos estudios donde quedó demostrada la correlación entre los cambios de geometría del ventrículo izquierdo, la presión de llenado y las concentraciones plasmáticas de BNP.^{8,9} El pro-BNP se divide en dos moléculas en el momento de su secreción: la porción N-terminal inactiva (NT-proBNP) y el BNP biológicamente activo. Aunque la porción NT-proBNP es biológicamente inactiva, tiene una vida media más larga (aproximadamente de 70 minutos), aparece más precozmente (en la primera o segunda hora), tiene pocas fluctuaciones, circulan en mayor cantidad y son más estables en sangre por lo que se prefieren para la medición. En la práctica clínica, por tanto, se prefiere utilizar NT-proBNP pues en circunstancias patológicas su incremento es proporcional a la injuria hemodinámica, siendo un marcador más útil y confiable que el BNP.^{10,11} Los niveles elevados de NT-proBNP o de PCR (Proteína C Reactiva) identifican a pacientes con un riesgo de mortalidad incrementado independientemente de los niveles de troponinas, y los pacientes con elevación de los tres marcadores tienen un riesgo de muerte que se multiplica por trece en relación con aquellos pacientes con síndrome coronario agudo que muestran valores normales de NT-proBNP y PCR.¹² Recientemente los PN se han utilizado en el ámbito del IAM como marcador funcional de afección miocárdica secundaria a la necrosis e isquemia pues constituyen predictores independientes de Insuficiencia Cardíaca (IC), shock cardiogénico y muerte, dada su alta sensibilidad y especificidad.^{13,14} La elevación de los PN es proporcional al tamaño o extensión del IAM. Varios estudios han demostrado la asociación entre los niveles de BNP y NT-proBNP con la extensión del territorio isquémico al compararlo con estudios de imagen nuclear y ecocardiografía de estrés, por lo que la severidad de las lesiones coronarias y la extensión del daño miocárdico son reflejados por sus niveles circulantes tras un IAM, incluso en ausencia de síntomas de IC o con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) normal.^{15,16} Nuestra investigación nos permitirá conocer si los niveles séricos de NT-proBNP se asocian con algunas variables pronósticas cono-

cidas y por lo tanto pudieran ser de utilidad en la estratificación de riesgo de los pacientes con diagnóstico definitivo de IAM que ingresan en la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC).

OBJETIVOS

General

Evaluar la relación del fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con otras variables de utilidad pronóstica en el infarto agudo del miocardio.

Específicos

1. Evaluar la relación de los niveles séricos de NT-proBNP con variables clínicas de valor pronóstico.
2. Correlacionar los niveles séricos de NT-proBNP con variables pronósticas ecocardiográficas.
3. Identificar la posible relación entre los niveles séricos de NT-proBNP con la Troponina T.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal, en el que se estudiaron 70 pacientes con el diagnóstico de IAM ingresados en la UCC del Cardiocentro del Hospital Hermanos Ameijeiras, en el período comprendido desde enero 2008 hasta abril 2010. Se incluyeron pacientes con diagnóstico definitivo de IAM según criterios establecidos por el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología (ACC/ESC),¹⁷ de menos de 72 horas de evolución, pacientes a los que se realizó la determinación plasmática de niveles de NT-proBNP entre las 12 y 24 horas del inicio de los síntomas y pacientes cuya documentación incluyera todos los requisitos indispensables para alcanzar los objetivos propuestos, o sea, datos clínicos indispensables y variables ecocardiográficas y de laboratorio de utilidad pronóstica en el IMA. Excluyéndose todos aquellos pacientes a los que no se les pudo realizar la determinación de NT-proBNP, con antecedentes de insuficiencia cardíaca conocida, con antecedentes de IAM previo o valvulopatía conocida moderada o severa y antecedentes de insuficiencia renal grave. En este contexto se correlacionaron los niveles de NT-proBNP con variables Clínicas (IC, Muerte de Causa Cardíaca), bioquímicas (niveles de troponina T) y ecocardiográficas (FEVI, Presión de llenado del Ventrículo Izquierdo y Extensión del Daño Isquémico). Una vez recolectados los datos

se procedió a su introducción en una computadora Pentium Dual-Core, se confeccionó una base de datos con todas las variables del estudio y el procesamiento se realizó con el software estadístico SPSSPC (*Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer*), en su versión 11.5 para plataforma Windows.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (Sd) y las categóricas, como frecuencias en porcentajes. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson cuando fue necesario valorar la relación entre dos variables, considerando significación estadística los valores de $p \leq 0,05$.

Se calculó la curva de Características Operador-Receptor (ROC) para estimar el mejor punto de corte para predecir el desarrollo de IC según los niveles de NT-proBNP.

RESULTADOS

Se observó que la media para la edad fue de 64 ± 12 años, la FEVI de un $52 \pm 12\%$ y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo fueron de 12 ± 5 mmHg. Pueden observarse niveles elevados de TnT para una media de 2,14 ng/ml y una media de niveles séricos de NT-proBNP de $4\,625 \pm 6\,110$ pg/ml.

Dentro de las variables clínicas cualitativas se puede apreciar que predominó el sexo masculino en un 64%; el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) estuvo presente en un 66%; la topografía de cara inferior fue ligeramente más frecuente que la de cara anterior (48% y 47% respectivamente). Se realizó intervencionismo coronario a 38 pacientes, de ellos angioplastia coronaria al 40% y cirugía de revascularización coronaria en el 14,3% de los casos. El 70% de los pacientes no presentó signos de descompensación cardiaca tras el IAM y el 30% diferentes estados hemodinámicos de descompensación predominando un Killip y Kimball II que estuvo presente en el 18,6% (13 casos); únicamente el 5,7% (4 casos) presentó signos clínicos evidentes de shock cardiogénico (Killip y Kimball IV).

Los pacientes sin síntomas y signos de IC presentaron una media para NT-proBNP de 2 361 pg/ml con desviación típica de 1 979 pg/ml. Los pacientes que presentaron IC en sus diferentes grados de gravedad tuvieron una media para NT-proBNP de 9 909 pg/ml con desviación típica de 8 806 pg/ml.

Todos los pacientes fueron agrupados en cuartiles de acuerdo con los niveles séricos de NT-proBNP; en el cuartil 1 se encuentran los valores menores a 815 pg/ml, en el cuartil 2 valores entre 815 y 2 913 pg/ml, en el cuartil 3 valores

entre 2 914 y 6 132 pg/ml y en el cuartil 4 valores por encima de 6 132 pg/ml. Se observa que el 30% del total de la muestra no presentó síntomas o signos IC; al agruparlos en cuartiles existe una asociación estadística significativa ($p=0,0001$) y directamente proporcional entre los niveles elevados de NT-proBNP y la presencia de IC, en donde el 20% de los que presentaron IC se encuentran en el cuartil 4 y solamente el 1,4% se encontraba en el cuartil 1; de los casos sin IC el 23% se encontraba en el cuartil 1 y solamente el 4% se encontraba en el cuartil 4. (Tabla1)

El área bajo la curva ROC para predecir IC fue de 0,856 (Grafico 1). En la Tabla No. 2 se muestran puntos de corte del NT-proBNP para predecir el desarrollo de IC en donde se observa que niveles séricos de NT-proBNP de 4925 pg/ml obtuvieron la mejor relación en cuanto a sensibilidad y especificidad ($s=0,76$; $e=0,86$).

Hubo un total de 7 fallecidos que constituyen un 10% de la muestra y se analizó la relación

Tabla 1. Niveles séricos de NT-proBNP según presencia de Insuficiencia Cardiaca

Niveles séricos de NT-proBNP	Insuficiencia Cardiaca				Total	
	No		Sí		No	%
	No.	%	No.	%		
<815	16	23,0	1	1,4	17	24,0
815-2913	15	21,0	3	4,0	18	26,0
2 914-6 132	15	21,0	3	4,0	18	26,0
>6 132	3	4,0	14	20,0	17	24,0
Total	49	70,0	21	30,0	70	100,0

Prueba Chi-cuadrado de Pearson. $p=0,0001$

Tabla 2. Puntos de corte del NT-proBNP para pronóstico de IC

Niveles séricos de NT-proBNP	No	%
3 067,0	0,81	0,67
3 183,5	0,81	0,69
3 387,5	0,81	0,71
3 569,5	0,76	0,71
3 749,0	0,76	0,73
3 891,5	0,76	0,76
3 926,0	0,76	0,78
3 961,5	0,76	0,80
4 117,0	0,76	0,82
4 563,0	0,76	0,84
4 925,0	0,76	0,86
5 138,0	0,71	0,86
5 297,0	0,71	0,88
5 388,0	0,71	0,90
5 500,0	0,67	0,90
5 813,0	0,67	0,92
6 164,0	0,67	0,94
6 247,5	0,67	0,96

entre los niveles séricos de NT-proBNP y la mortalidad, donde se observó que no hubo asociación estadística significativa entre estas variables ($p > 0,05$); sin embargo, llama la atención que ninguno de los decesos se encontraba en el cuartil 1 de los niveles séricos de NT-proBNP.

En el Gráfico 2 se relacionan los niveles séricos de NT-proBNP con la FEVI medidas por ecocardiografía, se observa que existió una correlación moderada ($r = 0,425$) inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($p = 0,0001$).

El Gráfico 3 muestra la relación entre los niveles séricos de NT-proBNP con las presiones de llenado del VI, existió una menor correlación ($r = 0,292$), pero esta fue estadísticamente significativa ($p = 0,014$).

El Gráfico 4 ilustra la relación existente entre los niveles séricos de NT-proBNP y la extensión del daño isquémico del IAM estimado por ecocardiografía transtorácica según el IPMP. Esta relación fue moderada ($r = 0,422$) y estadísticamente significativa ($p = 0,0001$).

En el Gráfico 5 se ilustra la correlación existente entre los niveles séricos de NT-proBNP con la Troponina T. Se obtuvo una importante correlación ($r = 0,514$), directamente proporcional y estadísticamente significativa ($p = 0,0001$).

DISCUSIÓN

En BNP y NT-proBNP se consideran “biomarcadores de estrés miocítico”, que tienen como característica proveer información pronóstica adicional al identificar a los pacientes en riesgo de IC y muerte.³⁹ En el IAM, NT-proBNP se considera incluso mejor que la escala GRACE en la predicción de muerte intrahospitalaria.²³

La edad avanzada es un factor de riesgo independiente de pronóstico adverso en el curso de un IAM.^{24,25} El NT-proBNP se eleva ligeramente con la edad en sujetos normales, la causa de esta elevación no es totalmente conocida: se cree que se deba a fibrosis miocárdica, una función renal alterada (más frecuente en el adulto mayor), o probablemente refleje una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica.²⁶ Además existe una reducción en el receptor de aclaramiento para los PN (NPR-C) conforme aumenta la edad.²⁷ En nuestro trabajo observamos que la edad media de los pacientes infartados (64 años) fue similar a otros estudios nacionales e internacionales. El número de pacientes de edad avanzada que sufren un IAM se ha incrementado en las últimas dos décadas, la mortalidad en este grupo de pacientes es elevada, ya que como se conoce la edad avanzada es un factor de riesgo

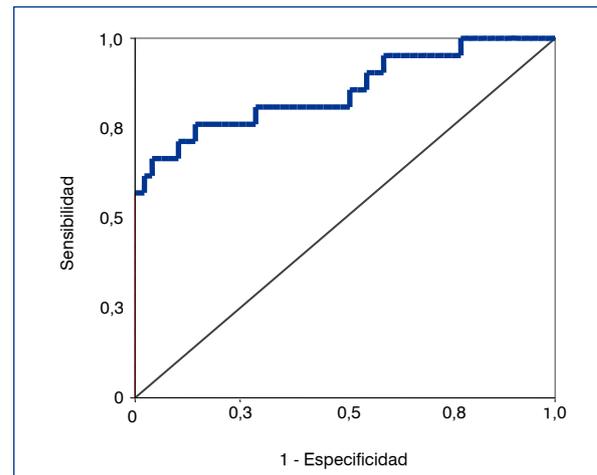


Gráfico 1. Curva ROC para predecir Insuficiencia Cardíaca.

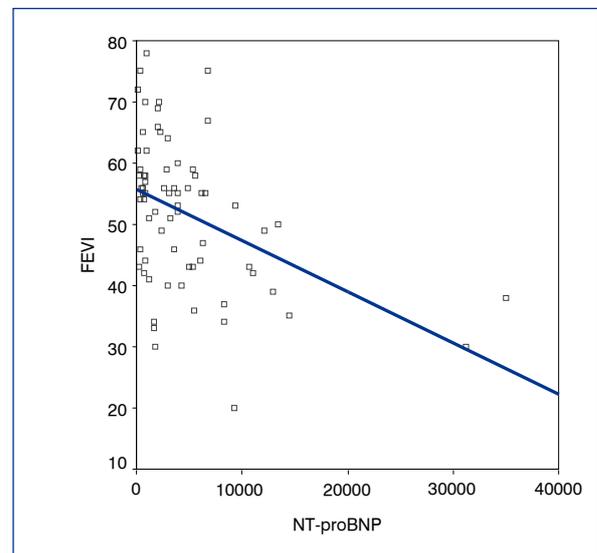


Gráfico 2. Correlación entre Niveles séricos de NT-proBNP y FEVI medida por ecocardiografía transtorácica. Correlación de Pearson: $-0,425$. Significación (p): $0,0001^*$. *La correlación es significativa al nivel $0,01$ (bilateral).

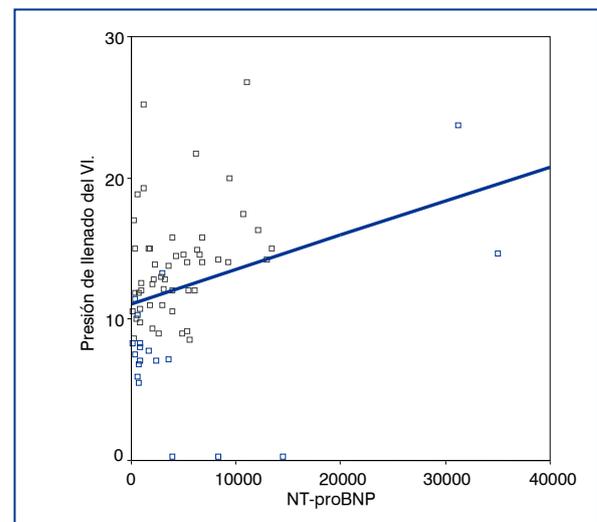


Gráfico 3. Correlación entre Niveles séricos de NT-proBNP y la presión de llenado del VI. Correlación de Pearson: $0,292$. Significación (p): $0,014^*$. *La correlación es significativa al nivel $0,05$ (bilateral).

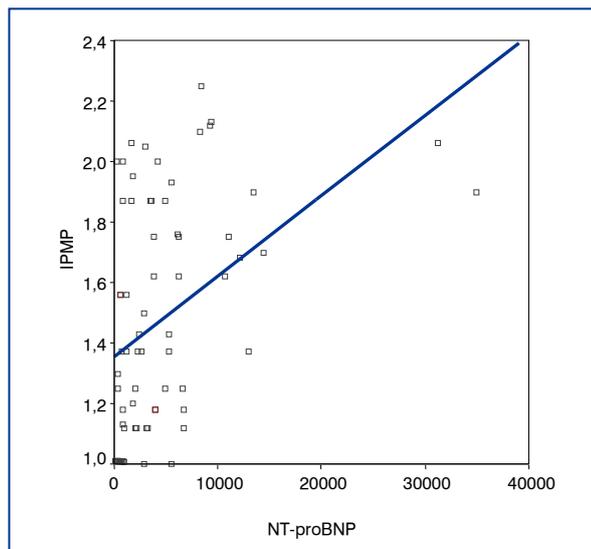


Gráfico 4. Correlación entre Niveles séricos de NT-proBNP y la extensión del daño isquémico del IAM según el IPMP. Correlación de Pearson: 0,422. Significación (p): 0,0001*. *La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

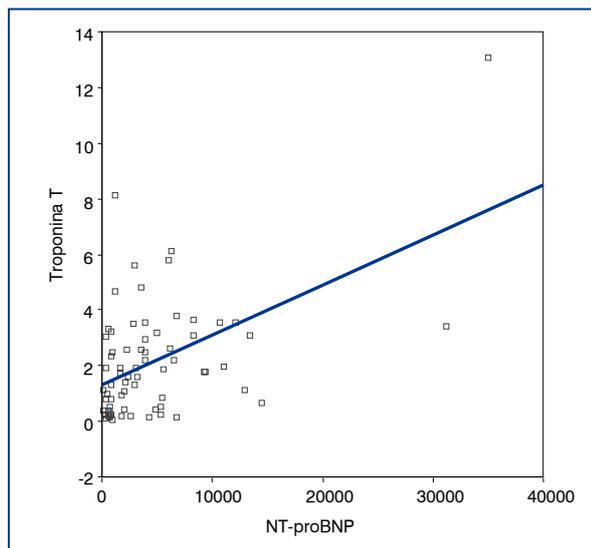


Gráfico 5. Correlación entre Niveles séricos de NT-proBNP y a Troponina T. Correlación de Pearson: 0,514. Significación (p): 0,0001*. *La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

independiente de pronóstico adverso en el curso de un IAM.

En este estudio existió una asociación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre los niveles elevados de NT-proBNP y la presencia de IC. Nuestros resultados son similares a estudios previos como el Val-HeFT²⁸ en donde se comparó el valor pronóstico de diferentes neurohormonas en más de 4 300 pacientes, y el mayor poder predictivo de mortalidad u hospitalización por IC fue el BNP seguido de la Big-endotelina1. Fonarow y cols. midieron los niveles de NT-proBNP al ingreso hospitalario en 48 629 pacientes con IC descompensada, y después de ajustar las características basales de la muestra

existió una correlación lineal entre los niveles de NT-proBNP y la mortalidad.²⁹

En el registro GRACE se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCA: 20% IAM-EST, 14% IAM-SEST, 66% angina inestable aguda (AIA), y se observó que los niveles de NT-proBNP y la escala GRACE fueron fuertes predictores a corto plazo de IC (intra-hospitalaria y a los 30 días) y de angina recurrente intra-hospitalaria. En un subestudio de la investigación OPUS-TIMI-16 se observó que en los SCASEST (Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST) niveles elevados de BNP entre las 40±20 horas posteriores al inicio de los síntomas se asociaron a un mayor riesgo de muerte e IC a los 30 días y 10 meses posterior al evento.^{30,31}

Morita y colaboradores³² observaron que las concentraciones de BNP se elevaban rápidamente con un pico dentro de las primeras 16 horas del IAM. También describieron dos patrones de elevación del BNP: uno monofásico, con un pico a las 16 horas y luego disminución, y otro bifásico, con un pico a las 16 horas y otro a los 5 días; este último se presentaba en pacientes con IAM de cara anterior con signos de insuficiencia cardíaca, niveles más elevados de CK-MB y FEVI más baja.

El valor pronóstico del NT-proBNP en el SCA también fue evaluado en dos subanálisis del estudio GUSTO IV. En el primero el NT-proBNP fue el indicador independiente de mortalidad más fuerte; se observó, además, que la combinación de NT-proBNP y el aclaramiento de la creatinina proporcionaron el mejor modelo predictivo de mortalidad a un año. Otro hallazgo importante de este estudio fue que los niveles elevados de troponina T parecían ser indicadores de mortalidad solamente en los pacientes con niveles de NT-proBNP en el cuartil más alto; así, los pacientes que cursan un SCA con niveles no muy elevados de NT-proBNP parecen tolerar mejor infartos moderadamente extensos con un riesgo bajo de muerte. En el segundo subanálisis del GUSTO IV³³ NT-proBNP también se asoció a mortalidad al año además el beneficio de la ICP (Intervencionismo Coronario Percutáneo) en cuanto a la disminución de la mortalidad se observó únicamente en aquellos con niveles marcadamente elevados de NT-proBNP, demostrando que el NT-proBNP no solo ayudaba en la estratificación de riesgo sino también para la identificación de aquellos que se benefician de un tratamiento de revascularización miocárdica temprana. Además, una investigación basada en el estudio TACTICS-TIMI 18 en el que incluyeron a 1 676 pacientes con diagnóstico de IAM-EST o AIA este biomarcador

predijo muerte y la ocurrencia de IC a corto (7días) y mediano plazo (180 días).³⁴

Taiwar y cols. analizaron los PN en pacientes que tenían una FEVI <40% medida a las 48 horas post-IAM y observaron que estos tenían concentraciones de BNP significativamente más elevadas en comparación a los que tenían una FEVI >40%, para concluir que el NT-proBNP tiene un alto valor predictivo negativo para la identificación de pacientes con disfunción del VI posterior a un IAM.³⁵

El estudio de López y cols. mostró correlación del NT-proBNP con el cociente E/e' tanto en fase subaguda como en la crónica del IAMCEST.³⁶ La posible explicación a esta observación puede ser que el NT-proBNP en fase subaguda no solo esté influido por la presión de llenado ventricular, sino también por la isquemia. Es decir, a diferencia del cociente E/e', el NT-proBNP es más un marcador de enfermedad cardíaca que de aumento de presión de llenado izquierda.

Similares hallazgos a nuestro estudio obtuvieron Weber y cols. en los que existió correlación entre el tamaño y la severidad del insulto isquémico con la magnitud del incremento de los péptidos natriuréticos.³⁷

Varios estudios han confirmado la relación de los niveles del NT-proBNP y las concentraciones de troponina, así por ejemplo, en el estudio de Ossa y cols. se observa cómo en el 38% la CI (Cardiopatía Isquémica) era la causa de la IC, y fueron estos pacientes los que presentaron los niveles más altos de NT-proBNP, resultados similares a los encontrados por Talwar y cols. en donde, además, se observó una mayor concentración de NT-proBNP en pacientes con troponinas elevadas.^{38, 39}

Varios hallazgos sugieren que la isquemia miocárdica aislada también pudiera causar elevación de NT-proBNP.

Weber y cols. sugieren que en los pacientes con un SCA considerado de bajo riesgo, por presentar valores normales de troponinas, los niveles de NT-proBNP por encima de 474 pg/ml ayudarían a diferenciar a aquellos con riesgo alto por lo que pueden tomarse en cuenta para la estratificación de riesgo en pacientes con una TnT normal.⁴⁰

La troponina proporciona una estimación de la masa miocárdica necrótica, mientras que el NT-proBNP ofrecería una impresión de la repercusión funcional de esa masa, por lo que al medir mecanismos fisiopatológicos diferentes, pero interdependientes, su combinación representa una estrategia atractiva para mejorar la estratificación de riesgo y predecir el pronóstico.⁴¹⁻⁴³

CONCLUSIONES

En el IAM se detectaron niveles elevados de NT-proBNP que se asociaron a la mortalidad. El NT-proBNP tiene un alto valor predictivo positivo para identificar pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo posterior a un IAM, con o sin IC. Los niveles de NT-proBNP tienen una alta correlación con la extensión del daño isquémico estimado por ecocardiografía transtorácica y con los niveles circulantes de Troponina T durante la fase aguda del IAM no tanto así con la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Harrison DC, and Chidsey C A. The Heart as an endocrine organ. *Am. J. Med.* 1964;36:14.
2. De Bold AA, Borenstein HB, Verces AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* 1981;28:89-94.
3. Dzau VA. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol.* 1987;59 (Sup. A):59A-65A.
4. Gamboa A, Raúl, Vivas A Pablo. Los Péptidos Natriuréticos y su Efecto Cardiovascular. *Rev Per Cardiol.* 2002;28:1.
5. Martínez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the Natriuretic Peptides. *Am J Cardiol.* 2008;101:3^a-8A.
6. Braunwald E. Tratado de Cardiología, Texto de Medicina Cardiovascular. 7ma edición. Philadelphia EUA: WB Saunders; 2007.
7. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-22.
8. Qi W, Maticen P, Kjekus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Andersen K, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;142:725-32.
9. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end diastolic pressure. *Clin Cardiol.* 1993;16:553-57.
10. Ramos HR. Péptidos natriuréticos en los síndromes coronarios agudos, *Rev Arg Cardiol.* 2005;Vol.34 Suplemento 1 S-71.
11. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357-68
12. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA. 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;105:1760-63.
13. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, LeHelloc A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733-9.
14. Mueller C. The use of B-type natriuretic peptides in coronary artery disease: utile or futile? *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:215-6.
15. 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. 2003;108(24):2987-92.
16. Chatha K, Alsoud M, Griffiths MJ. B-type natriuretic peptide in reversible myocardial ischaemia. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(11):1216-17.

17. European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Cardiol* 2006; Año XIII (39):22-26.
18. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
19. Alberca-Moreno M, Zamorano JL, García-Fernández MA. Valoración de la función cardíaca. En: M. A. García-Fernández y J. L. Zamorano. *Procedimientos en Ecocardiografía*. McGraw-Hill, Interamericana de España, S.A.U 2004; Cap.3: 57-74.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñónez MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.
21. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *Manual de Ecocardiografía*. 2da edición en español. Editorial Marbán. Madrid, España, 2004; 41-43.
22. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
23. Chan D, Leong L. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine*. June 2010, 8:34.
24. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Groswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7 472 octogenarians. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:723-30.
25. Barakat K, Wilkinson P, Deane A, Fluck D, RanJadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353:955-9.
26. Tang WH, Francis GS, Morrow DA. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*. 2007;116(5):e99-e109.
27. Kawai K, Hata K, Tanaka K. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol*. 2004;93:719-23.
28. Latini R, Masson S, Anand I. The comparative prognosis value of plasma neurohormones at baseline in patients with Heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J*. 2004;25:292-9.
29. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in hospital mortality in acute decompensated Heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1943-50.
30. Sinclair H, Paterson M, Walker S. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome: evaluation of B-type natriuretic peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score. *Scott Med J*. 2007;52:8-13.
31. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1014-21.
32. Morita E, Yassue H, Yoshimura M. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88:82-91.
33. James SK, Lindbäck J, Tilly J. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1146-54.
34. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM. 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.
35. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J*. 1999;20:1736-44.
36. López J, Fernández M, Manchab F, Urbanoa J, Guisadoa A, Villa M. NT-proBNP y variables ecocardiográficas en el infarto con elevación del ST tratado con angioplastia primaria: relación entre ambos y utilidad como predictores de remodelado ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(9):1019-27.
37. 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.
38. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hernás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:7-15.
39. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J*. 1999;20:1736-44.
40. Weber M, Bazzino O, Navarro J, Fuselli J, Botto F, Pérez D, et al. N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Assessment Provides Incremental Prognostic Information in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values Upon Admission. *JACC*. 2008;51(12):1188-95.
41. Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2004;346:119-28.
42. García-Moll X. Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:8-14.
43. Rolandi F, Guzmán L, Rubinstein F, Gabay JM, Sarmiento R, Pérez D, et al. El NT-proBNP predice mal pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y función ventricular conservada. *Rev Arg Cardiol*. 2006;74:1.

Recibido: 1 de julio de 2011.

Aceptado: 20 de enero de 2011.